148

Revista Argentina de Mastología

Órgano de la Sociedad Argentina de Mastología

Volumen 40
Número 148
Diciembre 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)

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

Revista Argentina de
Mastología

Órgano de la Sociedad Argentina de Mastología

AÑO 2021 | VOLUMEN 40 | Nº 148

Sumario

Editorial

7 Evolución del tratamiento quirúrgico de la axila en cáncer de mama estadios iniciales sin neoadyuvancia.
Dra. Cristina Noblía

In memoriam

14 Dr. Baltasar Eduardo Lema.
Alejandra Maciel

16 Dr. Adolfo H. Mosto.
Julián Mosto

Trabajo original

18 Encuesta sobre el uso de la toma de decisiones compartida en el tratamiento del cáncer de mama de los profesionales involucrados en el manejo del cáncer de mama en Argentina.
Luciano Mignini, Marta Maes-Carballo, Manuel Martín-Díaz, Aurora Bueno Cavanillas, Khalid Saeed Khan

Sesiones científicas
Presentación de caso clínico

38 Presentación de Caso Clínico: Carcinoma de mama luego de mastectomía de reducción de riesgo en paciente con mutación BRCA1.

Ignacio L. Mc Lean, Diana Montoya, Constanza Vallone, Pamela García Suarez, Darío Schejtman, Eduardo Beccar Varela, Brian Morris, Julia Barber, Barbarita Garaycoechea, Cecilia Herbel

Trabajos originales

44 Factores predictores de compromiso axilar en tumores triple negativos.

Paula Barrera, Sebastián Udry, Martina Bernarda, Marianela Ramírez, María Echeverz, Marcelo Pannunzio, Martín Darraidou

60 Valor de la ruptura capsular y extensión extranodal en el ganglio centinela como predictores del estado axilar en pacientes con cáncer de mama T1-T2.

Luciana Sabatini, Carolina Ponce, Verónica Fabiano, Martín Loza, Mora Amat, Florencia Cappuccio, Priscila Holub, Fernando Diaz Couselo, Sergio Rivero, Adrián Nervo, Victoria Costanzo, Jorge Nadal, José Loza, Federico Coló, Reinaldo Chacón

80 Disfunción sexual en cáncer de mama: Efecto colateral.

María Florencia Costa, Daniela Maltagliatti, Sandra Magirena, Andrea Volpini Crespo, Giselle M. Pizarro, Mary Carrasco Maldonado, Cecilia Temple, Laura Santoro, Verónica Sanchotena, Carina Gon, Diego Flaks, Claudia P. Arias

101 Factores Predictivos de Compromiso Axilar en ocasión de Ganglio Centinela Positivo en Cáncer de Mama Temprano.

Sabina Santini, Miriam Barrios, Antonella Collard, Andrés Del Castillo, María Soledad Del Castillo, Karina Giana, Benjamín Gorostiaga, Eduardo Pierotti, Valeria Valencia, Néstor Garello, Gladys Martellotto, René Del Castillo

117 Mastitis granulomatosa idiopática. Características clínicas, imagenológicas, patológicas y su correlación con la respuesta al tratamiento - Hospital Dr. Cosme Argerich.

Gustavo Fernández, Ingrid Sehringer, Darío Mata, Eliana Blanco, Mariela Fernández

147 Reglamento de Publicaciones

Revista Argentina de
Mastología

Órgano de la Sociedad Argentina de Mastología

AÑO 2021 | VOLUMEN 40 | Nº 148

Summary

Editorial

7 Evolution of axillary surgical treatment in initial breast cancer without neoadjuvant chemotherapy.
Dra. Cristina Noblía

In memoriam

14 Dr. Baltasar Eduardo Lema.
Alejandra Maciel

16 Dr. Adolfo H. Mosto.
Julián Mosto

Original article

18 Survey on the use of shared decision-making in the treatment of breast cancer by professionals involved in the management of breast cancer in Argentina.
Luciano Mignini, Marta Maes-Carballo, Manuel Martín-Díaz, Aurora Bueno Cavanillas, Khalid Saeed Khan

Cientific sessions
Case report

38 Case report: Breast carcinoma after risk reducing mastectomy in a BRCA+ patient.

Ignacio L. Mc Lean, Diana Montoya, Constanza Vallone, Pamela García Suarez, Darío Schejtman, Eduardo Beccar Varela, Brian Morris, Julia Barber, Barbarita Garaycoechea, Cecilia Herbel

Original articles

44 Predictive factors of axillary lymph node metastates in triple negative tumors.

Paula Barrera, Sebastián Udry, Martina Bernarda, Marianela Ramírez, María Echeverz, Marcelo Pannunzio, Martín Darraidou

60 Significance of extracapsular extension in sentinel lymph nodes as a predictor of axillary lymph node status in T1-T2 breast cancer patients.

Luciana Sabatini, Carolina Ponce, Verónica Fabiano, Martín Loza, Mora Amat, Florencia Cappuccio, Priscila Holub, Fernando Diaz Couselo, Sergio Rivero, Adrián Nervo, Victoria Costanzo, Jorge Nadal, José Loza, Federico Coló, Reinaldo Chacón

80 Sexual dysfunction in breast cancer: A side effect.

María Florencia Costa, Daniela Maltagliatti, Sandra Magirena, Andrea Volpini Crespo, Giselle M. Pizarro, Mary Carrasco Maldonado, Cecilia Temple, Laura Santoro, Verónica Sanchotena, Carina Gon, Diego Flaks, Claudia P. Arias

101 Predictive Factors of Axillary Compromise on the Occasion of Positive Sentinel Lymph Node in Early Breast Cancer.

Sabina Santini, Miriam Barrios, Antonella Collard, Andrés Del Castillo, María Soledad Del Castillo, Karina Giana, Benjamín Gorostiaga, Eduardo Pierotti, Valeria Valencia, Néstor Garello, Gladys Martellotto, René Del Castillo

117 Idiopathic granulomatous mastitis: clinical, imagenological, pathological characteristics and their correlation with treatment response.

Gustavo Fernández, Ingrid Sehringer, Darío Mata, Eliana Blanco, Mariela Fernández

147 Publications Regulations

EDITORIAL

EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA AXILA EN CÁNCER DE MAMA ESTADIOS INICIALES SIN NEOADYUVANCIA

Has recorrido muchacha un largo camino

Desde mis comienzos en la práctica de la mastología he vivido cambios sustanciales en el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama y de la axila. Desde participar en cirugías agresivas como una mastectomía radical con disección de la cadena mamaria interna (operación de Urban) hasta evaluar si es necesario o no realizar la técnica de ganglio centinela en tumores iniciales (Sound, Insema). También he visto realizar linfadenectomía de los tres niveles axilares por carcinoma intraductal cuando hoy prácticamente la única indicación es cuando se efectúa una mastectomía.

El objetivo principal del desescalamiento en el tratamiento quirúrgico de la axila es reducir la morbilidad que conlleva una linfadenectomía axilar sin comprometer la seguridad oncológica.

Históricamente la axila era considerada un lugar de tránsito entre la mama y las metástasis a distancia y se creía que la exéresis de los ganglios axilares era necesaria para evitar las mismas. A medida que fue evolucionando el tratamiento del cáncer de mama se comprobó que la linfadenectomía axilar no influía en la evolución de las pacientes pero seguía siendo útil para la estadificación y para el pronóstico. La identificación de metástasis axilares impactaba en la decisión del tratamiento adyuvante. Esto no sucede en la actualidad debido al advenimiento de los subtipos moleculares tumorales que son los que marcan en la actualidad el tratamiento de las pacientes.

El uso cada vez más frecuente de la neoadyuvancia en cáncer de mama en estadios iniciales a cambiado el paradigma del tratamiento

quirúrgico tanto en pacientes con axila clínicamente negativa como positiva. En este editorial no incluiré los estudios de ganglio centinela y neoadyuvancia.

Empecemos con la historia...

En la década del 80 se publicaron los resultados del NSABP B-04. Protocolo prospectivo randomizado cuyo objetivo principal fue determinar si no tratar la axila era tan efectivo como tratarla. 1079 pacientes con axila clínicamente negativa fueron randomizadas a mastectomía con linfadenectomía axilar, solo mastectomía o mastectomía con radioterapia. 40% de las paciente con linfadenectomía axilar presentaron metástasis axilares, pero solo el 18.6% de las pacientes a las cuales no se efectuó tratamiento en la axila tuvieron recidivas loco regionales. Este dato es importante ya que indica que dejar ganglios metastásicos en la axila sin cirugía o radioterapia no aumenta significativamente el índice de metástasis a distancia o la mortalidad por cáncer de mama. Este estudio no mostró diferencias en términos de sobrevida global y sobrevida libre de metástasis a distancia. El último seguimiento de este protocolo, que fue publicado en el 2002, mostró los mismos resultados con un seguimiento de 25 años.[1]

En la década del 1990 comienzan los estudios de investigación de la técnica de ganglio centinela para pacientes con estadios iniciales y axila clínicamente negativa. Básicamente en estos protocolos se realizaba la técnica de ganglio centinela y cuando este no presentaba metástasis se las randomizaba en 2 ramas: linfadenectomía axilar o solo ganglio centinela. Estos protocolos (Milán Trial, Almanac, NSABP B32) demostraron que la recurrencia local y la sobrevida global eran estadísticamente equivalentes con o sin linfadenectomía cuando el ganglio centinela era negativo.

Uno de los protocolos más importante a mí entender es el NSABP B 32 (1999-2004). Es un estudio randomizado, prospectivo y multicéntrico que incluyó 5611 pacientes con T1,T2, axila clínicamente negativa. Este protocolo demostró que la sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad es igual con o sin linfadenectomía cuando el ganglio centinela es negativo. A las pacientes a las cuales se les realizaba la linfadenectomía axilar por ganglio centinela positivo en el 61,5% de los casos fue el único positivo.

Los ganglios centinelas eran estudiados solo con la técnica de Hematoxilina Eosina. En 3989 pacientes el ganglio centinela fue negativo. Estos ganglios negativos fueron estudiados nuevamente con técnicas de inmunohistoquímica y el 15,9% de los ganglios tenían metástasis ocultas (células tumorales aisladas y micrometástasis). Si bien en estas pacientes la sobrevida global fue menor (95.8% sin microme-

tástasis vs 94.6% con micrometástasis) esta diferencia no fue clínicamente significativa.[2]

Un protocolo poco nombrado por la mayoría de nosotros es el Z0010 (1999-2003). Es un estudio prospectivo, multicéntrico, observacional y no randomizado que incluyó 5119 pacientes con T1 T2 axila clínicamente negativa a las cuales se les realizaría cirugía conservadora. Los objetivos fueron determinar la prevalencia y significancia pronóstica de metástasis ocultas en el ganglio centinela y en médula ósea (3%) y proveer un mecanismo para identificar mujeres con metástasis en el ganglio centinela detectadas por hematoxilina eosina que podían ser candidatas para el Z0011. En 3904 pacientes el ganglio centinela fue negativo con la técnica de hematoxilina eosina y el 10.5% presentaron metástasis ocultas con inmunohistoquímica. La sobrevida global y libre de enfermedad fue igual con o sin metástasis ocultas.[3]

Tenemos que destacar dos resultados importantes de estos protocolos que dieron el puntapié inicial para los estudios sin linfadenectomía axilar con ganglio centinela positivo:

1. Las micrometástasis no aumentan el porcentaje de recidivas axilares y no empeoran la sobrevida.

2. En el 61.5% de las pacientes el ganglio centinela fue el único positivo.

Basados en estos resultados comenzaron a efectuarse los estudios de investigación que expondré.

En la década del 2000 se desarrollaron los protocolos que cambiaron la conducta frente al ganglio centinela positivo.

El IBCSG 23-01 (2001- 2010) es un estudio multicéntrico, prospectivo randomizado que incluyó a 934 pacientes con cirugía conservadora o mastectomía (9%). Tumores hasta 5 cm con axila clínicamente negativa y ganglio centinela con micrometástasis. Randomización en dos ramas: linfadenectomía axilar o solo ganglio centinela. 69% de las micrometástasis eran menores a 1 mm y 29 medían entre 1.1 a 2 mm, en el 2% las metástasis eran mayores a 2mm. El 92% de los tumores medían menos de 3 cm. En las pacientes con linfadenectomía se encontraron ganglios positivos adicionales en el 13% de las pacientes. Luego de un seguimiento de 9.7 años no hubo diferencia en la sobrevida libre de enfermedad, sobrevida global y recurrencias. Este estudio demuestra que las micrometástasis no impactan en la sobrevida y que la linfadenectomía axilar no está justificada en pacientes con micrometástasis en el ganglio centinela que realizarán tratamiento conservador y tratamiento adyuvante sistémico.[4]

El estudio AATRM 048/13 que randomizaba pacientes con tumores menores a 3.5 cm y micrometástasis en el ganglio centinela a linfadenectomía axilar versus solo ganglio centinela reportó los mismos resultados.[5]

En febrero del 2012 se publicó en la revista JAMA el protocolo ACOSOG Z0011 (1999–2004) que cambió la conducta frente al ganglio centinela positivo.[6] Estudio prospectivo, randomizado, multicéntrico que incluyó 891 pacientes T1,T2 N0 M0 a las cuales se les realizaría tratamiento conservador. Las pacientes con 1 o 2 ganglios centinela positivos fueron randomizadas intraoperatoriamente o en el postoperatorio a linfadenectomía o solo ganglio centinela. Todas las pacientes debían ser tratadas con radioterapia postoperatoria del volumen mamario y recibir tratamiento sistémico. Las pacientes con metástasis identificadas solo por inmunohistoquímica, con 3 o más ganglios positivos, con ruptura capsular, con conglomerado axilar metastásico y con neoadyuvancia no eran elegibles. La sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad fue igual para las dos ramas de tratamiento.

Este estudio en su primera publicación fue muy criticado: seguimiento corto, no incluyó la cantidad de pacientes programadas, pacientes con tumores pequeños, campos de radioterapia más altos para incluir la irradiación de la axila, etc. Sin embargo a pesar de todas estas críticas las sociedades científicas como ASCO, NCCN, ESMO, Sociedad Americana de Cirujanos de Mama avalan no realizar la linfadenectomía axilar si se cumplen los criterios del Z0011. La última actualización del Z0011 es de 10 años y demuestra los mismos resultados: sobrevida global de 86.3% para la rama ganglio centinela solo y 83.6% para la rama linfadenectomía (p = .02), sobrevida libre de enfermedad de 80.2 % ganglio centinela solo y 78.2% para linfadenectomía (p= .32), recurrencia axilar 1.5% en la rama de ganglio centinela solo y 0.5% en la de linfadenectomía axilar (p= .28).[7]

Otro protocolo importante es el AMAROS (2001-2010) prospectivo, multicéntrico y randomizado.[8] Se analizaron 1425 pacientes con cáncer de mama T1,T2 N0 con por lo menos un ganglio centinela metastásico. Las pacientes fueron randomizadas a linfadenectomía axilar o a radioterapia axilar. Con un seguimiento de 6 años no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los 2 grupos con referencia a la sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global. Las recidivas axilares fueron 0.43% en la rama de linfadenectomía y 1.19% en la de radioterapia. 33% de las pacientes con linfadenectomía tuvieron ganglios no centinelas metastásicos. Las pacientes tratadas con radioterapia tuvieron menos linfedema (11%) que con linfadenectomía (23%). Esto no implica que la radioterapia axilar esté siempre indicada en pacientes con ganglio centinela positivo. Es más, el roll de la radioterapia en ganglios positivos es un tema de permanente debate.

Existen pocos datos acerca del manejo de las pacientes con mastectomía y con ganglios centinelas metastásicos. En el AMAROS a 248 pacientes se les realizó una mastectomía. A pesar de que el número

es pequeño la recurrencia axilar fue semejante con la linfadenectomía axilar o con radioterapia.

Ante la evidencia científica que nos demuestra que en ganglio centinela positivo la linfadenectomía axilar se puede obviar en casos seleccionados la Sociedad Argentina de Mastología propuso realizar un consenso de ganglio centinela positivo dentro del Programa Nacional de Consensos inter Sociedades.[9] Este se publicó en el año 2018. Las principales conclusiones fueron:

1. La linfadenectomía axilar puede ser omitida en las pacientes con células tumorales aisladas y micrometástasis en el ganglio centinela a las cuales se les realizará tratamiento conservador y podría ser omitida en los casos de mastectomía.

2. Sugiere omitir la linfadenectomía axilar en casos seleccionados de cáncer de mama con axila clínicamente negativa, T1T2 con 1 o 2 ganglios centinelas positivos, con tratamiento conservador y adyuvancia sistémica que cumplan con los criterios del Z0011.

3. La linfadenectomía axilar debe ser el estándar de cuidado en pacientes con mastectomía y macrometástasis.

En los casos en que el ganglio centinela sea positivo en la biopsia diferida el equipo actuante puede optar por radioterapia axilar.

Un estudio post Z0011 demostró que la mayoría de los oncólogos en Estados Unidos tratan la axila con radioterapia en los casos con ganglios centinelas positivos a las cuales no se les realizó la linfadenectomía. Sin embargo, todavía no es claro el roll de la radioterapia axilar en ganglios centinelas con macrometástasis.

Existen estudios prospectivos en curso que incluyen pacientes con mastectomía y ganglios centinelas positivos con macrometástasis. Por ejemplo, el POSNOC en el cual se randomizan a las pacientes en 2 ramas: a) tratamiento adyuvante y no hacer ninguna cirugía en la axila b) tratamiento adyuvante y radioterapia o linfadenectomía axilar.

En la era del 2010 surgen los estudios prospectivos europeos cuyo objetivo es verificar la utilidad de la técnica del ganglio centinela en pacientes de bajo riesgo (SOUND, INSEMA y BOOG 2013-08) y evaluar si la falta del conocimiento del estado patológico axilar puede influir en la decisión del tratamiento adyuvante sistémico. El SOUND (2012-2017) es un estudio prospectivo, randomizado y multicéntrico que compara la técnica de ganglio centinela versus no cirugía axilar en pacientes con tumores hasta 2 cm con axila clínicamente negativa, con ecografía axilar negativa o con punción citológica de ganglio sospechoso negativa. Se incluyeron 1463 pacientes. En la rama con ganglio centinela tuvieron micrometástasis el 5.1% y el 8.6% macrometástasis. Todavía están en evaluación la sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad.[10]

Futuro

¿No más ganglio centinela en carcinoma intraductal con microinvasión? El porcentaje de metástasis en estos casos es entre el 2 y el 20%. El bajo riesgo de macrometástasis (1.9%) sin modificación de sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad sugiere que la técnica de ganglio centinela podría no ser necesaria en los casos de carcinoma intraductal con microinvasión.[11]

¿No más ganglio centinela en pacientes de bajo riesgo?

¿Utilizaremos solo la ecografía axilar u otro método diagnóstico para estadificar la axila? Esperamos los resultados del Sound y del Insema.

¿Seguiremos realizando linfadenectomía axilar en pacientes que no cumplan con los criterios del Z0011 o con macrometástasis y mastectomía?

¿Cuál será el roll de la radioterapia en el tratamiento de la axila?

Mensajes para llevar a casa

Uno debe tener la mente abierta para todos estos cambios, sin embargo no tenemos que poner en peligro lo que se logró en el tratamiento quirúrgico de la axila en los últimos 40 años.

Realicemos un balance entre los riesgos de recaída y la disminución de los efectos colaterales. La cirugía aún en el siglo 21 sigue siendo un tratamiento con intención curativa muy importante y quizás el menos agresivo. Ni la mejor radioterapia ni el mejor tratamiento sistémico pueden suplantar una cirugía insuficiente o inadecuada. El desescalamiento debe ser avalado por protocolos clínicos.

En la década de los 80 el tratamiento quirúrgico del la axila era fácil para los médicos ya que en todos los estadios realizábamos la linfadenectomía pero era muy traumática para las pacientes. En la década del 2020 es mucho menos traumático para las pacientes pero la elección del mismo es más difícil para los médicos.

Referencias

1. Fisher B, Jeong J, Anderson S, Bryant J, Fisher E, Wolmark. Twenty five year follow – up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastecomy and total mastectomy followed by radiation. N England J Med 2002, 347 (8): 567 – 75. ◄

2. Krag DN, Anderson S, Julian T, et al. Sentinel node resection compared with conventional axillary lymph node dissection in clinically node negative patients with breast cancer: NSABP B-32 randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2010: 11 (10): 927-33. ◄

3. Guiliano A, Hawes D, Ballman K, et al. Association of ocult metastasis in sentinel node and bone marrow with survival among women with early stage invasive breast cancer. JAMA 2011,306(4): 386-93. ◄

4. Galimberti V, Cole B, Viale G, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with breast cancer and sentinel nodes micrometastasis : (IBCSG 23-01) : 10 years follow-up of a randomised control trial.Lancet oncology 2018: 19(10): 1385-93. ◄

5. Sola M, Alberro J, Fraile M et al. Complete axillary lymph node dissection versus clinical follow up in breast cancer patients with sentinel node micrometastases: final results from the multicentric clinical trial AATRM 048/13/2000. Ann Surg Oncol 2013: 20 (1):120-7. ◄

6. Giuliano A, Hunt K, Ballman K. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. JAMA 2011,305(6):569- 75. ◄

7. Giuliano A, Ballman K, McCall L, et al. Effect of axillary dissection vs no axillary dissection on 10 years overall survival among women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: the Z0011 randomized clinical trial. JAMA 2017:318. 918-36. ◄

8. Donker M, van Tienhoven G, Straver M, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981- 22023 AMAROS): a randomized, multicentre open label phase 3 non inferiority trial. Lancet Oncol. 2014, 15 (12): 1303- 10. ◄

9. Ganglio Centinela positivo en estadios iniciales de cáncer de mama. Consenso Intersociedades. Revista Argentina de Mastología 2018;(36):12-56. ◄

10. Gentilini O, Veronesi U. Abandoning sentinel lymph node biopsy in early breast cancer? A new trial in progress at the European Institute of oncology of Milan. Sound Trial. Breast 2012; 21: 678-81 ◄

11. Magnoni, F, Galimberti V, Corso G, Intra M, Sacchini V, Veronesi P. Axillary Surgery in breast cancer. An update historical perspective. Seminars in Oncology. 2020;(23):15-30 ◄

Miembro Fundador de la Sociedad Argentina de Mastología.

In memoriam: Dr. Baltasar Eduardo Lema

El domingo 10 de octubre pasado nos dejó el Dr. Baltasar Eduardo Lema.

En lo formal, el Dr. Lema fue nada más y nada menos que Miembro Fundador de nuestra sociedad, la Sociedad Argentina de Mastología. Miembro Vitalicio desde 2014 y Miembro Honorario Nacional desde 2019. También se desempeñó como Miembro del Consejo Asesor del Curso Anual de la Escuela Argentina de Mastología y fue Miembro de las Comisiones Directivas durante los años 1978-1979 y 1986-1987, desempeñándose como Vocal, Sub-director de Publicaciones en 1990-1991 y Director de Publicaciones en 1992-1993. Pero más allá de los cargos formales, el Dr. Lema colaboró con la Sociedad dictando innumerables clases y cursos de la especialidad, tutorías con proyección de preparados histológicos, conferencias en congresos nacionales e internacionales organizados por la SAM y la SIS.

El Dr. Lema fue un referente nacional en patología mamaria y ginecológica; miles de casos en consulta pasaron por sus manos y por sus ojos, siempre resueltos con la mejor predisposición para ayudar con el caso difícil o el informe complicado. En patología mamaria, cómo no recordar el relato de sus primeras congelaciones con diagnóstico de "carcinoma escirro", al cual seguía la mastectomía; o en los comienzos de la biopsia radio-quirúrgica, su "noche negra", para referirse al carbón; o ya con la biopsia por punción percutánea, su famoso "es como mirar la mama por el agujero de la cerradura". Y cuántas horas o tardes enteras dedicadas a los cambios columnares y a encontrar el término "proliferación atípica intraductal", incluso

antes de ver estos temas "publicados en inglés". Incontables anécdotas referidas a la patología de la mama a lo largo de su vida.

Sus colegas patólogos lo distinguieron con el merecido título de Maestro de la Patología Argentina. El Dr. Lema fue, es y será siempre un MAESTRO para los que tuvimos el privilegio de aprender de él en el día a día, durante largos años y para los que tan sólo disfrutaron de sus inolvidables clases. Los primeros, seguiremos preguntándonos qué opinaría EL DOCTOR de tal o cual caso. Los segundos, seguramente recordarán algún concepto importante que también los ayude a llegar a un diagnóstico. Pero todos recordaremos su inigualable generosidad para enseñar. Y su pasión por la patología. Porque eso fue, un apasionado de la patología en general y de la patología mamaria y ginecológica en particular.

El Dr. Lema se entregó en cuerpo y alma a su profesión, a la cual le dedicó su vida, muchas veces con la compañía de su otra pasión, la música. "Se ve lo que se sabe ver"; o "la práctica hace al maestro", eran algunas de las frases con las que nos obligaba a superarnos día a día.

Niño prodigio, genio, culto, estudioso y curioso de todo lo que pudiera aprender, nos deja un invaluable legado que debemos honrar, ejerciendo nuestra profesión y nuestra especialidad con el mismo "fuego sagrado" que él nos inculcó desde nuestros comienzos.

¡Hasta siempre querido Maestro!

Alejandra Maciel

In memoriam: Dr. Adolfo H. Mosto

A mi padre le gustaría que comience este recordatorio diciendo que nació y vivió su infancia en el barrio de Barracas, que allí fue al colegio primario, que hizo el secundario en el Colegio Nacional de Buenos Aires y que era hincha de Boca. Cumplí.

Ahora sí puedo empezar.

El detalle y la enumeración de sus logros profesionales nos dirá que se graduó como médico en la Universidad de Buenos Aires; que se doctoró con la tesis titulada "Displasias Mamarias"; que fue jefe de los Servicios de Anatomía Patológica de los Hospitales Municipales de la Ciudad de Buenos Aires Guillermo Rawson y J.M Ramos Mejía; docente a cargo de la Cátedra de Patología en el Hospital Ramos Mejía; Director de la Escuela Municipal de técnicos en histología; miembro de la Asociación Médica Argentina, de la Sociedad Argentina de Patología; socio fundador de la Sociedad Argentina de Mastología en donde integró numerosas comisiones directivas, fue presidente y además director, en dos periodos, del Curso Anual de Mastología.

Colaborador de varios libros, entre ellos "La Mama" de Julio Uriburu; autor de trabajos nacionales e internacionales; relator en cursos, jornadas y congresos; recibió premios como el "Domingo Brachetto Brian" de la Academia Nacional de Medicina, con el trabajo "Histopatología de la Glándula Mamaria" y recibió el titulo de "Maestro ilustre de la Mastología".

Pero lo más importante es que detrás de estos logros conseguidos con pasión, compromiso y esfuerzo, había esencialmente un buen hombre, en todo sentido, como marido, padre, abuelo, amigo y compañero de trabajo.

Para resaltar esto quiero compartir palabras y sentimientos de los muchos mensajes que he recibido y que lo recuerdan como "maestro", "amigo", "buen carácter", "afectuoso", "buena persona", "alegre", "cálido", "honesto", "generoso", "humilde".

Coincido con ellos y me enorgullece haberlo tenido como padre y maestro de la vida y, además, de la profesión.

Extrañaré su afecto, opiniones, consejos acertados y su sonrisa de hombre bueno.

Chau Toto,

Julián Mosto

Encuesta sobre el uso de la toma de decisiones compartida en el tratamiento del cáncer de mama de los profesionales involucrados en el manejo del cáncer de mama en Argentina

Luciano Mignini[a], Marta Maes-Carballo[b,c,d], Manuel Martín-Díaz[e], Aurora Bueno Cavanillas[d,f,g], Khalid Saeed Khan[d,f]

Resumen

Introducción

La toma de decisiones compartida (TDC) es un proceso colaborativo que involucra al paciente y al profesional para llegar a una decisión conjunta sobre su atención.

Objetivos

Evaluar el conocimiento, la actitud y la aplicación de la TDC entre los profesionales de la salud involucrados en el tratamiento del cáncer de mama (CM).

Material y método

Estudio transversal basado en un cuestionario online ad hoc enviado por varias sociedades profesionales relacionadas con el CM. Este evaluó el grado de conocimiento, actitud, aptitud y uso de la TDC por los profesionales implicados en el manejo del CM.

a.Unidad de Mastología de Grupo Oroño, Rosario, Argentina
b.Department of General Surgery, Complexo Hospitalario de Ourense, Ourense, Spain,
c.Department of General Surgery, Hospital Público de Verín, Ourense, Spain
d.Department of Preventive Medicine and Public Health, University of Granada, Granada, Spain,
e.Department of General Surgery, Hospital de Motril, Granada, Spain
f.CIBER of Epidemiology and Public Health (CIBERESP), Madrid, Spain, gInstituto de Investigación Biosanitaria IBS, Granada, Spain

Resultados

La mayoría refirieron conocer los conceptos y los fundamentos sobre la TDC, sin embargo, fueron pocos los profesionales (<30%) que usan la TDC en práctica clínica habitual. Los mastólogos y los profesionales que trabajan en Unidades de Mastología refirieron tener mayor conocimiento sobre los fundamentos de la TDC (85.6% vs 76.4%; $p < 0.05$) y tener más experiencia en su utilización (34.4 vs 24.3; $p<0.05$). Las principales ventajas destacadas fueron la satisfacción del paciente, la mejora en la relación médico-paciente y la reducción del estrés del paciente al ayudarlo a comprender su enfermedad. En cuanto a los obstáculos, destacó la falta de apoyo institucional, la falta de recursos y la falta tiempo en la consulta. Todos los encuestados coincidieron que la TDC es una herramienta necesaria para proporcionar una asistencia medica de alta calidad.

Conclusiones

Se deben diseñar nuevas políticas para la adecuada formación de los profesionales en la integración de la TDC en la práctica clínica, preparándolos para utilizar la TDC con los recursos y el tiempo adecuados.

Palabras Clave

toma de decisiones compartida, cáncer de mama, uso de la toma de decisiones compartida, encuesta, estudio longitudinal.

Abstract

Introduction

Shared decision making (SDM) is a collaborative process that involves the patient and the professional to reach a joint decision about care.

Objetives

To evaluate the knowledge, attitude and application of SDM among health professionals involved in the treatment of breast cancer (BC).

Material and method

Cross-sectional study based on an ad hoc online questionnaire sent by various professional societies to professionals involved in the management of BC. A questionnaire was developed to evaluate the degree of knowledge, attitude, aptitude and use of SDM by the participating professionals.

Results

Most reported knowing the concepts and fundamentals of SDM; however, few professionals (<30%) use SDM in routine clinical practice. Mastologists and professionals who work in Mastology Units reported having greater knowledge about the fundamentals of SDM (85.6% vs 76.4%; p <0.05) and having more experience in its use (34.4 vs 24.3; p <0.05). The main advantages highlighted were patient satisfaction, improved doctor-patient relationship, and reduced patient stress by helping them understand their illness. Regarding the obstacles, he highlighted the lack of institutional support, resources and time in the consultation. All respondents agreed that SDM is a necessary tool to provide high-quality medical care.

Conclusions

New policies should be designed for the adequate training of professionals in integrating SDM in clinical practice, preparing them to use SDM with adequate resources and time.

Key words

shared decision making, breast cancer, use of shared decision making, survey, longitudinal study.

Introducción

Argentina es uno de los países latinoamericanos con mayores tasas de incidencia y mortalidad por cáncer de mama (CM).[1] El diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno son pilares fundamentales para reducir su tasa de mortalidad.[2] Los profesionales de la salud utilizan sus habilidades, experiencias y conocimientos científicos en busca de la mejor opción para el manejo de sus pacientes. En las últimas décadas, se han producido importantes avances científicos que junto al desarrollo de nuevas técnicas diagnósticas y diferentes opciones de tratamiento, hacen más compleja la toma de decisiones de los pacientes sobre los aspectos relacionados con su salud.[3] Las diferentes opciones de tratamiento (cirugía radical o conservadora, radioterapia, quimioterapia, terapia hormonal) y sus combinaciones, ofrecen un marco complejo para la toma de decisiones, debido a que para la elección del mejor tratamiento, se deben considerar diversos aspectos de gran relevancia para las mujeres, como el impacto psicológico en la autoimagen, la fertilidad, la probabilidad de recidiva o los efectos adversos de las diferentes terapias.[4–11]

En este contexto, la toma de decisiones compartida (TDC) puede suponer una importante herramienta de apoyo para las personas con CM, en términos de aceptabilidad de la enfermedad por parte de las pacientes, aumento de su nivel de conocimiento y disminución del conflicto decisional, facilitando la labor en consulta y la comunicación entre los profesionales y las pacientes.[12,13] El desarrollo de la TDC, en el que se muestra a los pacientes información comprensible sobre la enfermedad, las diferentes opciones de diagnóstico y/o tratamiento, con sus correspondientes riesgos y beneficios, podría ayudar en la toma de decisiones individualizadas por parte de los pacientes e incrementar su satisfacción con el proceso asistencial y sus resultados.[11,14] La TDC también aumenta la calidad de atención de los pacientes[15] y ha sido estudiado como un importante indicador de calidad.[16] Existen numerosos estudios que muestran que cuando las mujeres diagnosticadas de CM participan junto a los profesionales sanitarios en la elección terapéutica, comparten sus valores, creencias, preferencias y preocupaciones respecto a su experiencia con la enfermedad, así como los aspectos que más le importan de las intervenciones (beneficios, riesgos y demás implicaciones), aumenta su satisfacción con el proceso terapéutico y la calidad del mismo.[4,5,17] La utilización de herramientas de ayuda para la toma de decisiones mejoran el proceso de toma de decisiones de los pacientes sobre el tratamiento, aumentan de manera efectiva el conocimiento sobre la enfermedad y los tratamientos, disminuyen los conflictos asociados

con la decisión y reducen la proporción de personas que permanecen pasivas en el proceso de toma de decisiones.[3,7,18]

El CM representa una situación médica de especial interés para la implementación de la TDC ya que en muchas ocasiones se presentan múltiples opciones de tratamiento con resultados similares, cuya elección puede depender de los valores, creencias y situación personal del paciente.[2] No obstante, a pesar de los efectos positivos que ha demostrado su aplicación, en la actualidad, su implementación en los servicios de salud es escasa. Algunos estudios reflejan que los profesionales de la salud no suelen involucrarse con los pacientes en el proceso de TDC en la medida que estos lo desearían y a menudo subestiman las preferencias de los pacientes.[14] La información que los médicos proporcionan a sus pacientes y familiares suele ser insuficiente y estos pueden necesitar más información y explicaciones sobre su problema de salud.[8,17,19]

El objetivo de este trabajo es estudiar el nivel de conocimiento, competencia y actitud hacia la TDC, así como la percepción de su grado de empleo por parte de los profesionales sanitarios implicados en el manejo de la CM (incluyendo todo el proceso de diagnóstico, tratamiento y seguimiento); haciendo especial mención a las diferencias entre los profesionales que se desempeñan en Unidades de Mastología frente a los que no lo hacen.

Material y método

Se desarrolló un cuestionario ad hoc que fue diseñado por un grupo de cuatro expertos en TDC y especialistas en CM (LM, MMC, MMD, ABC). Se realizó una revisión de la literatura sobre la TDC3 para la elaboración y diseño de un cuestionario de auto-cumplimentación online (Apéndice), que incluía información breve sobre el alcance y los objetivos del estudio y una advertencia a los miembros de varias de estas sociedades para que no lo contestasen en duplicado. No se recopilaron datos identificativos. Las variables de interés se midieron en una escala tipo Likert con 5 respuestas, siendo 1 "totalmente en desacuerdo" y 5 "totalmente de acuerdo". Se estudió el grado de conocimiento de los participantes sobre la TDC (preguntas 1 a 5), la valoración de la TDC (preguntas 6 a 12), la conciencia y la actitud sobre la TDC (preguntas 13 a 15) y la aptitud actual y futura de la TDC (preguntas 16 a 23). Este prototipo de cuestionario fue revisado por un árbitro (ABC) y que sugirió modificaciones. Antes de difundir

el cuestionario, se llevó a cabo una prueba piloto con una muestra de 15 especialistas contactados directamente para evaluar la comprensión y pertinencia de las preguntas. Posteriormente, teniendo en cuenta las sugerencias, se realizaron algunas modificaciones para mejorar la comprensión de la encuesta. No se pudo estimar la tasa de respuesta o participación.

La información fue recopilada durante los meses de junio, julio, agosto y septiembre de 2020. La población de referencia fueron especialistas en el tratamiento del CM miembros de sociedades científicas relacionadas con este proceso: Sociedad Argentina de Mastología (SAM), Sociedad Argentina de Cirugía Plástica, Estética y Reparadora (SACPER), Asociación de Oncología de Rosario (AOR) y Asociación de Mastología de Rosario (AMAR). Las sociedades científicas participantes enviaron la encuesta por correo electrónico a la lista de socios e incluyeron un enlace en sus sitios web y la posibilidad de compartir este enlace con otros compañeros. Se enviaron dos recordatorios después de la invitación inicial. La respuesta fue totalmente voluntaria y sin incentivos. Se administró a través de Google Forms, una plataforma de encuestas online, desde el 1 de junio hasta el 31 de octubre de 2020. No hubo obligación de responder a todas las preguntas y se permitió retroceder para responder preguntas anteriores. No hubo asignación aleatoria de preguntas y respuestas. No se almacenaron datos que identificaran a los participantes. No se especificó a priori un tiempo mínimo de finalización.

Se estratificó por sexo, edad, antigüedad profesional, especialidad, tipo de hospital (público o privado) y servicio (con o sin Unidad de Mastología), y el número de pacientes atendidos anualmente, por el profesional y por el hospital para estudiar la distribución de respuestas y los valores medios de cada pregunta de la

Tabla 1. Características sociodemográficas de los profesionales encuestados.

	Total		UM (n: 90)		No UM (n: 148)		
	N	%	N	%	N	%	p
Sexo							
Hombre	121	50.8	36	40.0	85	57.4	0.05
Mujer	115	48.3	52	57.8	63	42.6	<0.05
Prefiero no contestar	2	0.8	2	2.2	0	0.0	NA
Edad							
36-50 años	130	54.6	54	60.0	76	51.4	0.09
51-65 años	66	27.7	19	21.1	47	31.8	<0.05
<35 años	42	17.6	17	18.9	25	16.9	0.3
>65 años	1	0.4	1	1.1	0	0.0	NA
En qué periodo de su carrera profesional se encuentra?							
Médico Especialista	169	71.0	60	66.7	109	73.6	0.12
Responsable de Servicio o Unidad	67	28.2	30	33.3	37	25.0	0.08
Otro	2	0.8	0	0.0	2	1.4	NA
Número de casos de CM atendidos por su Servicio o Unidad al año							
<100	106	44.5	17	18.9	89	60.1	<0.05
100-149	52	21.8	30	33.3	22	14.9	<0.05
150-199	30	12.6	14	15.6	16	10.8	0.14
200-249	19	8.0	6	6.7	13	8.8	0.3
250 o más	31	13.0	23	25.6	8	5.4	<0.05
Número de pacientes con CM atendidos en consulta por usted al año							
<100	151	63.4	49	54.4	102	68.9	<0.05
100-149	42	17.6	17	18.9	25	16.9	0.4
150-199	15	6.3	8	8.9	7	4.7	0.2
200-249	12	5.0	5	5.6	7	4.7	0.4
250 o más	18	7.6	11	12.2	7	4.7	<0.05

**UM: Unidad de Mastología*

Tabla 2. Grado de conocimiento y actitud hacia la TDC.

	Total		UM		No UM		
	n	%	n	%	n	%	p
Conozco el concepto y los fundamentos de la Toma de Decisiones Compartida (TDC)							
Si conozco los conceptos y los fundamentos de la TDC	107	45.0	48	53.3	59	39.9	<0.05
Conozco algunos los conceptos y los fundamentos de la TDC	83	34.9	29	32.2	54	36.5	0.25
No conozco los conceptos y los fundamentos de la TDC	42	17.6	9	10.0	33	22.3	<0.05
No sabe / No contesta	6	2.5	4	4.4	2	1.4	0.08
% de casos de CM atendidos en su lugar de trabajo en los que se realiza una TDC							
< 100	106	44.5	17	18.9	89	60.1	<0.05
100-149	52	21.8	30	33.3	22	14.9	<0.05
150-199	30	12.6	14	15.6	16	10.8	
200-249	19	8.0	6	6.7	13	8.8	
250 o más	31	13.0	23	25.6	8	5.4	<0.05
La TDC es una herramienta necesaria para proporcionar una asistencia de calidad							
Totalmente de acuerdo	149	62.6	60	66.7	89	60.1	0.15
De acuerdo	63	26.5	20	22.2	43	29.1	<0.05
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	26	10.9	10	11.1	16	10.8	0.5
La importancia de la TDC aumenta cuando existen diversas opciones de tratamiento con resultados similares							
Totalmente de acuerdo	130	54.6	50	55.6	80	54.1	0.4
De acuerdo	87	36.6	34	37.8	53	35.8	0.4
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	19	8.0	5	5.6	14	9.5	0.14
En desacuerdo	2	0.8	1	1.1	1	0.7	0.4
Todos los médicos deberían preguntar a sus pacientes cómo les gustaría participar en la toma de decisiones							
Totalmente de acuerdo	126	52.9	44	48.9	82	55.4	0.16
De acuerdo	89	37.4	35	38.9	54	36.5	0.35
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	22	9.2	10	11.1	12	8.1	0.22
En desacuerdo	1	0.4	1	1.1	0	0.0	NA
La TDC aumenta la satisfacción del paciente. mejora la rentabilidad y reduce las demandas por negligencia							
Totalmente de acuerdo	117	49.2	41	45.6	76	51.4	0.2
De acuerdo	82	34.5	34	37.8	48	32.4	0.2
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	37	15.5	13	14.4	24	16.2	0.4
En desacuerdo	2	0.8	2	2.2	0	0.0	NA
La TDC es un elemento básico en la relación de los médicos con pacientes con CM							
Totalmente de acuerdo	111	46.6	32	35.6	79	53.4	<0.05
De acuerdo	98	41.2	46	51.1	52	35.1	<0.05
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	27	11.3	10	11.1	17	11.5	0.5
En desacuerdo	2	0.8	2	2.2	0	0.0	NA
Todos los médicos deberían informar a sus pacientes sobre las diferentes opciones de tratamiento existentes para su problema de salud							
Totalmente de acuerdo	192	80.7	73	81.1	119	80.4	0.5
De acuerdo	43	18.1	15	16.7	28	18.9	0.3
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	2	0.8	1	1.1	1	0.7	0.4

encuesta. Los resultados se compararon mediante la prueba de Chi-cuadrado para comparar proporciones (Tabla 1), la prueba T de Student o de comparación de medias para grupos independientes para comparar entre dos categorías de variables y ANOVA con corrección de Bonferroni o el análisis de la varianza de una ruta para variables con más de dos categorías (Tablas 2 y 3). El grado de significación estadística se estableció en p <0,05. Se utilizó el paquete estadístico Stata 15.0 (StataCorp LLC, College Station, TX, EE. UU.) para todos los análisis. El "Checklist for Reporting the Results of Internet E-Surveys" (CHERRIES) se utilizó para mejorar la calidad del reporte de la encuesta. Esta es una herramienta que permite mantener una descripción de calidad de los resultados de encuestas en entornos web.[20]

Totalmente en desacuerdo	1	0.4	1	1.1	0	0.0	NA
Todos los médicos deberían explicar a sus pacientes todas las opciones de tratamiento. incluyendo la posibilidad de no realizar ninguno							
Totalmente de acuerdo	160	67.2	57	63.3	103	69.6	0.16
De acuerdo	64	26.9	23	25.6	41	27.7	0.36
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	5	2.1	2	2.2	3	2.0	0.5
En desacuerdo	8	3.4	7	7.8	1	0.7	<0.05
Totalmente en desacuerdo	1	0.4	1	1.1	0	0.0	NA
Todos los médicos deberían explicar a sus pacientes los beneficios. riesgos y efectos secundarios de los posibles tratamientos							
Totalmente de acuerdo	192	80.7	76	84.4	116	78.4	0.12
De acuerdo	44	18.5	13	14.4	31	20.9	0.1
Totalmente en desacuerdo	1	0.4	1	1.1	0	0.0	NA
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	1	0.4	0	0.0	1	0.7	NA
Todos los médicos deberían ayudar a sus pacientes a entender toda la información que se les proporciona							
Totalmente de acuerdo	188	79.0	73	81.1	115	77.7	0.3
De acuerdo	48	20.2	16	17.8	32	21.6	0.2
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	1	0.4	0	0.0	1	0.7	NA
Totalmente en desacuerdo	1	0.4	1	1.1	0	0.0	NA
Todos los médicos deberían preguntar a sus pacientes qué opción de tratamiento prefieren							
Totalmente de acuerdo	117	49.2	43	47.8	74	50.0	0.4
De acuerdo	90	37.8	32	35.6	58	39.2	0.3
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	28	11.8	14	15.6	14	9.5	0.3
En desacuerdo	2	0.8	0	0.0	2	1.4	NA
Totalmente en desacuerdo	1	0.4	1	1.1	0	0.0	NA
La mayor parte de los pacientes considera que el médico es la persona más adecuada para decidir cuál es la mejor opción terapéutica							
Totalmente de acuerdo	71	29.8	30	33.3	41	27.7	0.2
De acuerdo	142	59.7	54	60.0	88	59.5	0.5
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	24	10.1	6	6.7	18	12.2	0.08
En desacuerdo	1	0.4	0	0.0	1	0.7	NA
Todos los médicos deberían proporcionar a sus pacientes el tiempo suficiente para valorar las diferentes opciones de tratamiento							
Totalmente de acuerdo	148	62.2	54	60.0	94	63.5	0.3
De acuerdo	83	34.9	30	33.3	53	35.8	0.3
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	2	0.8	1	1.1	1	0.7	0.4
En desacuerdo	4	1.7	4	4.4	0	0.0	NA
Totalmente en desacuerdo	1	0.4	1	1.1	0	0.0	NA
Todos los médicos deberían escoger conjuntamente con sus pacientes la opción de tratamiento							
Totalmente de acuerdo	108	45.4	40	44.4	68	45.9	0.4
De acuerdo	94	39.5	28	31.1	66	44.6	<0.05
En desacuerdo	10	4.2	8	8.9	2	1.4	<0.05
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	25	10.5	13	14.4	12	8.1	0.06
Totalmente en desacuerdo	1	0.4	1	1.1	0	0.0	NA

Todos los médicos deberían consensuar con sus pacientes el seguimiento de su proceso							
Totalmente de acuerdo	121	50.8	45	50.0	76	51.4	0.5
De acuerdo	89	37.4	33	36.7	56	37.8	0.5
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	18	7.6	7	7.8	11	7.4	0.5
En desacuerdo	9	3.8	4	4.4	5	3.4	0.5
Totalmente en desacuerdo	1	0.4	1	1.1	0	0.0	NA

Tabla 3. Respuestas con respecto al grado de aplicación actual y futura de la TDC.

	Total		UM		No UM		
	n	%	n	%	n	%	p
Mi Unidad tiene experiencia en el uso de la TDC en CM							
Totalmente de acuerdo	40	16.8	24	26.7	16	10.8	<0.05
De acuerdo	94	39.5	34	37.8	60	40.5	0.3
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	89	37.4	27	30.0	62	41.9	<0.05
En desacuerdo	10	4.2	3	3.3	7	4.7	0.3
Totalmente en desacuerdo	5	2.1	2	2.2	3	2.0	0.5
Mi Unidad dispone de una consulta específica para explicar las opciones de tratamiento y facilitar la TDC							
Totalmente de acuerdo	33	13.9	21	23.3	12	8.1	<0.05
De acuerdo	73	30.7	28	31.1	45	30.4	0.5
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	96	40.3	27	30.0	69	46.6	<0.05
En desacuerdo	31	13.0	13	14.4	18	12.2	0.3
Totalmente en desacuerdo	5	2.1	1	1.1	4	2.7	0.2
Mi Unidad dispone del tiempo necesario para practicar la TDC en la asistencia del CM							
Totalmente de acuerdo	42	17.6	24	26.7	18	12.2	<0.05
De acuerdo	104	43.7	40	44.4	64	43.2	0.4
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	60	25.2	12	13.3	48	32.4	<0.05
En desacuerdo	26	10.9	13	14.4	13	8.8	0.09
Totalmente en desacuerdo	6	2.5	1	1.1	5	3.4	0.16
Mi Unidad dispone de los materiales necesarios para practicar la TDC en el CM							
Totalmente de acuerdo	43	18.1	23	25.6	20	13.5	<0.05
De acuerdo	87	36.6	36	40.0	51	34.5	0.2
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	82	34.5	22	24.4	60	40.5	<0.05
En desacuerdo	23	9.7	9	10.0	14	9.5	0.4
Totalmente en desacuerdo	3	1.3	0	0.0	3	2.0	NA
Mi hospital debería promocionar más la comunicación con el paciente y la TDC							
Totalmente de acuerdo	67	28.2	33	36.7	34	23.0	<0.05
De acuerdo	107	45.0	29	32.2	78	52.7	<0.05
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	58	24.4	24	26.7	34	23.0	0.26
En desacuerdo	4	1.7	3	3.3	1	0.7	0.08
Totalmente en desacuerdo	2	0.8	1	1.1	1	0.7	0.4
Debería haber más formación sobre comunicación con el paciente y la TDC							
Totalmente de acuerdo	111	46.6	48	53.3	63	42.6	<0.05
De acuerdo	113	47.5	38	42.2	75	50.7	0.1
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	14	5.9	4	4.4	10	6.8	0.24

La TDC puede ser útil para la asistencia sanitaria de carácter privado. pero no tiene aplicación en la asistencia sanitaria pública							
Totalmente de acuerdo	18	7.6	11	12.2	7	4.7	0.02
De acuerdo	34	14.3	13	14.4	21	14.2	0.47
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	36	15.1	11	12.2	25	16.9	0.16
En desacuerdo	109	45.8	33	36.7	76	51.4	0.01
Totalmente en desacuerdo	41	17.2	22	24.4	19	12.8	0.01
En el futuro se aplicará cada vez más la TDC en la atención al CM							
Totalmente de acuerdo	106	44.5	48	53.3	58	39.2	<0.05
De acuerdo	106	44.5	25	27.8	81	54.7	<0.05
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	26	10.9	17	18.9	9	6.1	<0.05

Resultados

Un total de 238 profesionales respondieron la encuesta. La mayoría de los participantes completaron todas las preguntas y solo hubo un 5% de preguntas sin respuesta, lo que no fue significativo. La Tabla 1 resume las características sociodemográficas de los profesionales participantes. Hubo una representación similar de ambos sexos, en su mayoría menores de 50 años y con distribución de diversas especialidades. En la Figura 1 y Tabla 2 se presentan los resultados del cuestionario sobre el grado de conocimiento y actitud hacia la TDC. Las primeras cinco preguntas, sobre el grado de conocimiento sobre la TDC, obtuvieron una alta concordancia. La mayoría de los profesionales refirieron conocer los conceptos y los fundamentos de la TDC, sin embargo, son pocos los pacientes (<30%) en los que se realiza una TDC. La encuesta reveló una actitud muy positiva hacia la TDC, en donde no se encontraron diferencias significativas entre los diferentes grupos de profesionales y en donde todos coincidieron que

Figura 1. Grado de conocimiento y actitud hacia la TDC

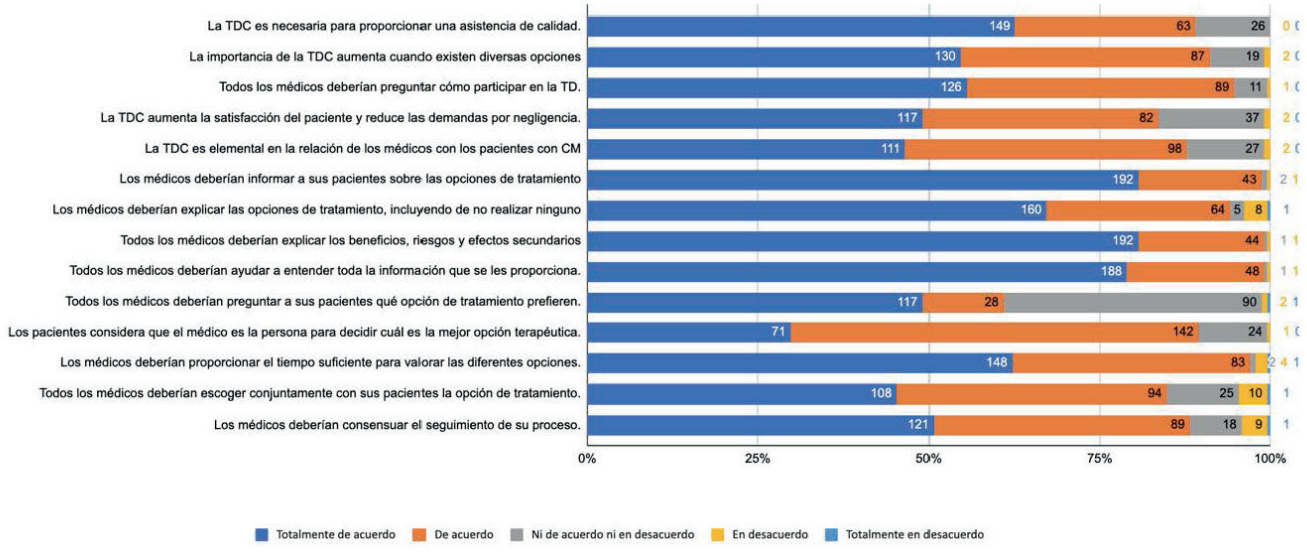
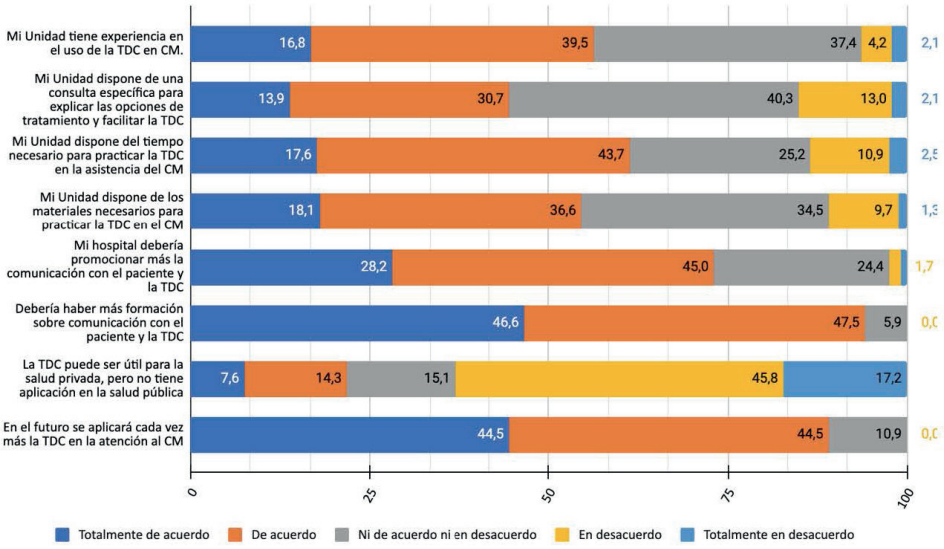


Figura 2. Respuestas con respecto al grado de aplicación actual y futura de la TDC.



la TDC es una herramienta necesaria para proporcionar una asistencia de alta calidad. La pregunta sobre la provisión de tiempo suficiente, también obtuvo un alto nivel de acuerdo, así como también en la elección conjunta del tratamiento a realizar. Respecto al grado de aplicación actual y futura de la TDC (Figura 2 y Tabla 3), la encuesta obtuvo los valores más bajos. Hubo un alto acuerdo sobre la necesidad de tener un mayor entrenamiento y sobre necesidad de la aplicación de esta herramienta en el futuro.

En cuanto a la edad, se observaron diferencias significativas a favor de los profesionales más jóvenes (menores de 50 años) en la relación a las preguntas referidas con la actitud y a una futura aplicación de la TDC (tabla 4). Al analizar las respuestas por especialidad, los especialistas en mastología refirieron tener mayor conocimiento respecto a las preguntas sobre el conocimiento de los fundamentos de la TDC y estaban más dispuestos a ayudar a los pacientes a comprender la información ($p < 0.05$), y sobre sus expectativas sobre su enfermedad ($p<0.05$) (tabla 5). Los cirujanos plásticos se destacaron por el mayor acuerdo en cuanto a la utilidad de la TDC cuando existían varias alternativas y la necesidad de explicar las diferentes opciones de tratamiento, sus ventajas y desventajas, y la necesidad para formación continua.

Tabla 4. Respuestas con respecto a la edad de los profesionales encuestados.

	< 50 (N: 146)		> 50 (n: 92)		p
	n	%	n	%	
Conozco el concepto y los fundamentos de la Toma de Decisiones Compartida (TDC)					
Si conozco los conceptos y los fundamentos de la TDC	60	41.10	47	51.09	0.06
Conozco algunos los conceptos y los fundamentos de la TDC	57	39.04	26	28.26	< 0.05
No conozco los conceptos y los fundamentos de la TDC	25	17.12	17	18.48	0.4
No sabe / No contesta	4	2.74	2	2.17	0.4
La TDC es una herramienta necesaria para proporcionar una asistencia de calidad					
Totalmente de acuerdo	95	65.07	54	58.70	0.16
De acuerdo	39	26.71	24	26.09	0.4
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	12	8.22	14	15.22	0.05
En el futuro se aplicará cada vez más la TDC en la atención al CM					
Totalmente de acuerdo	70	47.95	36	39.13	0.09
De acuerdo	64	43.84	42	45.65	0.4
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	12	8.22	14	15.22	0.05

Tabla 5. Respuestas de acuerdo a la especialización de los profesionales encuetados.

	Especialistas en Mastología		Otros Especialistas		
	N	%	N	%	
Conozco el concepto y los fundamentos de la Toma de Decisiones Compartida (TDC)					
Si conozco los conceptos y los fundamentos de la TDC	58	47.54	49	42.24	0.2
Conozco algunos los conceptos y los fundamentos de la TDC	48	39.34	35	30.17	0.07
No conozco los conceptos y los fundamentos de la TDC	16	13.11	32	27.59	< 0.05
La TDC es una herramienta necesaria para proporcionar una asistencia de calidad					
Totalmente de acuerdo	90	73.77	59	50.86	< 0.05
De acuerdo	25	20.49	38	32.76	< 0.05
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	7	5.74	19	16.38	< 0.05
En el futuro se aplicará cada vez más la TDC en la atención al CM					
Totalmente de acuerdo	90	73.77	59	50.86	< 0.05
De acuerdo	25	20.49	38	32.76	< 0.05
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	7	5.74	19	16.38	< 0.05
Todos los médicos deberían informar a sus pacientes sobre las diferentes opciones de tratamiento					
Totalmente de acuerdo	96	78.69	65	56.03	< 0.05
De acuerdo	24	19.67	38	32.76	< 0.05
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	1	0.82	11	9.48	< 0.05
Totalmente en desacuerdo	1	0.82	0	0.00	n/a
Todos los médicos deberían explicar todas las opciones de tratamiento. incluyendo la posibilidad de no realizar ninguno					
Totalmente de acuerdo	75	61.48	68	58.62	0.32
De acuerdo	35	28.69	40	34.48	0.17
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	5	4.10	7	6.03	0.25
En desacuerdo	6	4.92	1	0.86	< 0.05
Totalmente en desacuerdo	1	0.82	0	0.00	n/a
Todos los médicos deberían explicar los beneficios. riesgos y efectos secundarios de los posibles tratamientos					
Totalmente de acuerdo	96	78.69	55	47.41	< 0.05
De acuerdo	24	19.67	35	30.17	< 0.05
Totalmente en desacuerdo	1	0.82	0	0.00	n/a
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	1	0.82	24	20.69	< 0.05
Todos los médicos deberían ayudar a entender la información que se les proporciona					
Totalmente de acuerdo	93	76.23	54	46.55	< 0.05
De acuerdo	27	22.13	46	39.66	< 0.05
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	1	0.82	16	13.79	< 0.05
Totalmente en desacuerdo	1	0.82	0	0.00	n/a
Todos los médicos deberían preguntar a sus pacientes qué opción de tratamiento prefieren					
Totalmente de acuerdo	54	44.26	96	82.76	< 0.05
De acuerdo	49	40.16	19	16.38	< 0.05
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	17	13.93	1	0.86	< 0.05

Solo el 37.8% (90/238) de los encuestados se desempeñaban en una Unidad de Mastología. Los encuestados que se desempeñaban en una Unidad de Mastología, refirieron tener mayor conocimiento sobre los conceptos de la TDC ($p < 0.05$) y tener más experiencia en su utilización que aquellos que se desempeñaban fuera de las mismas ($p < 0.05$) (Tabla 3). Estos profesionales, obtuvieron una mayor puntuación en cuanto a la utilidad de la TDC en la relación con los pacientes (4.68 vs 4.12; $p < 0.05$), y una mayor puntuación en la obligación de explicar a los pacientes sobre las opciones de su tratamiento. (4.85 vs 4.24; $p < 0.05$). Además, estos profesionales refirieron tener mas frecuentemente una consulta especifica ($p < 0.05$) y explicar las opciones de tratamiento y facilitar la TDC (23% vs 8%, $p < 0.05$). Encontramos que solo el 56% de las Unidades de Mastología tenían experiencia en el uso de la TDC, que solo 58.2% disponía de una consulta específica y que solo el 61.2% (145/238) dispone del tiempo necesario y recursos para llevar a cabo la TDC.

En desacuerdo	1	0.82	0	0.00	n/a
Totalmente en desacuerdo	1	0.82	0	0.00	n/a
La mayor parte de los pacientes considera que el médico es la persona más adecuada para decidir cuál es la mejor opción terapéutica					
Totalmente de acuerdo	42	34.43	85	73.28	< 0.05
De acuerdo	71	58.20	29	25.00	< 0.05
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	8	6.56	0	0.00	n/a
En desacuerdo	1	0.82	2	1.72	0.29
Todos los médicos deberían proporcionar el tiempo suficiente para valorar las diferentes opciones de tratamiento					
Totalmente de acuerdo	74	60.66	96	82.76	< 0.05
De acuerdo	43	35.25	20	17.24	< 0.05
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	1	0.82	0	0.00	n/a
En desacuerdo	3	2.46	0	0.00	n/a
Totalmente en desacuerdo	1	0.82	0	0.00	n/a
Todos los médicos deberían escoger conjuntamente con sus pacientes la opción de tratamiento					
Totalmente de acuerdo	49	40.16	95	81.90	< 0.05
De acuerdo	51	41.80	21	18.10	< 0.05
En desacuerdo	7	5.74	0	0.00	n/a
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	14	11.48	0	0.00	n/a
Totalmente en desacuerdo	1	0.82	0	0.00	n/a
Todos los médicos deberían consensuar con sus pacientes el seguimiento de su proceso					
Totalmente de acuerdo	55	45.08	63	54.31	0.07
De acuerdo	44	36.07	41	35.34	0.24
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	15	12.30	11	9.48	0.24
En desacuerdo	7	5.74	1	0.86	< 0.05
Totalmente en desacuerdo	1	0.82	0	0.00	n/a

En la encuesta también se evaluó las principales ventajas y principales obstáculos para la implementación de la TDC. Las principales ventajas destacadas por la mayoría de los encuestados fueron la satisfacción del paciente (199/238, 83.6%) y un mayor compromiso con el tratamiento, la mejora de la relación médico-paciente (209/238; 87.8%) y la reducción del estrés del paciente al ayudarlo a comprender su enfermedad (tabla 6). En cuanto a los obstáculos, se destacó ampliamente la falta de apoyo institucional, la falta de recursos o materiales y la falta tiempo en la consulta para la para la implementación de la TDC.

Tabla 6. Respuestas con respecto a ventajas y principales obstáculos para la implementación de la TDC.

	Total		UM		No UM		
	n	%	n	%	n	%	p
La TDC aumenta la satisfacción del paciente. mejora la rentabilidad y reduce las demandas por negligencia.							
Totalmente de acuerdo	117	49.2	41	45.6	76	51.4	0.2
De acuerdo	82	34.5	34	37.8	48	32.4	0.2
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	37	15.5	13	14.4	24	16.2	0.4
En desacuerdo	2	0.8	2	2.2	0	0.0	n/a
La TDC es un elemento básico en la relación de los médicos con los pacientes con CM							
Totalmente de acuerdo	111	46.6	32	35.6	79	53.4	0.004
De acuerdo	98	41.2	46	51.1	52	35.1	0.008
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	27	11.3	10	11.1	17	11.5	0.5
En desacuerdo	2	0.8	2	2.2	0	0.0	n/a

Discusión

Este estudio es la primera encuesta sobre la comprensión, actitud y aplicación de la TDC centrada específicamente en los distintos especialistas de nuestro país en el tratamiento del CM. La mayoría de los profesionales que respondieron a la encuesta confirmaron tener un amplio conocimiento y una opinión favorable sobre la TDC. Sin embargo, a pesar de que la mayoría de los profesionales refirieron conocer los conceptos y los fundamentos de la TDC, indicaron que se utiliza sólo en algunos casos debido a la falta de recursos, tiempo y entrenamiento en la realización del mismo. Comparando aquellos profesionales pertenecientes a Unidades de Mastología frente a los que no pertenecían, se observó que los primeros apoyaron en mayor medida que la TDC es un elemento esencial en la manejo del CM. En cuanto a la sensibilización y actitud sobre la TDC, todos los participantes coincidieron en la necesidad de brindar suficiente tiempo para practicar la TDC y la elección conjunta del tratamiento. Con respecto a la aplicación actual y futura de la TDC, hubo un gran acuerdo sobre la necesidad de una mayor formación y a la falta de disponibilidad de consultas específicas para llevar a cabo la TDC. La mayoría de los profesionales coincidieron en que el principal obstáculo para la implementación de la TDC fue la falta de tiempo y recursos. Por otra parte, se observó un menor consenso en la necesidad de acordar con los pacientes el seguimiento del proceso y el futuro de la TDC en la práctica clínica.

El diseño y la presentación del estudio cuenta con todas las medidas necesarias para mantener la calidad requerida en este tipo de investigación. El checklist CHERRIES se usó para asegurar un reporte de calidad de la encuesta online. Los resultados se apoyaron en la inclusión de un importante y diverso número de participantes, todos de diferentes especialidades y diferentes períodos de carrera profesional. La principal limitación de este estudio resulta del sesgo de selección de los participantes implícito en las encuestas online; son más propensos a participar aquellos profesionales a favor de la TDC. Además de el sesgo de deseabilidad social, lo que posiblemente conduce a respuestas a favor de la TDC que podría haber llevado a los profesionales a responder en función de las expectativas sociales en lugar de sus actitudes reales hacia la TDC. Para reducir este último, se utilizó el anonimato y la confidencialidad de las respuestas.[21] No obstante, la posible existencia de un sesgo de selección y de deseabilidad social refuerza aún más los resultados obtenidos ya que incluso entre aquellos profesionales con mayor probabilidad de utilizar la TDC, existe una falta de uso, y en particular de tiempo y recursos.

La evidencia científica demuestra que la mayoría de los pacientes prefieren un enfoque de TDC, ya que les brinda la oportunidad de participar activamente en sus decisiones de tratamiento.[22] Sin embargo, el compromiso actual de los pacientes con cáncer en sus decisiones clínicas es subóptimo.[23] Recientemente, hemos publicado los resultados de la misma encuesta realizada a especialistas y miembros de sociedades científicas relacionadas con el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del cáncer de mama en España (Asociación Española de Cirujanos (AEC), Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria (SESPM).[24] La utilización de la TDC fue reportada mas frecuentemente por los profesionales en España que en Argentina y al igual que aquí en las Unidades de Mastología españolas. La falta de tiempo fue identificada como el principal obstáculo para la implementación de la TDC en los profesionales españoles.

Implementar la TDC en la atención clínica de rutina puede ser un gran desafío, ya que es posible que los pacientes no siempre se sientan adecuadamente preparados o no esperen participar en el proceso de toma de decisiones.[19] A pesar de que numerosos estudios demuestran las ventajas de la implementación de la TDC, dos revisiones sistemáticas recientemente publicada por nuestro grupo[25,26] mostro que la TDC está pobremente tratada en las guías de práctica clínica y los consensos de tratamiento del CM. Entre las barreras que se han reportado para su correcto uso, se han descripto la falta de formación de los profesionales y, especialmente, la falta de medios y recursos.[12] No existe evidencia de que se requiera más tiempo para realizar la TDC, pero, dado que es uno de los principales problemas para su adecuada implementación, varios autores han recomendado que la TDC se reserve para decisiones susceptibles a las preferencias y valores del paciente,[27] y otros han propuesto su uso solo cuando existe incertidumbre clínica o similitud en los resultados.[28] Por otra parte, la falta de formación de los profesionales puede hacer que se prejuzgue el deseo de los pacientes de participar activamente en la TDC.[29] Se ha demostrado que para favorecer la implementación de la misma, es necesario fomentar el uso de herramientas de ayuda en la toma de decisiones.[30] Estas herramientas consisten en intervenciones que apoyen a los pacientes en la toma de decisiones, proporcionando información sobre las diferentes opciones y los beneficios/daños asociados teniendo en cuenta las preferencias personales. Algunos estudios demuestran que las explicaciones de riesgo y beneficio indicadas por los médicos son en muchos casos insuficientes y es por eso que es fundamental aumentar la disponibilidad y el uso rutinario de las herramientas de ayuda en la toma de decisiones.[30]

La implementación de la TDC en la atención del CM constituye un camino muy exigente, que implica la creación de equipos multidisciplinares de alto nivel científico-técnico, excelente coordinación, continuidad de la atención y comunicación con el paciente, y una revisión permanente de los resultados de un programa de mejora continua.[31] La buena comunicación y la utilización de la TDC se han asociado con una mayor calidad de vida para las sobrevivientes de CM. Sin embargo, algunos estudios reflejan que los profesionales de la salud no suelen implicar habitualmente a los pacientes en el proceso de TDC en la medida que estos lo desearían y a menudo subestiman sus preferencias para participar en el proceso de toma de decisiones.[32–34] En algunos casos, la información que se proporciona a los pacientes puede ser escasa y el paciente puede necesitar más datos y explicaciones de los que recibe.[35] En este sentido, es necesario evaluar cuál es el nivel de información que desean asumir los pacientes durante el proceso de toma de decisiones relacionadas con su salud. La cantidad y la calidad de la información que los profesionales de la salud ofrecen a los pacientes es un factor que puede incrementar su participación en la toma de decisiones sobre su salud, sin embargo, se debe asumir que algunas mujeres siguen prefiriendo delegar estas decisiones.[36] Las preferencias de las pacientes no son fáciles de predecir y no se correlacionan necesariamente con la edad, el sexo, el nivel educativo o la clase social, siendo necesario un enfoque individualizado de atención a estos aspectos.[33,36] Es en esta situación donde la TDC adquiere una mayor relevancia.

La TDC ha sido favorecida por la rápida expansión de la información médica, el mejor acceso a la información médica para las personas afectadas y su mayor deseo de participar activamente en los cuidados de su salud. No obstante, muchas personas manifiestan que se sienten inseguras de colaborar con los profesionales en la toma de decisiones y que necesitan apoyo para participar en dicho proceso. Una buena comunicación entre los profesionales y las personas afectadas, así como el acceso adecuado a la información, son de fundamental importancia para que la persona afectada pueda participar más activamente en las decisiones sobre su salud desde las etapas iniciales de su enfermedad. Para favorecer la implementación de la TDC se debe desarrollar una relación de confianza con el paciente, ofreciendo empatía y calidez en donde el profesional pueda explorar y determinar las preferencias del paciente sobre la información que desea recibir y acerca de su papel en la toma de decisiones. Es importante responder a las ideas, preocupaciones y expectativas de los pacientes e identificar las opciones terapeuticas y valorar la evidencia

en el contexto del paciente individual; sin olvidar que no hacer nada también es una opción.

Las intervenciones que se han propuesto para promover la TDC involucran la capacitación de los médicos (incluida la participación de los pacientes) y el uso de ayudas para la toma de decisiones, proporcionando retroalimentación sobre el desempeño en las consultas, incorporando tiempos de espera en las vías de atención y el uso de incentivos.[11] En el ámbito de la oncología, las intervenciones sugeridas incluyen la implementación de ayudas para la toma de decisiones, el reconocimiento de la incertidumbre, la incorporación de los valores y las preferencias del paciente en la TDC, la participación de los cuidadores y la concesión del tiempo adicional necesario para la TDC.[37,17,38]

La atención centrada en el paciente y la TDC representa un área de gran interés en el empeño por mejorar la atención realizada por los servicios médicos. La participación activa del paciente supone un nuevo modo de entender la relación terapéutica, respetuoso con los derechos del paciente y potencialmente beneficioso para el proceso terapéutico. Gran parte del trabajo desarrollado hasta hoy con respecto a la TDC tiene que ver con la elaboración de procedimientos y/o instrumentos que sirvan como recursos de apoyo para tomar decisiones e iniciar la conversación sobre las opciones disponibles (diagnósticas y terapéuticas) entre profesionales y pacientes. Resulta esencial explorar el nivel deseado en el que desean implicar los pacientes y profesionales en el proceso de TDC, así como identificar las posibles barreras y facilitadores que influyen en la implementación de estas TDC en nuestro contexto.

CONCLUSIÓN

Los profesionales involucrados en el tratamiento del CM de nuestro país tienen un alto nivel de conocimiento y una positiva actitud hacia la TDC. Sin embargo, son pocos los que implementan la TDC en su práctica diaria. Su aplicación fue reportada en mayor medida entre los profesionales que trabajan en las Unidades de Mastología. La falta de tiempo fue identificada como el principal obstáculo para su correcta implementación. La TDC debe ser fomentada desde los programas de salud para que pueda incorporarse de manera efectiva en la práctica clínica mejorando su implementación el contexto local y encontrando las mejores formas de evaluar cualquier influencia en las percepciones de los pacientes. Nuevas políticas deben ser diseñadas para la adecuada formación de los profesionales en la integración de la TDC en la práctica clínica, preparándolos así para utilizar la TDC con los recursos y el tiempo adecuados.

AGRADECIMIENTOS

Con especial afecto y gratitud al Dr. Juan Luis Uriburu, Dr. Martín Colombo, Dr. Richard Quiroga, Dr. Alejandro Chinellato, y a los miembros de la Sociedad Argentina de Mastología (SAM), Sociedad Argentina de Cirugía Plástica, Estética y Reparadora (SACPER), Asociación de Oncología de Rosario (AOR) y Asociación de Mastología de Rosario (AMAR).

Referencias

1. Abriata MG, Macías GR. Patients With Breast Cancer: Report From a National Hospital-Based Cancer Registry in Argentina, 2012 to 2016. *J Glob Oncol.* 2019;5:1-10. doi:10.1200/JGO.2016.009050

2. Trapani D, Yves Douillard J, Winer EP, et al. The global landscape of treatment standards for breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* January 2021. doi:10.1093/jnci/djab011

3. Maes-Carballo M, Muñoz-Núñez I, Martín-Díaz M, Mignini L, Bueno-Cavanillas A, Khan KS. Shared decision making in breast cancer treatment guidelines: Development of a quality assessment tool and a systematic review. *Heal Expect an Int J public Particip Heal care Heal policy.* 2020;23(5):1045-1064. doi:10.1111/hex.13112

4. Ivlev I, Hickman EN, McDonagh MS, Eden KB. Use of patient decision aids increased younger women's reluctance to begin screening mammography: a systematic review and meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2017;32(7):803-812. doi:10.1007/s11606-017-4027-9

5. Scott AM, Jhanwar SM, Pusic A, McCarthy CM. Shared Decision-Making in Women with Early Stage Breast Cancer and Implications for Long-Term Health-Related Quality of Life. *Value Heal J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2014;17(7):A651. doi:10.1016/j.jval.2014.08.2370

6. Hamnett KE, Subramanian A. Breast reconstruction in older patients: A literature review of the decision-making process. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2016;69(10):1325-1334. doi:10.1016/j.bjps.2016.06.003

7. Wilson A, Ronnekleiv-Kelly SM, Pawlik TM. Regret in Surgical Decision Making: A Systematic Review of Patient and Physician Perspectives. *World J Surg.* 2017;41(6):1454-1465. doi:10.1007/s00268-017-3895-9

8. Spronk I, Burgers JS, Schellevis FG, van Vliet LM, Korevaar JC. The availability and effectiveness of tools supporting shared decision making in metastatic breast cancer care: a review. *BMC Palliat Care.* 2018;17(1):74. doi:10.1186/s12904-018-0330-4

9. Lawhon VM, England RE, Wallace AS, et al. "It's important to me": A qualitative analysis on shared decision-making and patient preferences in older adults with early-stage breast cancer. *Psychooncology.* 2021;30(2):167-175. doi:10.1002/pon.5545

10. Masi D, Gomez-Rexrode AE, Bardin R, Seidman J. The "Preparation for Shared Decision-Making" Tool for Women With Advanced Breast Cancer: Qualitative Validation Study. *J Particip Med.* 2019;11(4):e16511. doi:10.2196/16511

11. van Veenendaal H, Voogdt-Pruis H, Ubbink DT, Hilders CGJM. Effect of a multilevel implementation programme on shared decision-making in breast cancer care. *BJS open.* 2021;5(2). doi:10.1093/bjsopen/zraa002

12. Covvey JR, Kamal KM, Gorse EE, et al. Barriers and facilitators to shared decision-making in oncology: a systematic review of the literature. *Support care cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer.* 2019;27(5):1613-1637. doi:10.1007/s00520-019-04675-7

13. Vromans R, Tenfelde K, Pauws S, et al. Assessing the quality and communicative aspects of patient decision aids for early-stage breast cancer treatment: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;178(1):1-15. doi:10.1007/s10549-019-05351-4

14. Maes-Carballo M, Martín-Díaz M, Mignini L, Khan KS, Trigueros R, Bueno-Cavanillas A. Evaluation of the Use of Shared Decision Making in Breast Cancer: International *Survey. Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(4). doi:10.3390/ijerph18042128

15. Elwyn G, Frosch DL, Kobrin S. Implementing shared decision-making: Consider all the consequences. *Implement Sci.* 2016;11(1). doi:10.1186/s13012-016-0480-9

16. Maes-Carballo M, Gómez-Fandiño Y, Estrada-López CR, et al. Breast Cancer Care Quality Indicators in Spain: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(12):6411. doi:10.3390/ijerph18126411

17. Zdenkowski N, Butow P, Tesson S, Boyle F. A systematic review of decision aids for patients making a decision about treatment for early breast cancer. *Breast.* 2016;26:31-45. doi:10.1016/j.breast.2015.12.007

18. Henry NL, Somerfield MR, Abramson VG, et al. Role of Patient and Disease Factors in Adjuvant Systemic Therapy Decision Making for Early-Stage, Operable Breast Cancer: Update of the ASCO Endorsement of the Cancer Care Ontario Guideline. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2019;37(22):1965-1977. doi:10.1200/JCO.19.00948

19. Engelhardt EG, Smets EMA, Sorial I, Stiggelbout AM, Pieterse AH, Hillen MA. Is There a Relationship between Shared Decision Making and Breast Cancer Patients' Trust in Their Medical Oncologists? *Med Decis Mak an Int J Soc Med Decis Mak.* 2020;40(1):52-61. doi:10.1177/0272989X19889905

20. McCune LM, Kubota C, Stendell-Hollis NR, Thomson CA. Cherries and health: A review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2011;51(1):1-12. doi:10.1080/10408390903001719

21. Ong AD, Weiss DJ. The impact of anonymity on responses to sensitive questions. *J Appl Soc Psychol.* 2000;30(8):1691-1708. doi:10.1111/j.1559-1816.2000.tb02462.x ◄

22. Chewning B, Bylund CL, Shah B, Arora NK, Gueguen JA, Makoul G. Patient preferences for shared decisions: A systematic review. *Patient Educ Couns.* 2012;86(1):9-18. doi:10.1016/j.pec.2011.02.004 ◄

23. Tariman JD, Berry DL, Cochrane B, Doorenbos A, Schepp K. Preferred and actual participation roles during health care decision making in persons with cancer: a systematic review. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2010;21(6):1145-1151. doi:10.1093/annonc/mdp534 ◄

24. Maes-Carballo M, Martín-Díaz M, Mignini L, Khan KS, Trigueros R, Bueno-Cavanillas A. Evaluation of the use of shared decision making in breast cancer: International survey. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(4):1-15.◄

25. Maes-Carballo M, Moreno-Asencio T, Martín-Díaz M, Mignini L, Bueno-Cavanillas A, Khan KS. Shared decision making in breast cancer screening guidelines: a systematic review of their quality and reporting. *Eur J Public Health.* June 2021. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34148093. Accessed July 14, 2021. ◄

26. Maes-Carballo M, Muñoz-Núñez I, Martín-Díaz M, Mignini L, Bueno-Cavanillas A, Khan KS. Shared decision making in breast cancer treatment guidelines: Development of a quality assessment tool and a systematic review. *Heal Expect.* 2020;23(5):1045-1064. ◄

27. O'Connor AM, Wennberg JE, Legare F, et al. Toward the "tipping point": Decision aids and informed patient choice. *Health Aff.* 2007;26(3):716-725. doi:10.1377/hlthaff.26.3.716 ◄

28. Whitney SN, McGuire AL, McCullough LB. A Typology of Shared Decision Making, Informed Consent, and Simple Consent. *Ann Intern Med.* 2004;140(1):54-59. doi:10.7326/0003-4819-140-1-200401060-00012 ◄

29. Légaré F, Ratté S, Gravel K, Graham ID. Barriers and facilitators to implementing shared decision-making in clinical practice: Update of a systematic review of health professionals' perceptions. *Patient Educ Couns.* 2008;73(3):526-535. doi:10.1016/J.PEC.2008.07.018 ◄

30. Stacey D, Légaré F, Lewis K, et al. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2017(4):CD001431. doi:10.1002/14651858.CD001431.pub5 ◄

31. Acebal Blanco M.M., Alba Conejo E., Alvarez Benito M., Bayo Lozano E., Del Río Urenda S., Dotor Gracia M., Dueñas Rodríguez B., Fernández Echegaray R., Fernández Temprano J.M., Galván Ruiz A. et al. *Breast Cancer Integrating Health Care Process.* 3rd ed. (Consejería de Salud, ed.). Sevilla, Spain; 2011. ◄

32. Elkin EB, Kim SHM, Casper ES, Kissane DW, Schrag D. Desire for information and involvement in treatment decisions: Elderly cancer patients' preferences and their physicians' perceptions. *J Clin Oncol.* 2007;25(33):5275-5280. doi:10.1200/JCO.2007.11.1922 ◄

33. Ruiz Moral R. La participación del paciente en la toma de decisiones: cuestiones controvertidas y una propuesta integradora y práctica. *FMC - Form Médica Contin en Atención Primaria.* 2011;18(4):205-211. doi:10.1016/s1134-2072(11)70083-4 ◄

34. Waljee JF, Rogers MAM, Alderman AK. Decision aids and breast cancer: do they influence choice for surgery and knowledge of treatment options? *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2007;25(9):1067-1073. doi:10.1200/JCO.2006.08.5472 ◄

35. Barca Fernández I, Parejo Miguez R, Gutiérrez Martín P, Fernández Alarcón F, Alejandre Lázaro G, López de Castro F. Information Given to Patients and Their Participation in Clinical Decision-Making. *Atención Primaria.* 2004;33(7):361-364. doi:10.1157/13060745 ◄

36. Martín-Fernández R, Abt-Sacks A, Perestelo-Perez L, Serrano-Aguilar P. Actitudes de las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama frentea la toma de decisiones compartida. *Rev Esp Salud Publica.* 2013;87(1):59-72. doi:10.4321/S1135-57272013000100007 ◄

37. Kane HL, Halpern MT, Squiers LB, Treiman KA, McCormack LA. Implementing and evaluating shared decision making in oncology practice. *CA Cancer J Clin.* 2014;64(6):377-388. doi:10.3322/caac.21245 ◄

38. Savelberg W, Moser A, Smidt M, Boersma L, Haekens C, Van Der Weijden T. Protocol for a pre-implementation and post-implementation study on shared decision-making in the surgical treatment of women with early-stage breast cancer. *BMJ Open.* 2015;5(3). doi:10.1136/BMJOPEN-2015-007698 ◄

Presentación de Caso Clínico: Carcinoma de mama luego de mastectomía de reducción de riesgo en paciente con mutación BRCA1

Ignacio L. Mc Lean, Diana Montoya, Constanza Vallone, Pamela García Suarez, Darío Schejtman, Eduardo Beccar Varela, Brian Morris, Julia Barber, Barbarita Garaycoechea, Cecilia Herbel

Introducción

Las pacientes sanas portadoras de mutaciones patogénicas del gen BRCA1 tiene un riesgo muy elevado de desarrollar cáncer de mama y ovario, con cifras reportadas que ascienden a 84% y 59% respectivamente.[1] Esto motivó a implementar distintas medidas de seguimiento y de reducción de riesgo, como la mastectomía bilateral de reducción de riesgo (MRR) y la salpingo-ooforectomía de reducción de riesgo (SORR). Pero aún así, distintas experiencias publicadas refieren que en pacientes portadoras de mutacion BRCA1 sometidas a MRR, el riesgo subsiguiente de desarrollar un cáncer primario de mama puede llegar al 10%.[2]

Por otro lado, las técnicas de mastectomías en general han experimentado modificaciones en menos, conservando las estructuras tegumentarias y el tejido adiposo que la recubre. Últimamente se ha expuesto que, con la guía de las imágenes, se puede resecar menos tejido aun, fundamentalmente en los contornos mamarios donde se observa tejido adiposo y nada (o muy escaso) tejido glandular.[3] Esta recomendación hoy es empírica, ya que no hay evidencia de la seguridad oncológica de conservar estos tejidos.

Objetivo

Presentar un caso clínico de carcinoma de mama en una mujer con antecedente de mastectomía de reducción de riesgo por mutación BRCA1.

Centro Mamario del Hospital Universitario Austral

Caso clínico

Paciente de 52 años que nos consulta con diagnóstico de carcinoma de mama derecha, sometida el 7/11/2018 a tumorectomía más biopsia de ganglio centinela, con informe posterior de Carcinoma invasor no específico de 1,4 x 1cm, GH3 (G3 N3 IM2). RE60% RP10% Her2 score 1 Ki67 60%, Axila 0/4. Oncotype: RS: 52 por lo que recibió luego QT Adyuvante TCx4 seguido de Hormonoterapia con Tamoxifeno 20mg. Mientras recibía la quimioterapia y antes de la radioterapia, se recibe informe de estudio genético con mutación patogénica en BRCA1.

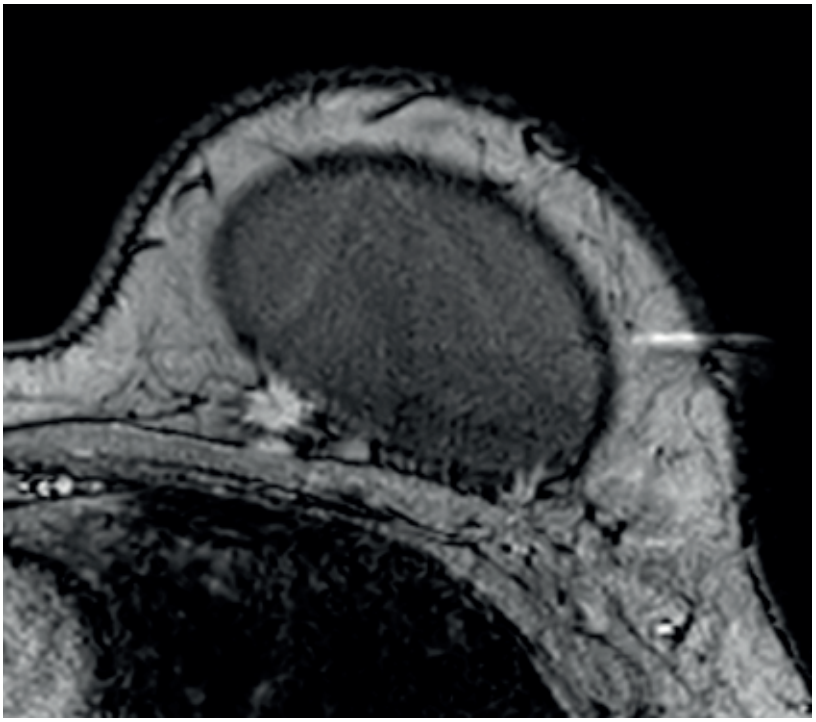
El 8/5/2019 es sometida a salpingo-ooforectomía bilateral laparoscópica, y el 2/6/2019 en nuestra institución a adenomastectomía bilateral + Implante protésico directo prepectoral.

Luego continuó su seguimiento habitual, y en tomografía computada de tórax de control realizada el 30/7/21 se observa imagen nodular irregular localizada por encima y detrás de la prótesis de mama izquierda, la cual luego es confirmada con ecografía y resonancia nuclear magnética (Imagen 1). Se realiza punción histológica de la misma que informa Carcinoma invasor NOS.

El 01/09/2021 se realiza resección de lesión de lecho mastectomía izquierda + biopsia de ganglio centinela, la cual con método combinado se pudo constatar migración y detección de ganglios axilares. La anatomía patológica informó Infiltración por carcinoma de tipo no específico (NOS) - GH2 (G3 N2 IM2) Músculo estriado libre de lesión neoplásica. Margen de resección libre de lesión. - GC 0/2 - RE80% RP0% Her2 score 0 Ki67 15%.

Se solicita Oncotype, informa RS de 34% por lo que se indica QT con CMFx6 adyuvante seguido de hormonoterpia con inhibidores de aromataza.

Imagen 1. RMN de mama izquierda (lecho de mastectomía) que demuestra imagen nodular irregular.



Discusión

Luego de la MRR existe siempre un remanente de tejido mamario mayormente localizado en surco sub mamario, región retro areolar y cuadrante supero externo. Se ha descripto que las probabilidades de detectar tejido remanente pueden llegar hasta el 51% de las MRR, lo cual es mayor cuanto menor sea la experiencia del cirujano tratante.[4] Esto, sumado a la alta penetrancia de la mutación del gen BRCA1, explica la no tan baja probabilidad de desarrollar un cáncer de mama luego de una MRR, como lo ilustra el caso presentado.

Nosotros creemos que en este subgrupo de pacientes con mutaciones BRCA1 de altísimo riesgo de cáncer de mama por la alta penetrancia y que solicitan una MRR es importante dejar el menor volumen de tejido mamario remanente que sea posible. También, como otros expertos así lo recomiendan[5], creemos que el seguimiento anual con RNM de lecho de mastectomía puede ser importante para la detección temprana de lesiones en esta localización.

Referencias

1. Mavaddat N, Peock S, Frost D, Ellis S, Platte R, Fineberg E y col. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. J Natl Cancer Inst 2013; 105:812–822 ◄

2. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, Neuhausen SL, van't Veer L, Garber JE y col. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. J Clin Oncol 2004; 22:1055–1062 ◄

3. Rancati AO, Angrigiani CH, Hammond D, Nava MB, Gonzalez EG, Dorr JC y col. Direct to Implant Reconstruction in Nipple Sparing Mastectomy: Patient Selection by Preoperative Digital Mammogram. Plast Reconstr Surg Glob Open 2017; 5:e1369 ◄

4. Papassotiropoulos B, Güth U, Chiesa F, Rageth C, AmannE, Baege A y col. Prospective Evaluation of Residual Breast Tissue After Skin or Nipple-Sparing Mastectomy: Results of the SKINI-Trial. Ann Surg Oncol 2019; 26:1254-1262 ◄

5. Woitek R, Pfeiler G, Farr A, Kapetas P, Furtner J, Bernathova M y col. MRI-based quantification of residual fibroglandular tissue of the breast after conservative mastectomies, European Journal of Radiology 2018; 104:1-7 ◄

Debate

Dr. Uriburu: Muchas gracias Dr. Mc Lean, una vez más, por acercarnos un caso que es muy interesante y tiene varios aspectos a comentar. Quería hacerle un comentario y una pregunta. En primer lugar, sabemos que este procedimiento lo llamamos de reducción de riesgo, ya no lo llamamos profiláctico. Como bien dijiste, en las cifras más optimistas, bajamos el riesgo de 90% a 94%. Lo cual quiere decir que entre un 6% a un 10%, lamentablemente, va a ocurrir este evento. Mi comentario es ése, creo que es fundamental trasmitirle esto a las pacientes en la primera consulta. Nunca hay una sola consulta, son varias y larguísimas hasta que llegamos a tomar esta decisión, pero creo que es algo clave y que hay que mencionarlo para que la paciente lo sepa. Uno siempre espera caer en el 90%-94% y cuando nos viene esto, me imagino, si es frustrante para nosotros, mucho más para la paciente. Así que es algo que se debe aclarar.

Mi primera pregunta es: ¿Cómo hacen el seguimiento de estas pacientes? Vos mostraste que se operó y a los 14 meses del posoperatorio se detectó esta lesión por una imagen de tomografía de tórax, que luego se confirmó por un "second look" ecográfico.

Pregunta número 2 ¿No le solicitan una ecografía además del examen clínico?

Pregunta número 3, luego de haber hecho el diagnóstico por imágenes, ¿No hubo manifestación clínica? ¿No era palpable?

Dr. Mc Lean: Se hizo una tomografía computada por el seguimiento del cáncer que había tenido. El seguimiento habitualmente es clínico y podemos pedir una ecografía, si creemos que se justifica y esto aplica para todas las pacientes. Este caso nos hace pensar, evaluar y ver qué es lo que se está haciendo en otros lugares del mundo. En este grupo de pacientes con mutaciones del gen BRCA1, fundamentalmente, también del BRCA2, creemos que hay que hacer un seguimiento, no solo clínico, inclusive con ecografías. Por eso es lo que decíamos al final, pensar en este subgrupo de pacientes, aún con una mastectomía de reducción de riesgo, seguir haciendo resonancias. Porque el remanente glandular que siempre queda, tal cual decía usted recién, en una paciente con una de estas mutaciones, puede tener un nuevo cáncer como nos pasó en este caso. Creemos que no es descabellado, no es una locura, pensar en seguir haciéndoles resonancias mamarias para evaluar el seguimiento, a estas pacientes que ya les sacamos las mamas.

Dr. Uriburu: Entonces, no era clínico definitivamente. Aún después de las imágenes, no lo palpaste.

Dr. Mc Lean: Después sí, apretando fuerte, sí se palpaba, pero porque la tomografía y los estudios me lo estaban señalando. Si no, a uno rápidamente se le pasa, porque como ustedes vieron en la foto de la cirugía, estaba un poquito detrás de la prótesis.

Dr. Uriburu: Estamos de acuerdo en que una clínica no es suficiente. Habría que hacer por lo menos la ecografía y está bien la recomendación de la resonancia.

Dr. Billinghurst: Muy linda la presentación. Quería preguntarte, si vos no creés que justifica hacer al menos una vez, después de 5 o 6 meses de operada, una ecografía, que siempre hacemos y una mamografía con técnica de Eklund para ver qué tejido residual queda en una mamografía. Aparte, me parece más sencillo implementar eso que una resonancia, que puede traer más trabas administrativas.

Dr. Mc Lean: Tejido remanente, no vemos que quede mucho. Más que en la mamografía, que es difícil hacer una mamografía con técnica de Eklund a estas pacientes, porque no queda nada, la resonancia con contraste es mucho más adecuada, quizás los imagenólogos lo pueden decir mucho mejor que yo, para ver el remanente glandular que queda después de una mastectomía de reducción de riesgo. En general, la mayor población de pacien-

tes de mastectomía de reducción de riesgo nuestras no es por genes de BRCA1, son por otro tipo de genes o simplemente antecedentes familiares sin genes detectados. En estas pacientes, le hacemos seguimiento clínico y en general no hacemos seguimiento con imágenes y mucho menos con resonancia. Pero este es un caso de genes BRCA1 mutados, que creo que sale un poquito de todo lo demás, por la alta penetrancia que tiene. Todos hemos visto pacientes con cánceres surgidos en mutaciones de BRCA1 y sabemos la agresividad de esta patología. Por eso tendríamos que ser un poquito más cuidadosos en el seguimiento, incluyendo resonancia magnética.

Dr. Cassab: Te felicito por el caso. Creo que en esta nueva era del ACQUIN nos vamos a encontrar con este caso cada vez con más frecuencia.

Te quería preguntar con respecto a la técnica quirúrgica y al tratamiento.

Con respecto a la técnica quirúrgica quería saber ¿Cómo hicieron la técnica del ganglio centinela? ¿Si tuviste alguna dificultad habiendo realizado una adenomastectomía previa? ¿Qué métodos utilizaron? Con respecto al tratamiento, teniendo en cuenta que se supone, esto nadie lo puede saber, quizás en dos años, este tumor, que era muy pequeño cuando operaron la mama derecha, tal vez ya estaba y creció pese al tratamiento. Mi pregunta es: ¿Cuál era el objetivo, no sé si está bien dicho el término, de desescalar la quimioterapia, teniendo en cuenta que utilizaron TCx4 en la primera cirugía y después CMF en la segunda? Si le encontraban algún valor extra a este agregado de quimioterapia, por así decirlo, en menos que el primer caso, habiendo pasado nada más que dos años de la cirugía.

Dr. Mc Lean: Nosotros actualmente estamos haciendo fundamentalmente estas cirugías con una incisión inferolateral, tratando de resecar todo el tejido glandular posible, conservando todo el tejido graso que se pueda. Estamos dejando mucho más tejido adiposo de lo que hacemos en las mastectomías oncológicas. Eso hace que quede habitualmente indemne o muy poco dañada toda la red de linfática superficial de la mama. Por lo tanto en esta paciente con medicina nuclear y también con colorantes vitales, pudimos ver migración hacia la axila y como mostré, detectamos dos ganglios centinela sin dificultad alguna.

Respecto al tratamiento oncológico, la paciente lo está haciendo en otro centro, no en el nuestro. Con un carcinoma luminal, axila negativa, pequeño y con un Oncotype, como viste, se inició el tratamiento con TCx4 y ahora le están indicando un CMF. No puedo responderte, no soy el oncólogo de la paciente. Quizás en nuestro centro le hubiesen sugerido antraciclinas, no lo sé, no puedo darte una respuesta.

Dr. Uriburu: Con esto también respondiste una pregunta del Dr. Walter Acosta que era ¿Cómo habían podido marcar y hallar los ganglios habiendo hecho una mastectomía?.

Dr. Fuleston: Tuviste el cáncer en la mama contralateral, es decir, en la mama donde hiciste la cirugía profiláctica. Hiciste una incisión de abordaje inferolateral. Yo habitualmente lo hago por vía perialveolar. Conservo también el complejo aréola-pezón y considerando que se está haciendo una mastectomía profiláctica no tenés por qué no conservarlo. Pero, vi que el tumor está justo detrás del implante y cuando hacemos la mastectomía de reducción de riesgo, en general, llevamos la aponeurectomía, o sea, el problema está más en el colgajo grueso o en esa mamografía que mostraste que tenías un grosor importante de grasa que te daba como para sacar la glándula. Pero me llama la atención que el tumor aparezca atrás, porque en teoría, siempre la aponeurectomía se realiza en esta cirugía. La pregunta es, si a vos no te llamó la atención que apareciera el tumor en ese lugar.

Dr. Mc Lean: Muchas gracias por el comentario y la pregunta. El tumor se veía un poquito por detrás y por encima de la prótesis, no exactamente por de-

trás. La prótesis es redonda, no anatómica. Por lo tanto en la parte superior tenía un sector curvo y estaba un poquito por atrás. De hecho, guiándose por la imagen, se tocaba un poco el tumor. Es decir, no era posterior sino superoposterior. Después comentaste que, en estas cirugías de mastectomía de reducción de riesgo, vos retirás la aponeurosis, nosotros no la retiramos, creemos que no se justifica sacarla, queda en su lugar. Un poco como en ese trabajo que les mostré en la publicación, que es el SKINI-Trial, cuya lectura recomiendo y es gratis bajarlo, es muy interesante porque han visto que, aún en manos muy experimentadas, queda muchísimo tejido mamario remanente luego de estas cirugías y un poco puede estar justificando todo esto.

Dr. Uriburu: Quería comentar algo más. A raíz de las dos cosas a las que vos apuntás: una, con relación a ser muy cuidadoso en el manejo de los colgajos y la otra, en el seguimiento que proponés. En la Sociedad Argentina de Mastología, entre tantos consensos que hemos realizado, hace ya varios años, creo que fue en 2012, convocamos a un Consenso sobre Cirugía Oncoplástica. Tuvo participación la Sociedad Argentina de Radiología en el último capítulo, que es sobre el seguimiento. Ellos ponen claramente en el seguimiento de la mastectomía reconstruida con implantes, realizarlo con ecografía y con resonancia. Tal vez nosotros somos reacios a pedirlo porque confiamos en nuestra cirugía y pensamos que esto no va a ocurrir. Pero en el Consenso figura esa recomendación y tal vez habría que subrayarla en este caso de un alto riesgo por la presencia de la mutación. Una vez más, muy interesante el caso y la discusión.

Dr. Mc Lean: Muchas gracias.

Factores predictores de compromiso axilar en tumores triple negativos

Paula Barrera[1], Sebastián Udry[2], Martina Bernarda[2], Marianela Ramírez [3], María Echeverz[4], Marcelo Pannunzio[5], Martín Darraidou[6]

Resumen

Introducción

El compromiso axilar es uno de los factores pronósticos más importantes. Existen algunos factores predictivos del mismo, aunque la asociación con tipos moleculares es controvertida. El objetivo primario es evaluar la asociación entre compromiso axilar de tumores TN y variables clínico – patológicas y secundariamente, comparar las características de tumores TN con otros subtipos.

Material y método

En una cohorte de 272 pacientes con cáncer de mama operadas en el Hospital Houssay entre 2008 y 2018, se registraron variables clínicas y anatomo-patológicas. Las mismas se dividen en 2 grupos de acuerdo a la IHQ: No TN (con expresión variable de receptores hormonales y/o Her2) y TN (sin expresión).

1 Médica de la Unidad de Patología Mamaria del Hospital Bernardo A. Houssay - Argentina
paula.barrera86@gmail.com

2 Residente del Servicio de Ginecología del Hospital Bernardo A. Houssay - Argentina
martinabernarda@hotmail.com, sebastian.udry@gmail.com

3 Fellowship de la Unidad de Patología Mamaria Del Hospital Bernardo A. Houssay - Argentina
marianelarramirez@gmail.com

4 Médica Mastóloga HZGA Manuel Belgrano - Arg.
marecheverz@hotmail.com

5 Jefe de Servicio de Ginecología Del Hospital Bernardo A. Houssay - Argentina
panuginlap@hotmail.com

6 Director de la Unidad de Patología Mamaria Hospital Bernardo A. Houssay - Argentina
martin.darraidou@gmail.com

Resultados

En TN no se encontró correlación positiva entre tamaño e invasión axilar (p=0.63), ni asociación entre mayor tamaño y mayor enfermedad axilar (p=0.005), ni asociación entre mayor grado histológico y probabilidad de compromiso axilar. En ambos grupos existe una asociación estadísticamente significativa entre la invasión linfovascular y compromiso axilar independientemente del tamaño tumoral.

Conclusiones

Los factores de riesgo asociados a compromiso axilar no se aplican en su totalidad a los TN. Es así que tumores TN <2cm tienen dos veces más riesgo de presentar enfermedad axilar y casi cuatro veces más riesgo de tener ≥3 ganglios comprometidos.

Palabras Clave

cáncer de mama, triple negativo, compromiso axilar.

Abstract

Introduction

Axillary engagement is one of the most important prognostic factors in breast cancer. Some predictive factors have been described, but association with molecular types is controversial. The objective is to evaluate the association between axillary involvement of TN tumors and clinical - pathological variables. Secondarily, the characteristics of TN tumors are compared with other subtypes.

Material and method

A retrospective cohort of 272 patients with breast cancer operated at Houssay Hospital between 2008 and 2018 was analyzed. Clinical and pathological variables were recorded. They were classified into 2 groups according to the IHC: No TN (variable expression of hormonal receptors and/or Her2) and TN (negative expression).

Results

TN tumors size had no positive correlation with axillary invasion (p = 0.63), or association between larger size and greater axillary disease (p = 0.005). Nor was an association between higher histological grade and the probability of axillary involvement. In both groups there was a statistically significant association between lymphovascular invasion and specific axillary involvement beside tumor size.

Conclusions

Risk factors associated with axillary involvement are not fully required in TN. Thus, TN tumors <2cm are twice as risk of presenting axillary disease and almost four times more risk of ≥3 compromised nodes.

Key words

breast cancer, triple negative, axillary involvement.

Introducción

A nivel mundial, el cáncer de mama representa el cáncer más frecuentemente diagnosticado y la principal causa de muerte oncológica en la mujer, sin embargo, en las tres últimas décadas su mortalidad se encuentra en descenso. Esto no sólo se debe al perfeccionamiento en las técnicas de detección, sino principalmente al desarrollo de nuevas terapeuticas.[1,2,3]

El cáncer de mama es un grupo heterogéneo de tumores que se diferencian en su comportamiento, respuesta al tratamiento y pronóstico.[4] De esta manera, en la práctica clínica, se utilizan marcadores pronósticos de inmunohistoquímica (IHQ), como los receptores hormonales, el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) y el factor de proliferación celular Ki 67, para clasificarlo en grupos de acuerdo a su concordancia con subtipos moleculares, que son definidos por el perfil de expresión génica.[5]

Un claro ejemplo son los tumores triple negativos (TN) definidos por IHQ, cuya tasa de concordancia con el subtipo genético basal-like se estima en un 80%. Por esa razón, el concepto de TN es generalmente aceptado como un sustituto clínico-patológico para el cáncer de

mama basal.[6] Los tumores TN, de acuerdo con las guías de *St. Gallen, la Sociedad Americana de Oncología Clínica* (ASCO) y el *Colegio Americano de Patólogos* (ACP) se definen como aquellos tumores que, por técnicas de inmunohistoquímica, expresan receptores de estrógeno y progesterona en menos del 1% de sus células y tienen ausencia de sobrexpresión HER 2.[7] Representan aproximadamente el 10-20% de todos cánceres primarios de mama, y suelen ser más agresivos, resistentes a terapias dirigidas, y asociarse a un pobre pronóstico en comparación con los subtipos no TN.[4]

La historia del tratamiento del cáncer de mama ha acreditado que el status axilar es uno de los factores más importantes para determinar el estadio, terapéutica y pronóstico del cáncer de mama.[8] Por otro lado, la clasificación molecular del cáncer de mama resulta útil para definir el tratamiento, predecir la respuesta al mismo y aproximarnos al pronóstico. Sin embargo, la asociación entre los diferentes subtipos de cáncer de mama y el compromiso axilar es aún controvertida.[9,10]

Objetivo

Objetivo Primario

Evaluar la asociación entre compromiso axilar de tumores TN y variables clínico – patológicas.

Objetivo Secundario

Comparar las características clínicas y anatomo- patológicas de tumores TN con otros subtipos de cáncer de mama.

Material y método

Pacientes

Se realizó un estudio observacional descriptivo retrospectivo, en Hospital Municipal Bernardo A. Houssay para lo cual se registraron 743 pacientes con diagnóstico confirmado de cáncer de mama, entre enero del 2010 y enero del 2018. Del total, 661 fueron No TN y 82 TN. A los efectos de conformar la muestra se definieron criterios de inclusión y exclusión que son detallados a continuación.

La totalidad de los sujetos incluidos en la muestra debían cumplir los siguientes criterios: (1) pacientes femeninas con cáncer de mama unilateral, sin metástasis a distancia; (2) tratadas quirúrgicamente

con tratamiento conservador o radical en mama y axila; (3) sin tratamiento neoadyuvante; (4) con adecuado registro de información clínico-patológica, incluyendo receptores de estrógeno (RE), receptores de progesterona (RP) y HER2.

Los criterios de exclusión fueron: (1) pacientes con tumores multifocales o multicéntricos, (2) pacientes con diagnostico histológico exclusivo de carcinoma in situ, (3) compromiso axilar con células tumorales aisladas o micrometástasis, o (4) falta de datos en historia clínica. Es importante aclarar que se excluyeron las pacientes con micrometástasis o células tumorales aisladas ya que la conducta quirúrgica fue variable a lo largo del período analizado.

De esta manera, en la cohorte analizada se incluyeron un total de 272 pacientes las cuales fueron clasificadas en dos grupos:

1. **tumores triple negativos** (TN), se caracterizan por la negatividad en la inmunohistoquímica de los RE, RP y HER2.

2. **tumores no triple negativos** (No TN), que expresan en grado variable RE y RP, o bien sobre expresan HER2 (No TN).

En relación a los receptores hormonales, su determinación se realiza a través de técnicas de inmunohistoquímica estandarizadas. Hasta el año 2018 la elección del anticuerpo y el sistema de detección eran manuales. El informe se realiza acorde a las guías de recomendación ASCO/CAP de 2010 y se consideran positivos aquellos tumores con 1% o más de células tumorales marcadas. La determinación de HER2 se realiza mediante técnicas de inmunohistoquímica. El informe de HER2 puede ser (1) positivo (score 3+), (2) negativo (score 0 y 1+) o (3) dudoso/equívoco (score 2+)14, estos últimos, se deriva la muestra para hibridación con fluorocromos (FISH).

Variables Registradas

Como se detalla a continuación, las variables analizadas se organizan en dos grupos: clínicas y anatomopatológicas.

En primer lugar, entre las variables clínicas se considera: (1) *la edad* al momento del diagnóstico (se clasifican arbitrariamente en mayores o menores de 35 años, tomando en consideración bibliografía publicada en relación al cáncer de mama en la mujer joven[11,12]), (2) *menarca*, (3) *lactancia*, y (4) *el índice de masa corporal* (de acuerdo con los criterios de la OMS se clasificó como bajo peso <19 kg/m2, normal entre 19-25 kg/m^2, sobrepeso 25-30 kg/m^2 y obesidad 30 ≥kg/m^2).[13]

Por otro lado, entre la variables anatomopatológicas analizadas fueron: (1) *el tamaño tumoral* (se considera el mayor diámetro tumoral del componente invasor documentado en el informe de anatomía patológica), (2) *el tipo histológic*o (clasificación morfológica mediante la técnica de rutina Hematoxilina – Eosina, de acuerdo a la clasificación de la OMS del año 2012[15]), (3) *el grado histológico* (mediante el Score Histológico de Nottingham, que corresponde al sistema de graduación de Scarff - Bloom - Richardson, modificado por Elston y Ellis), (4) *el compromiso axilar* (se registra el compromiso axilar con macrometástasis de >2mm y el número de ganglios afectados), (5) *invasión vasculo-linfática* (presencia de células cancerosas en un espacio con revestimiento endotelial definido) y (6) *Ki 67* (en nuestra institución se realiza mediante técnicas de inmunohistoquímica desde el año 2013, informándose como porcentaje y se clasifica de acuerdo a St. Gallen 2015 como igual o menor y mayor al 20%[16]).

Análisis Estadístico

El análisis estadístico se realizó con el paquete de software estadístico SPSS versión 15.0 para Windows (SPSS, Chicago, EE. UU.). Debido a que los datos no se distribuyeron normalmente, se presentan como la mediana y el percentil (25 y 75) o porcentaje. Se compararon el grupo TN y No TN sometiéndolo a la prueba de Chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher, según correspondiera, para evaluar el grado de asociación y se realizaron pruebas de regresión logística binaria para comprobar la hipótesis. Una $p < 0.05$ indicó significancia estadística.

Resultados

Se incluyeron un total 272 pacientes, 57 (21%) de las pacientes presentaron tumores TN y 215 (79%) pacientes fueron incluidas dentro del grupo no TN. Las características de las pacientes y tumorales se detallan en la Tabla 1.

Tabla 1.

	Triple Negativos (n=57)	No Triple Negativos (n=215)
Edad Media (años)	64,8 (45-78)	64,9 (58-82)
≤ 35	3 (5,3%)	8 (3,7%)
>35	54 (94,7%)	207 (96,3%)
Tamano Medio (mm)	32,2 (6-90)	21,5 (9-87)
T1	18 (31.6%)	134 (62,4%)
T2	25 (43,8%)	59 (27,4%)
T3	14 (24,6%)	22 (10,2%)
Axila		
Positiva	30 (52,6%)	69 (32%)
Negativa	27 (47,3%)	146 (67,9%)
Grado Histológico		
GH1	0	74 (34,5%)
GH2	27 (47,3%)	119 (55,3%)
GH3	30 (52,6%)	22 (10,2%)
ILV		
Positiva	27 (47,3%)	40 (186%)
Negativa	30 (52,6%)	175 (81,4%)
Ki 67		
Sin Datos	31 (54,4%)	62 (29%)
≥ 20%	17 (30%)	126 (59%)
<20%	9 (15,6%)	24 (12%)
Obesidad (IMC≥24)		
Sin Datos	8 (14%)	40 (18,6%)
Si	19 (33%)	120 (55,8%)
No	30 (53%)	55 (25,6%)

La edad media al diagnóstico de todas las pacientes fue de 64,8 años (45-78), sin diferencia entre ambos grupos. En ambos grupos el porcentaje de las pacientes menores a 35 años fue cercano al 5%.

En un 14% de las pacientes TN y un 18,6% de las No TN no se contaba con los datos del IMC; sin embargo, un tercio (33%) de las pacientes del primer grupo y más de la mitad (55,8%) del grupo No TN presentaban un IMC superior a 24.

La media en relación al tamaño tumoral fue de 23,8mm (4-90mm), siendo superior para el grupo de los TN (32,2mm). El 63,7% de los tumores No TN fue diagnosticado con menos de 20mm, mientras que el 31,6% de los TN fue detectado en el mismo estadio.

En lo que respecta al compromiso axilar (Tabla 1), 30/57 (52%) de las pacientes del grupo TN presentó enfermedad mientras que en las pacientes No TN este número fue menor 69/215 (32%).

El tipo histológico predominante en ambos grupos fue el ductal tipo NOS. De los TN dos fueron metaplásicos y cuatro medulares. Al analizar el grado histológico en la totalidad de las pacientes, el 27% fueron grado 1, más del 50% 2 y el 19% 3. Los TN no tuvieron tumores con grado 1 y el tipo 3 fue el predominante (53%). Este grado fue el minoritario en el grupo de los No TN, representando únicamente el 10%. Mientras 27 (47%) pacientes TN presentaron invasión linfovascular positiva, sólo 40 pacientes del grupo No TN (18,6%).

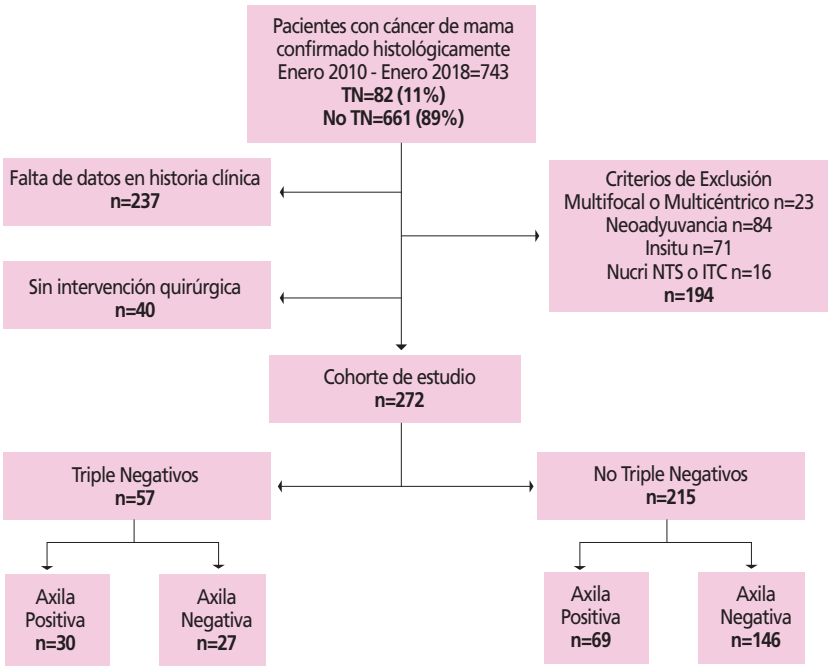
Con respecto al porcentaje de Ki 67, no se encontró documentado en el informe de anatomía patológica de un elevado número de pacientes. Por este motivo, no fue incluido en el análisis estadístico.

Como objetivo primario, se analizaron factores clínico-patológicos que se asociarán con el compromiso axilar. Los resultados del análisis univariado del compromiso axilar se expresan en la Tabla 2.

Tabla 2.

	TN		No TN		
	NO	N+	NO	N+	p- value
≤35 años	0%	100% (3/3)	75% (6/8)	100% (3/3)	0,06
>35 años	50% (27/54)	0%	38% (41/107)	0%	0,21
IMC≤24	43% (13/30)	57% (17/30)	73% (40/55)	57% (17/30)	0,014
IMC>24	42%(8/19)	58% (11/19)	67%(80/120)	58% (11/19)	0,07
T1	61% (11/18)	39% (7/18)	83% (112/135)	39% (7/18)	0,6
T2	44% (11/25)	56% (14/25)	52% (30/57)	56% (14/25)	0,63
T3	36% (5/14)	64% (9/14)	17% (4/23)	64% (9/14)	0,91
GH1	0%	0%	84% (62/74)	0%	1
GH2	48% (13/27)	52% (14/27)	59% (70/119)	52% (14/27)	0,42
GH3	47% (14/30)	64% (9/14)	64% (14/22)	64% (9/14)	0,35
ILV +	15% (4/27)	85% (23/27)	0%	100% (40/40)	0,02
ILV -	77% (23/30)	23% (7/30)	84% (147/175)	16% (28/175)	0,46

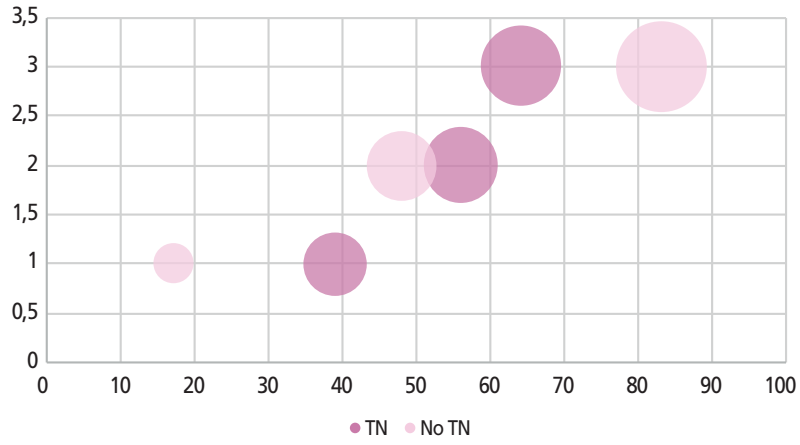
Gráfico 1.



No se encontró asociación entre compromiso axilar y edad mayor o menor de 35 años en ninguno de los 2 grupos analizados. De acuerdo con los datos analizados, existe una mayor tendencia a la invasión axilar en aquellas pacientes con tumores TN y un IMC menor a 24, cuando se compara con el grupo no TN, siendo esta relación estadísticamente significativa (p=0.014).

En cuanto al tamaño en el grupo TN, no se encontró correlación positiva con el porcentaje de invasión axilar (T1 vs. T2 p=0.63); lo que permite inferir que la invasión a nivel axilar es independientemente del factor de riesgo (Gráfico 2). Sin embargo, esta asociación es evidente en los No TN: a mayor tamaño mayor, probabilidad de compromiso axilar (p<0.00001) (Tabla 3). Al evaluar el porcentaje de compromiso axilar en tumores T1 (<2cm) este fue marcadamente más importante en los tumores TN (Gráfico 3). De esta manera, en tumores pequeños No TN la probabilidad de compromiso axilar es baja (No TN T1 vs T2 p< 0.00001), mientras que en los TN es impredecible en función del tamaño (TN T1 vs. T2 p=0.63). De acuerdo a nuestros resultados, los tumores T1

Gráfico 2.



TN tienen mayor asociación con compromiso axilar que los No TN (T1TN vs. T1 No TN p=0.050 RR=2,283).

En el grupo TN no se encontró asociación entre mayor tamaño y mayor compromiso axilar, es decir, 3 o más ganglios comprometidos (T1 vs. T3 p=0.89). Contrariamente, en los tumores No TN sí encontramos una asociación entre mayor tamaño y mayor compromiso axilar, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (T1 vs. T3 p=0.005) (Tabla 4). Asimismo, cuando comparamos tumores menores de 2cm TN y No TN se evidencia una asociación entre mayor compromiso axilar en el primer grupo (p=0.05 RR=3,723).

Tabla 3.

TN	N+	N0	p- value	No TN	N+	N0	p- value
T1	39% (7/18)	61% (11/18)		**T1**	17% (23/135)	83% (112/135)	
T1	56% (12/25)	44% (11/25)	**T1 vs. T2 0.63**	**T1**	48% (27/57)	52% (30/57)	**T1 vs. T2 0.63**
T3	64% (9/14)	36% (5/14)	**T1 vs. T3 0.28**	**T3**	83% (19/23)	17% (4/23)	**T1 vs. T3 0.28**

En tumores TN existe una clara tendencia a presentar mayor grado histológico, incluso no se documentaron pacientes con grado 1; sin embargo, no existe asociación entre mayor grado histológico y probabilidad de compromiso axilar (G2 vs. G3 p=0.87). Contrariamente a lo que ocurre en tumores No TN, en los cuales un mayor grado histológico se asocia a con invasión axilar (G1 vs. G2/G3 p=0.0005) (Tabla 2).

Existe una asociación estadísticamente significativa entre la invasión linfovascular y compromiso axilar, evidenciables en TN (p=0.00001) y No TN (p=0.00001) independientemente del tamaño tumoral.

En las pacientes con compromiso axilar de ambos grupos, se evaluó el porcentaje de ruptura capsular siendo del 30% (9/30) para los tumores TN y del 38% (42/68) para los No TN. En nuestra serie, encontramos una asociación entre mayor número de ganglios comprometidos y ruptura capsular. Sin embargo, en tumores No TN esta asociación es más manifiesta (ante la ruptura capsular hay mayor número de ganglios afectados) siendo estadísticamente significativa (p=0.00001) (Tabla 4).

Tabla 4.

TN	NO	Axila ≤2	Axila ≥3	p- value
T1	61% (11/18)	17% (3/18)	22% (4/18)	
T2	44% (11/25)	32% (8/25)	26% (6/25)	T1 vs. T2 0.88
T3	36% (5/14)	21% (3/14)	43% (6/14)	T1 vs. T3 0.89
Ruptura Capsular -	56% (27/48)	27%(13/48)	17% (8/48)	
Ruptura Capsular +	-	11% (1/9)	89% (8/9)	**Axila ≤2 vs. ≥3 0,017**
No TN	**NO**	**Axila ≤2**	**Axila ≥3**	**p- value**
T1	84% (112/134)	10% (14/134)	6% (8/134)	
T2	54% (32/59)	24% (14/59)	22% (13/59)	T1 vs. T2 0.59
T3	13,5% (3/22)	13,5% (3/22)	73% (16/22	T1 vs. T3 0.005
Ruptura Capsular -	85% (147/173)	13% (13/173)	1,7% (3/173)	
Ruptura Capsular +	-	19% (8/42)	81% (34/42)	**Axila ≤2 vs. ≥3 0,00001**

Discusión

De acuerdo a lo publicado, la incidencia de los tumores TN oscila entre el 9 y 24%. Se caracterizan por ser tumores más agresivos, con detección a edades más tempranas, mayor tamaño tumoral al diagnóstico y son carentes de terapias diana.[9,10,17,18,19,20] En nuestra cohorte, el 20,9% de las pacientes se categorizaron en este grupo; sin embargo, al analizar la totalidad de nuestra población, se reconocieron 82 pacientes de 743 registros con tumores TN, lo que representa un 11,03%. Esto coincide con lo registrado por series nacionales como la de Bengue (7,9%)[21], Allemand (8,4%)[22] e incluso de acuerdo lo publicado por el Grupo Colaborativo para el Estudio del Cáncer de Mama en la Argentina (10%).[23] Sin embargo, contrasta con valores publicados por el grupo de Nielsen en el año 2004 (19%)[24] o Liu en el año 2015 (21,3%).[25]

En contraste a lo citado en otras publicaciones, no se detectó una diferencia estadísticamente significativa en relación a la edad al diagnóstico entre el grupo TN y el No TN (64.8 vs. 64.9), y nuestra población de estudio resultó más añosa en su totalidad.[23] Sí fue evidente un mayor tamaño tumoral (32,2mm vs. 21,5mm), resultado coincidente con la mayoría de los autores.[4,21,25,31,34] También este grupo presentó mayor grado histológico (52,3% grado III), no presentando tumores grado 128. El porcentaje de invasión linfovascular fue del 47%, lo cual discrepa ampliamente con otras series en cuales oscila entre el 7,3% y el 34%.[16,28,29,30]

Históricamente, el estado de los ganglios linfáticos axilares es el predictor más poderoso para sobrevida libre de enfermedad y global en

cáncer de mama temprano.[10,22,23,26,31,32] En la década del '80, el Colegio Americano de Cirujanos documentó la tasa de recurrencia locorregional en más de 20.000 pacientes tratadas con mastectomía la cual fue del 19% con axila negativa, mientras que este número ascendía al 49% ante compromiso axilar. Datos similares se presentaron al documentar la sobrevida libre de enfermedad a 5 años, la cual era del 60% y 35% respectivamente.[27]

Las vías subyacentes a la afectación ganglionar permanecen poco claras. Se han intentado describir varios predictores de metástasis ganglionar como la multifocalidad, grado histológico más pobre, localización lateral o retroareolar del tumor, mayor tamaño tumoral y la presencia de invasión linfovascular. Estas dos últimas suelen documentarse como las de mayor valor predictivo. Existe controversia a nivel mundial en relación al valor de la edad al diagnóstico y la expresión de receptores hormonales y HER 2 Neu.[8]

Específicamente, el 52% de nuestras pacientes TN presentó enfermedad ante exploración axilar, mientras que sólo el 32% del grupo No TN. Para el grupo de trabajo de Lee, los tumores TN tienen mayor riesgo de enfermedad ganglionar locorregional.[33] Sin embargo, esto no se condice con lo enunciado por Crabb et al., quienes afirman que el fenotipo basal tiene casi un 50% menos riesgo de compromiso axilar.[31] Refuerzan este concepto, aunque con series menores, Reyal et al., Wiechmann et al. y Dent et al.[10,30,34] Debe destacarse el trabajo que utilizó 20.000 pacientes de la base de datos de Grupo Colaborativo para el Estudio del Cáncer de Mama Danés, en el cual se concluye que los tumores TN tienen 45% menos probabilidad de compromiso axilar que los otros subtipos6. El grupo de trabajo de Viale documenta una reducción del riesgo de metástasis axilar en tumores con receptores de progesterona negativos.[35]

El tamaño tumoral es uno de los factores predictivos más importantes para el compromiso axilar. Conforme aumenta el tamaño tumoral se incrementa el compromiso axilar. Esta correlación no se aplicaría a los tumores TN, los cuales según nuestros resultados son independientes de este factor de riesgo (T1 vs. T2 p=0.63 y T1 vs. T3 p=0.28). Publicaciones como la de Aitken et al. definen que el compromiso axilar en tumores TN oscila entre el 20-30%, siendo este independiente del tamaño tumoral.[32] Los grupos de Reyal y de Lee refuerzan el concepto de que el compromiso axilar en tumores TN es independiente del tamaño tumoral.[10,33]

En las pacientes TN no encontramos asociación entre mayor tamaño y mayor carga de enfermedad axilar (p=0.89), aunque esta fue esta-

dísticamente significativa en los No TN (p=0.005). En nuestra serie, un 28% (16/57) de las pacientes TN presentaron 3 o más ganglios afectados, mientras que sólo el 17% (37/215) de las No TN. De estas, un 22% del grupo TN presentaron tumores menores de 2cm, mientras que un sólo un 6% de los No TN. De esta manera, encontramos que los tumores TN menores de 2 cm tienen el doble de riesgo de presentar compromiso axilar y casi 4 veces más riesgo de mayor enfermedad axilar (3 o más ganglios) que los No TN de igual tamaño. Por un lado, el grupo de Van Zee enuncia que la probabilidad de que un tumor pequeño (T1) presente compromiso axilar es más importante en los TN que en los No TN26. Wiechmann et al., por otro, afirman que los tumores TN presentan menor riesgo de compromiso axilar y menor probabilidad de gran compromiso axilar (mayor o igual a 4 ganglios), aunque sólo lo comparan con Luminales A.[30]

En el grupo de trabajo de Rivadeneira, las pacientes con afectación ganglionar eran más proclives a tener un grado tumoral 3 (25% de las pacientes con axila positiva vs. 12.5% axila negativa p=0.004).[36] En el análisis univariado de Lee el mayor grado histológico pareciera ser un factor predictivo de compromiso axilar, no pudiendo corroborarlo en el multivariado por falta de datos.[33] Datos coincidentes con ambos, se reflejan en nuestra serie de tumores No TN, en los cuales un mayor grado histológico se asocia con compromiso axilar (G1 vs. G2/G3 p=0.0005), pero esto no se puede reproducir en el grupo TN, los cuales parecen comportarse de forma independiente (G2 vs G3 p=0.87).

En nuestra serie, el grupo TN presentó un 47% de invasión linfovascular, por encima del 7,3% publicado por el grupo de Zhen-Yu[9] o del 27% de Zhu et al.[17] En ambos grupos encontramos una asociación estadísticamente significativa entre la invasión linfovascular y compromiso axilar (p=0.00001), la cual resultó independiente del tamaño tumoral. El ensayo de Aitken et al. enfatiza que la invasión linfovascular es el factor más fuertemente asociado con el compromiso ganglionar.[32] Lee por su parte coincide en el análisis uni y multivariado.[33]

En nuestra opinión, la principal fortaleza de nuestro estudio surge de la selección estricta de nuestro grupo de pacientes. Sin embargo, es importante reconocer que la principal limitación de nuestro trabajo recae sobre el tamaño limitado de nuestra muestra, lo que le resta valor estadístico.

CONCLUSIÓN

De esta manera, surge el indicio de que los factores de riesgo para compromiso axilar descriptos habitualmente no son aplicables en su totalidad a los tumores TN. Estos parecen comportarse independientemente del tamaño tumoral o el grado histológico, aunque parecieran respetar la invasión linfovascular como factor de riesgo para el compromiso axilar. En nuestra serie, los tumores TN menores de 2cm tienen dos veces más riesgo de presentar enfermedad axilar y casi cuatro veces más riesgo de que este implique compromiso de tres o más ganglios, al comparar lo con los tumores No TN.

Referencias

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries International Journal of Cancer, 2018: 144; 1941–1953.

2. Carioli G., Malvezzi M., Rodríguez T., et al. Trends and predictions to 2020 in breast cancer mortality in Europe. Breast, 2017: 36; 89-95.

3. Carioli G, Malvezzi M, Rodriguez T, et al. Trends and predictions to 2020 in breast cancer mortality: Americas and Australasia. Breast 2018: 37; 163-169.

4. Rakha E.A., El-Sayed M.E, Green A.R, et al. Prognostic Markers in Triple-Negative Breast Cancer. Cancer, 2007: 1; 109; 25-32.

5. Sørlie T., Perou C.M., Tibshirani R., Aas T., Geisler S., et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. PNAS 2001: 98 19; 10869–10874.

6. Holm-Rasmussen, E.V., Jensen M.B., Balslev E., Kroman N., Filtenborg Tvedskov T. Reduced risk of axillary lymphatic spread in triple-negative breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2015: 149; 229–236.

7. Collignon J., Lousberg L., Schroeder H., Jerusalem G. Triple Negative Breast Cancer: Treatment Challenges and Solutions. Breast Cancer: Target and Therapy 2016: 8; 93-107

8. Yoshihara E., Smeets E., Laenen A., et al. Predictors of axillary node metastases in early breast cancer and their applicability in clinical practice. The Breast, 2013: 22; 357-361.

9. Zhen-Yu H., San-Gang W., Qi Y., et al. Breast Cancer Subtype is Associated With Axillary Lymph Node Metastasis. Medicine, 2015: 94; 48: 1-7.

10. Reyal F, Rouzier R, Depont-Hazelzet B, Bollet MA, Pierga J-Y, et al. 2011: The Molecular Subtype Classification Is a Determinant of Sentinel Node Positivity in Early Breast Carcinoma. PLoS ONE, 2011:5 6; e20297.

11. Cardoso F., Loibl S., Pagani O., et al. he European Society of Breast Cancer Specialists recommendations for the management of young women with breast cancer. European Journal of Cancer, 2012: 48; 3355– 3377.

12. Han W., Kim S.W., Park I.A., et al. Young age: an independent risk factor for disease-free survival in women with operable breast cancer. BMC Cancer, 2004: 4; 82.

13. WHO. Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry: Report of a World Health Organization (WHO) Expert Committee. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1995.

14. Hammond M.E.H, Hayes D.F., Wolff A.C., Mangu P.B., Temin S. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer. American Society of Clinical Oncology, 2010: 6 4; 194-198.

15. Sinn H.P., Kreipe H. A Brief Overview of the WHO Classification of Breast Tumors, 4th Edition, Focusing on Issues and Updates from the 3rd Edition. Breast Care, 2013: 8; 149–154

16. Focke C.M, Van Diest P.J., Decker T. St Gallen 2015 subtyping of luminal breast cancers: impact of different Ki67-based proliferation assessment methods. Breast Cancer Res Treat, 2016: 159; 257–263.

17. Zhu X., Ying J., Wang F., Wang J., Yang H. Estrogen receptor, progesterone receptor, and human epidermal growth factor receptor 2 status in invasive breast cancer: a 3,198 cases study at National Cancer Center, China. Breast Cancer Res Treat, 2014: 147; 551–555.

18. Bauer K.R., Brown M., Cress R.D., Parise C.A., Caggiano V. Descriptive Analysis of Estrogen Receptor (ER)-Negative, Progesterone Receptor (PR)-Negative, and HER2-Negative Invasive Breast Cancer, the So-called Triple-Negative Phenotype. Cancer, 2007: 109 9; 1721-1728.

19. Mersin H., Yildirim E., Berberoglu U., Gulben K. The prognostic importance of triple negative breast carcinoma. The Breast 2008: 17; 341-346.

20. Chiorean R., Braicu C., Berindan-Neagoe J. Another review on triple negative breast cancer. Are we on the right way towards the exit from the labyrinth? Breast, 2013: 6 22; 1026-1033.

21. Begue J.P., Begue P., Rodríguez L., Blumetti H., Alvarado E. Clasificación molecular (IHQ): subtipos intrínsecos y compromiso axilar. Revista Argentina de Mastología 2016: 36 128; 106-123.

22. Allemand C., Corrao F., Orti R., Zamora L., Ilzarbe F., et al. Impacto de los subtipos intrínsecos del cáncer de mama en la predicción de metástasis en los ganglios axilares. Revista Argentina de Mastología 2014: 33 121; 438-447.

23. Meiss R.P., Novelli J., Abalo E., Lorusso A., Chuit R.; Grupo Colaborativo para el Estudio del Cáncer de Mama en la Argentina. Perfil Epidemiológico del Cáncer de Mama en la República Argentina. Revista Argentina de Mastología, 2016: 36 129; 65-91.

24. Nielsen T.O., Hsu F.D., Jensen K., Cheang M., Karaca G, et al. Immunohistochemical and Clinical Characterization of the Basal- Like Subtype of Invasive Breast Carcinoma. Clinical Cancer Research, 2004: 10; 5367–5374.

25. Liu Y., Wang O., Chen E., Cai Y., Pan C., Yang F., Zhang X. Unexpected features of breast cancer subtypes. World Journal of Surgical Oncology, 2015: 13; 249.

26. Van Zee K.J., Kattan M.W. Validating a Predictive Model for Presence of Additional Disease in the Non–Sentinel Lymph Nodes of a Woman with Sentinel Node Positive Breast Cancer. Annals of Surgical Oncology, 2007: 14 8; 2177–2178.

27. Nemoto T, Vana J, Bedwani RN, et al. Management and survival of female breast cancer: results of a national survey by the American College of Surgeons. Cancer 1980; 45:2917-24.

28. Camargo A., Tamburelli M., Frahm I., Barreto M., Bianch F.i, Dávalos Michel J.,Castaño R. ¿Es posible identificar factores pronósticos y predictivos en Cáncer de Mama Triple Negativo? Revista Argentina de Mastología, 2018: 36 133; 27-48.

29. Freedman G.M., Anderson P.R., Li T., Nicolaou N. Locoregional Recurrence of Triple-negative Breast Cancer After Breast-conserving Surgery and Radiation. Cancer, 2009: 115 5; 946-951.

30. Wiechmann L., Sampson M., Stempel M., Jacks L.M., Patil S.M., King T., Morrow M. Presenting Features of Breast Cancer Differ by Molecular Subtype. Ann Surg Oncol 2009:16;2705–2710.

31. Crabb S.J., Cheang M., Leung S., et al. Basal Breast Cancer Molecular Subtype Predicts for Lower Incidence of Axillary Lymph Node Metastases in Primary Breast Cancer. Clinical Breast Cancer, 2008: 8 3; 249-256.

32. Aitken E., Osman M. Factors Affecting Nodal Status in Invasive Breast Cancer: A Retrospective Analysis of 623 Patients. The Breast Journal, 2010: 16 3; 271–278.

33. Lee J.H, Kim S.H., Suh Y.J., Shim B.Y., Kim H.K. Predictors of Axillary Lymph Node Metastases (ALNM) in a Korean Population with T1-2 Breast Carcinoma: Triple Negative Breast Cancer has a High Incidence of ALNM Irrespective of the Tumor Size. Cancer Res Treat, 2010: 42 1;30-36.

34. Dent R., Trudeau M., Pritchard K.I., et al. Triple-Negative Breast Cancer: Clinical Features and Patterns of Recurrence. Clin Cancer Res, 2007: 13 15; 4429-2234.

35. Viale G, Zurrida S, Maiorano E, et al. Predicting the status of axillary sentinel lymph nodes in 4351 patients with invasive breast carcinoma treated in a single institution. Cancer, 2005: 103; 492-500.

36. Rivadeneira D.E., Simmons R.M., Christos P.J., Hanna K., Daly J.M., Osborne M.P. Predictive Factors Associated with Axillary Lymph Node Metastases in T1a and T1b Breast Carcinomas: Analysis in More Than 900 Patients. American College of Surgeons, 2000: 191 1; 1-6.

Debate

Dr. Cassab: Felicitaciones Dra. por el trabajo, muy bueno y claro. Noté en las conclusiones que no hubo diferencias con respecto a la edad, cuando uno cree que los triple negativos son en pacientes más jóvenes que con respecto al otro tipo de población. Si uno lo mira rápido dice, mayor riesgo de T1, o sea que T1 tiene mayor compromiso axilar. Esto es porque lo estamos comparando con los no triple negativos, no porque los T1 tengan más compromiso que los T2 y los T3. A veces, como se reforzó mucho o se hizo mucho hincapié en el T1, parecería como que, cuanto menor es el tamaño tumoral más compromiso de la axila. Lo único que observé fue que, entre todos los factores pronósticos que ustedes mencionaron, no aparecen los TILs, que generalmente los linfocitos intratumorales suelen dar mayor compromiso en pacientes triple negativos y HER, que acá no se están midiendo. ¿Es por algo en particular, en su grupo de trabajo no estudian los linfocitos intratumorales, no se los exigen?

Dra. Barrera: En nuestro hospital, se está documentando la pieza de anatomía patológica hace poco tiempo, por eso no está incluido en los resultados. De hecho lo mismo nos pasaba, por ejemplo, con los datos del Ki-67 que no fue homogéneo el informe de anatomía patológica a lo largo de todos los años del estudio. Los datos que por ahí nos faltaban en un alto porcentaje de las pacientes preferimos no incluirlos. Ahora sí, es algo que ocurre siempre en la pieza de anatomía patológica el informe de los TILs. No era algo que pasaba en el 2010 y empezó a ocurrir en los últimos años. Con relación a la edad, la realidad es que el hospital es un centro de derivación de PAMI, entonces eso hace que la totalidad de nuestra población, en general, sea más añosa.

Dr. Uriburu: Muchas gracias, Dra. Barrera.

Valor de la ruptura capsular y extensión extranodal en el ganglio centinela como predictores del estado axilar en pacientes con cáncer de mama T1-T2

Luciana Sabatini[1], Carolina Ponce[1], Verónica Fabiano[1], Martín Loza[1], Mora Amat[1], Florencia Cappuccio[1], Priscila Holub[2], Fernando Diaz Couselo[1], Sergio Rivero[1], Adrián Nervo[1], Victoria Costanzo[1], Jorge Nadal[1], José Loza[1], Federico Coló[1], Reinaldo Chacón[1]*

Resumen

Introducción

Identificar aquellas pacientes con cáncer de mama en estadíos iniciales que no se benefician de la linfadenectomía (LA), a pesar de contar con ganglios centinela positivos, constituye un desafío. El ensayo ACOSOG-Z0011 modificó el paradigma de la cirugía axilar, pero aún no está claro qué efecto tiene la ruptura capsular (RC) y su extensión (EEC) en el compromiso axilar.

Material y método

Se incluyeron 214 pacientes intervenidas quirúrgicamente entre 2009-2019 en el Centro mamario del Instituto Alexander Fleming, con cáncer de mama en T1-2, en las que la biopsia de ganglio centinela (BGC) resultó positiva, y se realizó LA. Se realizaron comparaciones entre aquellas pacientes con y sin RC. Las pacientes con RC fueron divididas en dos grupos, según la EEC fuera mayor o igual a 2 mm, o menor a 2 mm. Para los distintos grupos de pacientes, se analizaron variables clínicas y anatomo-patológicas, incluyendo edad, estado menopáusico, subtipo biológico, grado nuclear, tamaño tumoral, invasión linfovascular (ILV) y multicentricidad.

1 Instituto Alexander Fleming, CABA.
2 Hospital General de Agudos J. M. Penna, CABA.
* Correspondencia: lsabatini@alexanderfleming.org

Resultados

La RC se asoció a una mayor probabilidad de presentar ganglios no centinela positivos, y en particular a la presencia de 4 o más ganglios positivos. Este grupo de pacientes presentó con más frecuencia ILV. En cuanto a la EEC, no hallamos diferencias significativas de acuerdo a la extensión de la ruptura (EEC<2 mm y EEC≥2 mm), aunque en el análisis uni y multivariado evidenció un mayor riesgo de presentar ≥4 ganglios positivos en el grupo de pacientes con EEC≥2 mm.

Discusión

En línea con la bibliografía actual, encontramos que la RC es un hallazgo frecuente y que se asocia a una mayor probabilidad de presentar metástasis ganglionar, en especial 4 o más ganglios positivos. Al separar a las pacientes de acuerdo a la EEC, no hallamos diferencias en cuanto a la proporción de pacientes con ganglios positivos en la LA. Estos resultados difieren de los obtenidos por otros centros, en donde se ha demostrado una mayor probabilidad de contar con ganglios no centinela positivos en el grupo de pacientes con EEC>2mm.

Conclusiones

En la bibliografía actual existe consenso en relación al rol de la RC como factor de riesgo, y nuestros resultados apoyan esta hipótesis. Sin embargo, resulta menos claro el papel que juega la magnitud de la EEC. Esto podría deberse, por un lado, a la falta que bibliografía disponible, y por otro, a la falta de consenso para determinar la medición de la EEC

En línea con publicaciones recientes que no hallan diferencias significativas en la recurrencia de la enfermedad a largo plazo según la magnitud de la EEC, será fundamental continuar con un futuro análisis que contemple estos aspectos en nuestra población. Al día de hoy, no contamos con evidencia que nos permita afirmar que las pacientes con EEC<2 mm puedan beneficiarse de la omisión de LA.

Palabras Clave

Ganglio centinela, Linfadenectomía, Ruptura capsular, Extensión extracapsular

Abstract

Introduction

The identification of those early breast cancer patients with no clear benefit from axillary lymph node dissection (ALND) in spite of the presence of positive sentinel lymph nodes (SLNs), remains controversial. Although the ACOSOG-Z001 trial has significantly altered management of the axilla, the role played by the extracapsular extension (ECE) is still a subject of debate.

Materials and method

In the present study, we analysed 214 early breast cancer patients with positive SLN biopsy, who underwent ALND at Instituto Alexander Fleming between 2009 and 2019. Patients were divided into two categories based on the presence or absence of ECE; those patients with ECE were further divided based on the extent of ECE (ECE<2 mm and ECE≥2 mm). Analysis of clinical-pathological parameters was performed, including age, menopausal status, tumor subtype, nuclear grade, tumor size, lymphovascular invasion (LVI) and multicentricity.

Results

ECE was associated with an increased probability of additional positive nodes in the ALND, and these patients were also more likely to have ≥4 positive nodes. LVI was increased in patients with ECE. Additionally, we found no significant differences regarding the number of positive nodes when comparing patients according to the extent of ECE (ECE<2 mm and ECE≥2 mm). Univariate and multivariate analyses of factors associated with involvement of ≥4 nodes at completion ALND resulted in an increased odds ratio for patients with ECE ≥2 mm.

Discussion

In line with recent literature, we found ECE is frequently observed in breast cancer patients and is associated with an increased probability of lymph node metastases, and these patients are also more likely to have ≥4 positive nodes. We found no significant differences in terms of the proportion of patients with positive lymph nodes in ALND when comparing patients with and without ECE. Our results differ from other studies that showed a higher risk of non-sentinel lymph nodes metastases in patients with ECE>2mm.

Conclussions

There is cumulative evidence on the role of ECE as a risk factor in breast cancer patients, and our findings further support this hypothesis. However, the extent of ECE is still a topic of heated debate, and its role in disease progression is less clear, given there are relatively few studies addressing this matter and there are discrepancies in the way the extent of ECE is measured. Considering recent publications where no significant differences were found in terms of long-term disease recurrence when stratifying patients according to the extent of ECE, our future endeavours should focus on the assessment of the course of the disease. To date, we have no evidence supporting the idea that patients with ECE<2mm could actually benefit from omission of ALND.

Key words

Sentinel lymph node, Axillary lymphadenectomy, Extracapsular extension

Introducción

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), el cáncer de mama es el más frecuente entre las mujeres, afectando a 2,1 millones de pacientes cada año, y constituye también la primera causa de muerte relacionadas con el cáncer, dando cuenta en 2018 de aproximadamente el 15% de todas las muertes por cáncer entre mujeres a nivel mundial.[1] Sin embargo, la implementación de estrategias de tamizaje poblacional ha permitido realizar cada vez más diagnós-

ticos en estadíos tempranos que, junto a los continuos avances en tratamiento, han ido mejorando el pronóstico de nuestras pacientes.

El estado ganglionar axilar es uno de los factores pronósticos más importantes en el cáncer de mama temprano, y la linfadenectomía (LA) ha sido considerada durante muchos años un componente esencial del tratamiento y estadificación del cáncer de mama, proporcionando información pronóstica importante.[2,3] Sin embargo, la evidencia obtenida a través de diversos ensayos clínicos, ha mostrado que la realización de LA no tendría beneficio sobre la recurrencia axilar o la supervivencia en pacientes con ganglios linfáticos axilares negativos, y que las posibles complicaciones derivadas de esta cirugía, como el linfedema, la limitación de la movilidad del miembro superior y el dolor crónico, impactan negativamente en la calidad de vida de los pacientes.[4]

Con el objetivo de disminuir la morbilidad producida por la cirugía axilar, pero sin comprometer el resultado oncológico, se introdujo la técnica de la biopsia del ganglio centinela (BGC), que se convirtió en el estándar de cuidado para la correcta estadificación axilar, en pacientes con axila clínicamente negativa.[5] En la actualidad, el principal desafío consiste en identificar aquellos pacientes que no requieran una disección ganglionar completa a pesar de la presencia de ganglios centinela positivos.

Dos ensayos clínicos aleatorizados han abordado esta cuestión. El ensayo del Grupo de Oncología del Colegio Estadounidense de Cirujanos ACOSOG Z0011, comparó la realización de LA con la BGC en pacientes con axila positiva. Se demostró que no existen diferencias en la recurrencia locorregional ni en la sobrevida de pacientes con cáncer de mama clínicamente T1–2 N0 sometidos a una cirugía conservadora con posterior irradiación de mama, cuando existen hasta dos ganglios centinela positivos.[6] Por su parte, el estudio AMAROS demostró que, ante la presencia de ganglios axilares positivos, no existe ventaja en realizar LA en comparación con BGC y radioterapia de axila y fosa supraclavicular.[7]

Sin embargo, al día de hoy, en la era posterior a Z0011, no está claro qué efecto tiene la ruptura capsular (RC) y su extensión, en la recurrencia de la enfermedad. La extensión extracapsular (EEC) es la presencia de células tumorales fuera de la cápsula ganglionar, y se identifica en el 25-40% de los carcinomas invasores, ya sea sólo como compromiso y ruptura capsular, como con extensión del tejido periganglionar.[8,9]

Durante la década de 1970 se observó una probable asociación entre la presencia de EEC y pobres resultados en cáncer de mama, a partir de lo cual numerosos estudios abordaron este problema. Algunos investigadores afirmaron que la presencia de EEC es un indicador de peor recurrencia locoregional[10,11], mientras que otros afirmaron que la existencia de EEC se asocia con peores resultados de supervivencia y un aumento de la metástasis a distancia.[12,13] En otras publicaciones, se reconoce la EEC como un factor de mal pronóstico, fundamentalmente en relación al compromiso de ganglios no centinela.[14]

No obstante, en la actualidad resulta poco clara la influencia del tamaño de la EEC como predictor de mayor compromiso axilar y peores resultados a largo plazo. Tampoco hay consenso respecto a considerar a la RC como una indicación de LA, o bien realizar BGC seguida de radioterapia. Este aspecto no fue evaluado directamente en el estudio ACOSOG Z0011, ya que los casos en los que se constataron ganglios con RC macroscópica, fueron excluidos, y la presencia de compromiso capsular microscópico no fue evaluado. Unos años después de la publicación del Z0011, un trabajo del Memorial Sloan Kettering Cancer Center, concluyó que una EEC mayor a 2mm podría definir la necesidad de LA o radioterapia posterior.[14]

Transitamos un momento de rápida evolución del conocimiento en cáncer de mama, y sin duda, los resultados del estudio ACOSOG Z0011 cambiaron el paradigma del tratamiento axilar. Sin embargo, continúa siendo un desafío encontrar nuevas alternativas terapéuticas que permitan reducir la morbilidad y mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes, a la vez de conservar un óptimo resultado oncológico.

Objetivo

Los objetivos de este trabajo consistieron en:

1. Estudiar la correlación entre la presencia de RC y EEC en el GC, y el número de ganglios afectados en la LA, en la población de pacientes con cáncer de mama clínicamente T1-2 N0 sometidas a cirugía.

2. Analizar si en nuestra población, la RC y la EEC fue un predictor del compromiso y status axilar.

3. Evaluar la relación entre los factores clínicos y patológicos con la presencia de RC y EEC.

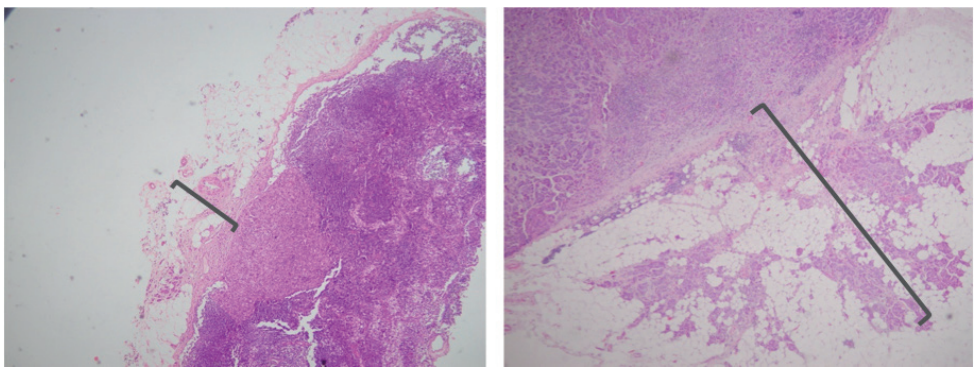
Material y método

Este estudio corresponde a un análisis retrospectivo y observacional de pacientes con cáncer de mama, atendidos exclusivamente en el Centro mamario del Instituto Alexander Fleming de Buenos Aires (IAF), en el periodo comprendido entre enero de 2009 y diciembre de 2019. Los datos fueron obtenidos de la revisión del archivo de historias clínicas y estadística del servicio.

Para el estudio, se incluyeron pacientes con cáncer de mama estadio I y II, con tumores menores a 5 cm y axila clínicamente negativa, en las que el resultado de la BGC fue positiva y se realizó posteriormente LA. Aunque la mayoría de las pacientes fueron tratadas antes de la adopción de los criterios ACOSOG Z0011 (a partir del 2015), se consideró a aquellas pacientes retrospectivamente elegibles para este estudio, de acuerdo con los criterios de estadificación clínica y patológica, independientemente del tipo de cirugía realizada en la mama. Antes de la adopción de los criterios ACOSOG Z0011, las pacientes con BGC positivas se sometieron a LA. En la era posterior a Z0011, las pacientes fueron manejadas según este protocolo, reservando la LA para pacientes con más de 2 GC positivos, o RC. Se definió como macrometástasis en el GC, al volumen tumoral >2mm; micrometástasis al volumen mayor a 200 células o 0,2mm, pero ≤ 2mm y como células tumorales aisladas (ITC) a la carga tumoral ≤ 200 células, de acuerdo a la clasificación del American Joint Committee on Cancer.[15]

Se realizaron comparaciones entre aquellas pacientes con y sin RC. Para evaluar el impacto de la EEC en el compromiso ganglionar, las pacientes con RC fueron divididas en dos grupos, según la EEC fuera mayor o igual a 2 mm, o menor a 2 mm (Figura 1). En aquellos casos donde no se contaba con dicha información, dos patólogas de nuestro centro especializadas en el área, llevaron a cabo una revisión detallada de la anatomía patológica. Para realizar dicha medición, se trazó una línea recta perpendicular a la superficie capsular, tomando la mayor dimensión de la extensión extranodal, a un aumento de 40X.

Figura 1: ganglios linfáticos con ruptura capsular, mostrando EEC<2mm (panel A) y EEC≥2 mm (panel B).



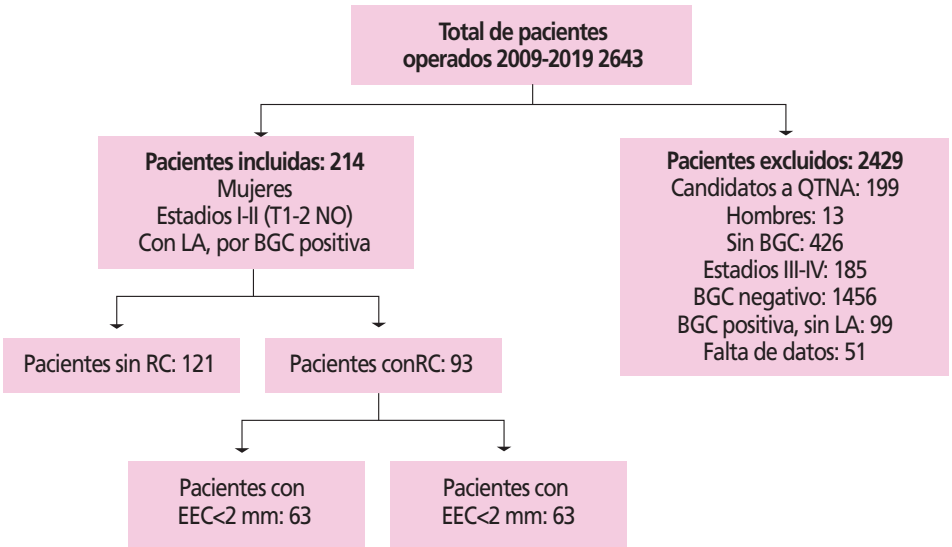
A, EEC < 2 mm. *B, EEC ≥ 2 mm.*

Para los distintos grupos de pacientes, se analizaron variables clínicas y anatomo-patológicas, incluyendo edad, estado menopáusico, subtipo biológico, grado nuclear, tamaño tumoral, invasión linfovascular (ILV) y multicentricidad. Se efectuaron comparaciones entre pacientes con y sin RC, y de acuerdo a su EEC, utilizando las pruebas estadísticas de Fisher, Wilcoxon, Kruskal-Wallis y de χ^2, y considerando $p<0,05$ como criterio de significancia estadística.

Resultados

En el período de tiempo evaluado, fueron intervenidas quirúrgicamente 2643 pacientes, de las cuales se excluyeron aquellas que realizaron quimioterapia neoadyuvante (n=199), pacientes de sexo masculino (n=13), y aquellas pacientes en las que no se contaba con los datos necesarios para el estudio (n=51). Se incluyeron pacientes en las que el resultado de la BGC fue positivo y se realizó posteriormente LA (n=214) (Figura2).

Figura 2. Criterio de selección y grupos de pacientes analizados. QTNA, quimioterapia neoadyuvante; BGC, biopsia del ganglio centinela; LA, linfadenectomía; RC, ruptura capsular; EEC, extensión extracapsular.



Del total de pacientes que fueron intervenidas quirúrgicamente, se hallaron 214 pacientes con GC positivo a las que se les realizó LA. De éstas, 121 no registraron compromiso capsular del GC (56,5%), y las 93 pacientes restantes presentaron esta condición. Dentro del grupo de pacientes con RC, en 63 casos la EEC fue <2mm, mientras que en 30 casos resultó ≥2mm.

Las características de las pacientes con y sin RC se detallan en la Tabla 1. No se encontraron diferencias significativas en la edad de las pacientes de ambos grupos (mediana 53 vs mediana 50, p=0,38), ni en su estado menopáusico (p=0,27). En cuanto a las características de los tumores, no se encontraron diferencias significativas en su tamaño (mediana 2.5 cm vs 2 cm, p=0,33), ni en su tipo histológico, siendo en su mayoría de tipo ductal (80,6% y 77,7%, respectivamente). La mayor parte de las pacientes incluidas correspondían a subtipos biológicos luminales (78,5% en el grupo sin RC y 80,7% en el caso de las pacientes con RC), siendo el subtipo luminal A el más frecuente. El 26,4% de las pacientes sin RC y el 29,0% de las pacientes con RC presentaron tumores multifocales, siendo esta diferencia estadísticamente no significativa (p=0,76). No se hallaron diferencias significativas de acuerdo a su grado nuclear (p=0,09), observándose en ambos grupos mayor frecuencia de tumores con grado nuclear 2. Al analizar la presencia de invasión linfovascular tumoral (ILV), se observó que se encontraba presente en el 66,1% de las pacientes sin RC y en el 81,7% de las pacientes con RC, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p=0,003).

Con respecto al análisis del compromiso ganglionar, la mediana de GC removidos en ambos grupos fue de dos ganglios, y la mediana de GC positivos en ambos grupos fue de un ganglio. Sin embargo, se observó una tendencia a un mayor número de GC positivos en el grupo con RC (1,49 vs 1,26, p=0,09). Adicionalmente, se registró una mayor presencia de macrometástasis en el grupo de pacientes con RC (88,2% vs 71,1%, p<0,001). A la totalidad de las pacientes se les realizó LA. El 50,5% de las pacientes con RC presentaron ganglios positivos en la LA, en comparación con un 29,8% en el grupo sin RC (p=0,003). En el grupo con RC se encontró con más frecuencia 4 o más ganglios positivos en la LA (13,8% vs 4,1%, p=0,003).

Tabla 1. Características de pacientes con y sin RC.

	SIN RC (n=121)	CON RC (n=93)	VALOR *p*
Mediana edad, años (rango)	50 (33-81)	53 (31-79)	0,38
Menopausia	57 (47,1%)	51 (54,8%)	0,27
Mediana tamaño tumoral, cm (rango)	2 (0,1-5)	2,5 (0,1-5%)	0,33
Tipo histológico			
Ductal	94 (77,7%)	75 (80,6%)	
Lobulillar	22 (18,2%)	9 (9,7%)	
Ducto-lobulillar	5 (4,1%)	8 (8,6%)	0,12
Otros	0 (0%)	1 (1,1%)	
Subtipo molecular			
Luminal A	60 (49,6%)	41 (44,1%)	
Luminal B	35 (28,9%)	34 (36,6%)	
HER2-*neu*	19 (15,7%)	15 (16,4%)	0,29
Triple negativo	6 (5,0%)	1 (1,1%)	
No disponible	1 (0,8%)	2 (2,1%)	
Grado nuclear			
1	12 (9,9%)	4 (4,3%)	
2	70 (57,9%)	67 (72,0%)	
3	33 (27,3%)	19 (20,4%)	0,09*
No disponible	6 (4,9%)	3 (3,3%)	
Multifocalidad	32 (26,4%)	27 (29%)	0,76
ILV			
	80 (66,1%)	76 (81,7%)	0,003*
No disponible	2 (1,7%)	4 (4,3%)	
Pacientes con GNC positivos	36 (29,8%)	47 (50,5%)	0,003
Número de GNC positivos			
0	84 (69,5%)	46 (48,9%)	
1-3	32 (26,4%)	34 (36,2%)	0,003
≥4	5 (4,1%)	13 (13,8%)	
Tamaño de metástasis			
ITC	5 (4,1%)	0 (0%)	
Micrometástasis	21 (17,4%)	2 (2,2%)	
Macrometástasis	86 (71,1%)	82 (88,2%)	<0,001*
No disponible	9 (7,4%)	9 (9,6%)	

RC: ruptura capsular, EEC: extensión extracapsular, ILV: invasión linfovascular, GNC: ganglios no centinela, ITC: células tumorales aisladas.

**El análisis estadístico no incluyó a pacientes sin información disponible.*

En la Tabla 2 se detalla el análisis entre las pacientes sin RC y los subgrupos de pacientes con RC y EEC<2 mm y EEC≥2mm. Al comparar a las pacientes con RC según su EEC, se halló que las pacientes con EEC≥2mm eran de mayor edad (mediana 60 vs mediana 50, p=0,001) y, con mayor frecuencia, postmenopáusicas (76,7% vs 44,4%, p=0,01). No se encontraron diferencias significativas en cuanto al tamaño tumoral, el tipo histológico, la multifocalidad, el grado nuclear, el subtipo biológico y la ILV.

No se hallaron diferencias significativas en el número de GC positivos entre las pacientes con RC. La presencia de ganglios positivos en la LA se encontró en el 49,2% de las pacientes con RC y EEC<2 mm, y en el 53,3% de las pacientes con RC≥2mm. Si bien existen diferencias significativas en el número de ganglios no centinela (GNC) positivos comparando las tres poblaciones (p=0,03), se observa sólo una tendencia hacia la presencia de mayor compromiso ganglionar en el grupo de pacientes con RC y EEC≥2 mm (2,2 ganglios en promedio) en relación al grupo de RC y EEC<2 mm (1,5 ganglios en promedio), y esta diferencia no resultó estadísticamente significativa (p=0,94).

El análisis univariado y multivariado de los factores clínico-patológicos asociados a la presencia de ≥4 ganglios positivos en la LA se detallan en la Tabla 3. Para esta variable, el tamaño tumoral (OR 1,78), los tumores de tipo lobulillar (OR 3,8) el número de GC positivos (OR 1,78) y la RC (OR 3,77) se asociaron significativamente con ≥4 GNC positivos. Al dividirlos según su EEC, se observó que la EEC≥2 mm se asoció con una tendencia a un mayor riesgo de presentar ≥4 ganglios positivos (OR 4,6) en comparación con la EEC<2 mm (OR 3.3).

En el análisis multivariado la EEC≥2 mm permanece asociada con un mayor riesgo de presentar ≥4 GNC positivos (OR 5,4) luego de tener en cuenta otras variables clínico-patológicas. De igual manera, el tamaño tumoral, permaneció como un factor de riesgo independiente para la presencia de 4 o más ganglios positivos (OR 1,7).

Tabla 2. Características de pacientes sin RC, EEC<2 mm y EEC≥2 mm.

	SIN RC (n=121)	EEC<2mm (n=63)	EEC≥2mm (n=30)	VALOR *p* *Sin RC vs. EEC<2mm vs EEC≥2mm*	VALOR *p* *EEC<2mm vs EEC≥2mm*
Mediana edad, años (rango)	50 (33-81)	50 (31-76)	60 (39-79)	0,01	0,01
Menopausia	57 (47,1%)	28 (44,4%)	23 (76,7%)	0,008	0,01
Mediana tamaño tumoral, cm (rango)	2 (0,1-5)	2,3 (0,5-5%)	2,5 (0,1-4%)	0,6	1
Tipo histológico					
Ductal	94 (77,7%)	52 (82,5%)	23 (76,7%)		
Lobulillar	22 (18,2%)	4 (6,4%)	5 (16,6%)		
Ducto-lobulillar	5 (4,1%)	6 (9,5%)	2 (6,7%)	0,14	0,4
Otros	-	1 (1,6%)	-		
Subtipo molecular					
Luminal A	60 (49,6%)	26 (41,3%)	15 (50,0%)		
Luminal B	35 (28,9%)	23 (36,5%)	11 (36,7%)		
HER2-*neu*	19 (15,7%)	12 (19,0%)	3 (10,0%)	0,54*	0,65*
Triple negativo	6 (5,0%)	1 (1,6%)	-		
No disponible	1 (0,8%)	1 (1,6%)	1 (3,3%)		
Grado nuclear					
1	12 (9,9%)	1 (1,6%)	3 (10,0%)		
2	70 (57,9%)	46 (73,0%)	21 (70,0%)		
3	33 (27,3%)	14 (22,2%)	5 (16,7%)	0,1*	0,18*
No disponible	6 (4,9%)	2 (3,2%)	1 (3,3%)		
Multifocalidad	32 (26,4%)	21 (33,3%)	6 (20,0%)	0,37	0,28
ILV					
	80 (66,1%)	51 (81,0%)	25 (83,3%)	0,01*	0,75*
No disponible	2 (1,7%)	2 (3,2%)	2 (6,7%)		
Pacientes con GNC positivos	37 (30,6%)	31 (49,2%)	16 (53,3%)	0,01*	0,88
Número de GNC positivos					
0	84 (69,5%)	32 (50,8%)	14 (46,7%)		
1-3	32 (26,4%)	23 (36,5%)	11 (36,7%)	0,03	0,94
≥4	5 (4,1%)	8 (12,7%)	5 (16,6%)		
Tamaño de metástasis					
ITC	5 (4,1%)	-	-		
Micrometástasis	21 (17,4%)	2 (3,2%)	-		
Macrometástasis	86 (71,1%)	55 (87,3%)	27 (90,0%)	<0,001	1
No disponible	9 (7,4%)	6 (9,5%)	3 (10,0%)		

RC: ruptura capsular, EEC: extensión extracapsular, ILV: invasión linfovascular, GNC: ganglios no centinela, ITC: células tumorales aisladas.

**El análisis estadístico no incluyó a pacientes sin información disponible.*

Tabla 3. Análisis univariado y multivariado de factores asociados a presencia de 4 o más GNC positivos.

	ANÁLISIS UNIVARIADO		ANÁLISIS MULTIVARIADO	
	OR (IC 95%)	VALOR *p*	OR (IC 95%)	VALOR *p*
Tamaño tumoral	1,78 (1,8-2,67)	0,006	1,70 (1,08-2,68)	0,02
Tipo histológico				
Ductal	Ref	Ref	Ref	Ref
Lobulillar	3,82 (1,27-11,42)	0,02	4,68 (1,32-16,60)	0,02
Ducto-lobulillar	3,18 (0,61-16,51)	0,17	1,35 (0,21-8,55)	0,74
EEC				
Sin RC	Ref	Ref	Ref	Ref
EEC<2 mm	3,37 (1,05-10,79)	0,04	4,65 (1,25-17,29)	0,02
EEC≥2 mm	4,64 (1,24-17,24)	0,02	5,48 (1,27-23,67)	0,02
Número de GC positivos	1,78 (1,06-3,00)	0,03	1,23 (0,69-2,23)	0,48

OR: odds ratio, EEC; extensión extracapsular, GC: ganglios centinela.

Discusión

Los resultados del ensayo ACOSOG Z0011 han modificado significativamente el manejo de las pacientes con cáncer de mama en estadíos iniciales. Identificar aquellas pacientes que se ven beneficiadas de la omisión de la LA constituye uno de los principales desafíos actuales.

La RC es un hallazgo frecuente en pacientes con GC positivos, como se demuestra en este análisis, en el que se identificó en el 43,5% de las pacientes con GC positivos. Esto coincide con lo publicado en otros estudios, que informan RC en el 25-40% de los casos.[8,9] Sin embargo, en la era previa a ACOSOG Z0011 esta situación tenía poca relevancia clínica, ya que todas las pacientes con GC positivos eran sometidas a una LA. Con la adopción de los nuevos criterios, resulta de especial importancia reconocer aquellas pacientes que presentan determinados factores de riesgo, y evaluar si la sola presencia de RC continúa siendo una indicación de LA, o bien podría considerarse la magnitud de la EEC como factor de decisión.

Varios estudios ponen de manifiesto que la presencia de RC está asociada a una mayor probabilidad de metástasis ganglionar.[16–18] En nuestro análisis observamos que el 50,5% de las pacientes con RC presentaron ganglios positivos en la LA, en comparación con un 29,8% en el grupo sin RC (p=0,003). Estos resultados se asemejan a los obtenidos en el estudio de Gooch et al, en el que la RC se asoció con ganglios no centinela positivos en el 54,2% de los casos, en comparación con 21,8% en pacientes sin RC.[14]

Otros estudios apoyan la presencia de la RC como un predictor de un mayor número de ganglios con metástasis. Rivers et al examinaron las características asociadas con 4 o más ganglios no centinela positivos, en 285 pacientes. El tamaño del tumor, la ILV, la RC, el tamaño de las metástasis ganglionares y la cantidad de GC positivos resecados, se asociaron significativamente con presencia de 4 o más ganglios positivos.[4] En el estudio de Gooch et al, la RC se asoció con un mayor tamaño tumoral, multifocalidad, ILV y un mayor número de GC positivos, que estaban presentes en el 20,5% de los pacientes con RC en comparación con el 2,5% de aquellos sin RC.[14] Meretoja y colaboradores también concluyeron que en aquellas pacientes con GC positivos, la RC se asocia con la presencia de 4 o más ganglios positivos en la linfadenectomía.[18] En la misma línea que estos hallazgos, otros autores han obtenido resultados que apoyan esta hipótesis.[10,19,20]

En concordancia con estos hallazgos, en nuestro trabajo encontramos con mayor frecuencia 4 o más ganglios positivos en la LA de pacientes con RC en comparación con las pacientes control (13,8% vs 4,1%, p=0,003). Aunque no se encontraron diferencias significativas en el tamaño tumoral – siendo en su mayoría tumores pequeños, menores a 3 cm-, o en la multifocalidad, registramos una mayor presencia de ILV en las pacientes con RC en comparación a las pacientes sin compromiso capsular (81,7% vs 66,1%, respectivamente; p=0,003). Asimismo, se encontró una mayor presencia de macrometástasis en el grupo de pacientes con RC (88,2% vs 71,1%, p<0,001). Respecto al tipo histológico, no se observaron diferencias, siendo el más frecuente el tipo ductal. En cuanto al subtipo biológico, se observó un claro predominio de tumores luminales, en especial de tipo luminal A. Esto puede deberse, por un lado, a la mayor frecuencia general de estos tumores, correspondiendo aproximadamente al 67% de los tumores de mama[21], y por otro, a que los tumores HER2+ y triple negativo suelen tratarse con quimioterapia neoadyuvante[22], siendo este un criterio de exclusión del análisis.

En cuanto al punto de corte para medir el grado de EEC, existen algunas controversias, debido a que no se ha determinado al día de hoy un criterio unánime para definirlo. En este trabajo, hemos clasificado a nuestros pacientes en dos grupos, según la EEC sea ≥2 mm o <2 mm, igual manera al criterio adoptado por Gooch et al[14] y Choi et al.[23] Esta división arbitraria se apoya en la similitud de la distinción entre micrometastasis y macromatástasis en los informes del ganglio centinela, y a su uso en las clasificaciones de la EEC ganglionar en otros tumores, como es el caso de los de cabeza y cuello.[24]

Sin embargo, otros autores han utilizado en sus publicaciones otros puntos de corte para definir la EEC. En el caso de Palamba et al, analizaron su población considerando la EEC≥1mm como mínima y EEC>1 mm como extensa.[25] En el caso de Kanyılmaz et al, analizaron la EEC utilizando una escala del 0 al 4, siendo G0: sin compromiso capsular, G1: engrosamiento capsular, G2: compromiso extranodal <1 mm, G3: compromiso extranodal >1 mm, y G4: compromiso extranodal y de la grasa periganglionar.[11]

Por otro lado, en un análisis de la EEC como factor pronóstico, Aziz y colaboradores compararon el impacto sobre la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida específica realizando una medición de la EEC tanto circunferencial como perpendicular.[26] Los autores concluyeron que el diámetro circunferencial de la EEC no fue un factor significativo en el estudio, jerarquizando la medición de la extensión en el eje perpendicular. Con respecto a los valores de corte para el diámetro perpendicular, consideran que existe robustez pronóstica cuando se utilizan 3 mm como valor de corte, considerándose un factor pronóstico independiente.

Si bien son pocos los trabajos que abordan la importancia de la EEC, y no hay consenso al día de hoy del valor de la misma, hay evidencia que apoya una asociación entre un mayor compromiso ganglionar y una mayor EEC. En el estudio de Gooch et al., las pacientes con EEC >2mm mostraron una mayor probabilidad de contar con ganglios positivos adicionales en la LA, y resultó además un fuerte predictor de un compromiso de 4 o más ganglios positivos[14], aunque los autores concuerdan en que si esto se traduce en la necesidad de disección axilar sigue siendo una pregunta abierta.[27] Por su parte, Choi y colaboradores reportaron que las pacientes con RC≥2 mm tienen una recurrencia y sobrevida similar a las pacientes sin ruptura capsular[28], aunque los autores no comparan directamente a las pacientes de acuerdo a su EEC en relación a la carga tumoral axilar. Usando una clasificación diferente, Palamba et al. hallaron un mayor número de ganglios positivos en las pacientes con extensión extranodal extensa (>1 mm) en comparación a las pacientes con extensión extranodal mínima (≥1 mm). Los autores también demostraron que la EEC extensa se asoció significativamente al compromiso de 4 o más ganglios en la LA.[25] En nuestro caso, al separar a las pacientes con RC en dos grupos de acuerdo a su EEC (EEC≥2 mm y EEC<2 mm), no hallamos diferencias en cuanto a la proporción de pacientes con ganglios adicionales positivos en la LA (53,3% vs 49,2%, en las pacientes con EEC≥2 mm y EEC<2 mm, respectivamente; p=0,88). Sin embargo, en el análisis univariado y multivariado, reflejó que tanto la RC como la

EEC constituyen factores de riesgo independientes para la presencia de 4 o más GNC positivos, especialmente en el caso de la EEC≥2 mm (p=0,02), en línea con los hallazgos de Gooch et al.[14]

Así como oportunamente el estudio ACOSOG Z0011 demostró que la tasa de recurrencia nodal a 10 años resultó de un 1,5% en aquellas pacientes que habían sido tratadas únicamente con BGC, resulta necesario conocer cuál es el impacto a largo plazo de la EEC en términos de recurrencia de la enfermedad. En este sentido, más recientemente, Barrio y colaboradores han reportado, luego de un seguimiento de 41 meses, una tasa de recurrencia nodal de sólo un 2,3% en su cohorte de 210 pacientes con RC, a pesar de que aproximadamente un 44% de las pacientes presentaba EEC>2 mm. Por su parte, las pacientes sin RC mostraron una tasa de recurrencia nodal de 1,3%, siendo la diferencia entre ambos grupos carente de significancia estadística. Debido a esta baja tasa de recurrencia, los autores advierten que la decisión de LA no debería basarse, necesariamente, sólo en la RC.[29] De esta manera, estos hallazgos ponen de manifiesto que el desafío actual continúa centrándose en identificar qué volumen de enfermedad axilar no puede ser controlado con radioterapia o tratamiento sistémico, y requiere LA necesariamente.

CONCLUSIÓN

El ensayo del Grupo de Oncología del Colegio Estadounidense de Cirujanos ACOSOG Z0011 cambió el paradigma del manejo de la cirugía axilar: existe aproximadamente un tercio de pacientes con 1 o 2 GC positivos con enfermedad ganglionar residual, que puede ser apropiadamente tratado con radioterapia de volumen mamario o terapia sistémica. Sin embargo, la presencia de RC se asocia con una mayor carga tumoral axilar, lo que plantea el desafío actual de identificar qué pacientes se benefician realmente de la LA, y no está claro, al día de hoy, el valor de la magnitud de la EEC en relación a la enfermedad axilar.

En nuestra muestra de pacientes con cáncer de mama T1-T2 y GC positivo, a las que se les realizó LA, observamos que la presencia de RC se asocia significativamente a una mayor probabilidad de presentar GNC positivos, y se encontró con más frecuencia ≥4 ganglios positivos en la LA. Asimismo, este grupo de pacientes presentó con mayor frecuencia de IVL y macrometástasis. Sin embargo, al analizar la EEC, no hallamos diferencias estadísticamente significativas de acuerdo

a la extensión de la ruptura (EEC<2 mm y EEC≥2 mm), evidenciando sólo una tendencia a un mayor porcentaje de ganglios positivos en la LA en el caso de las pacientes con EEC≥2 mm. En la bibliografía actual existe consenso en relación al rol de la RC como factor de riesgo, y nuestros resultados apoyan esta hipótesis. Sin embargo, resulta menos claro el papel que juega la magnitud de la EEC. Esto podría deberse, por un lado, a la falta que bibliografía disponible, y por otro, a la falta de consenso para determinar la medición de la EEC, situación que podría beneficiarse de la reciente decisión del Colegio Americano de Patología, en noviembre de 2019, de establecer como obligatorio el informe de la EEC en los laboratorios de patología acreditados.

En línea con trabajos recientes qué discuten el impacto de la RC en el pronóstico de las pacientes a largo plazo, y que no hallan diferencias significativas en la recurrencia según la magnitud de la EEC, será fundamental continuar con un futuro análisis que contemple estos aspectos en nuestra población. Al día de hoy, no contamos con evidencia que nos permita afirmar que las pacientes con RC y EEC<2 mm puedan beneficiarse de la omisión de LA.

Referencias

1. Ferlay, J.; Colombet, M.; Soerjomataram, I.; et al. Estimating the Global Cancer Incidence and Mortality in 2018: GLOBOCAN Sources and Methods. *Int. J. Cancer* 2019, *144* (8), 1941–1953.

2. Goyal, A.; Douglas-Jones, A.; Newcombe, R. G.; Mansel, R. E. Predictors of Non-Sentinel Lymph Node Metastasis in Breast Cancer Patients. *Eur. J. Cancer* 2004, *40* (11), 1731–1737.

3. Mansel, R. E.; Fallowfield, L.; Kissin, M.; et al. Randomized Multicenter Trial of Sentinel Node Biopsy versus Standard Axillary Treatment in Operable Breast Cancer: The ALMANAC Trial. *J. Natl. Cancer Inst.* 2006, *98* (9), 599–609.

4. Rivers, A. K.; Griffith, K. A.; Hunt, K. K.; et al. Clinicopathologic Features Associated with Having Four or More Metastatic Axillary Nodes in Breast Cancer Patients with a Positive Sentinel Lymph Node. *Ann. Surg. Oncol.* 2006, *13* (1), 36–44.

5. Giuliano, A. E.; Kirgan, D. M.; Guenther, J. M.; Morton, D. L. Lymphatic Mapping and Sentinel Lymphadenectomy for Breast Cancer. In *Annals of Surgery*; 1994; Vol. 220, pp 391–401.

6. Giuliano, A. E.; McCall, L.; Beitsch, P.; et al. Locoregional Recurrence after Sentinel Lymph Node Dissection with or without Axillary Dissection in Patients with Sentinel Lymph Node Metastases: The American College of Surgeons Oncology Group Z0011 Randomized Trial. *Ann. Surg.* 2010, *252* (3), 426–432.

7. Donker, M.; van Tienhoven, G.; Straver, M. E.; et al. Radiotherapy or Surgery of the Axilla after a Positive Sentinel Node in Breast Cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): A Randomised, Multicentre, Open-Label, Phase 3 Non-Inferiority Trial. *Lancet Oncol.* 2014, *15* (12), 1303–1310.

8. Changsri, C.; Prakash, S.; Sandweiss, L.; Bose, S. Prediction of Additional Axillary Metastasis of Breast Cancer Following Sentinel Lymph Node Surgery. *Breast J.* 2004, *10* (5), 392–397.

9. Stitzenberg, K. B.; Meyer, A. A.; Stern, S. L.; Hwang, R. F. Extracapsular Extension of the Sentinel Lymph Node Metastasis: A Predictor of Nonsentinel Node Tumor Burden. *Breast Dis.* 2004, *15* (1), 66–67.

10. Neri, A.; Marrelli, D.; Roviello, F.; et al. Prognostic Value of Extracapsular Extension of Axillary Lymph Node Metastases in T1 to T3 Breast Cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2005, *12* (3), 246–253.

11. Kanyilmaz, G.; Findik, S.; Benli Yilmaz, B.; Aktan, M. The Significance of Extent of Extracapsular Extension in Patients with T1-2 and N1 Breast Cancer. *Eur. J. Breast Heal.* 2018, 218–224.

12. Pierce, L. J.; Oberman, H. A.; Strawderman, M. H.; Lichter, A. S. Microscopic Extracapsular Extension in the Axilla: Is This an Indication for Axillary Radiotherapy? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995, *33* (2), 253–259.

13. Stranzl, H.; Mayer, R.; Ofner, P.; Peintinger, F.; Prettenhofer, U.; Hackl, A. Extracapsular Extension in Positive Axillary Lymph Nodes in Female Breast Cancer Patients: Patterns of Failure and Indications for Postoperative Locoregional Irradiation. *Strahlentherapie und Onkol.* 2004, *180* (1), 31–37.

14. Gooch, J.; King, T. A.; Eaton, A.; et al. The Extent of Extracapsular Extension May Influence the Need for Axillary Lymph Node Dissection in Patients with T1-T2 Breast Cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2014, *21* (9), 2897–2903.

15. Agarwal, G.; Pradeep, P. V.; Aggarwal, V.; Yip, C. H.; Cheung, P. S. Y. *Spectrum of Breast Cancer in Asian Women*; 2007; Vol. 31.

16. Van La Parra, R. F. D.; Peer, P. G. M.; Ernst, M. F.; Bosscha, K. Meta-Analysis of Predictive Factors for Non-Sentinel Lymph Node Metastases in Breast Cancer Patients with a Positive SLN. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2011, *37* (4), 290–299.

17. Fujii, T.; Yanagita, Y.; Fujisawa, T.; Hirakata, T.; Iijima, M.; Kuwano, H. Implication of Extracapsular Invasion of Sentinel Lymph Nodes in Breast Cancer: Prediction of Nonsentinel Lymph Node Metastasis. *World J. Surg.* 2010, *34* (3), 544–548.

18. Meretoja, T. J.; Leidenius, M. H. K.; Heikkilä, P. S.; et al. International Multicenter Tool to Predict the Risk of Nonsentinel Node Metastases in Breast Cancer. J. *Natl. Cancer Inst.* 2012, *104* (24), 1888–1896.

19. Hetelekidis, S.; Schnitt, S. J.; Silver, B.; et al. The Significance of Extracapsular Extension of Axillary Lymph Node Metastases in Early-Stage Breast Cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000, *46* (1), 31–34.

20. Altinyollar, H.; Berberoğlu, U.; Gülben, K.; Irkin, F. The Correlation of Extranodal Invasion with Other Prognostic Parameters in Lymph Node Positive Breast Cancer. *J. Surg. Oncol.* 2007, *95* (7), 567–571.

21. Zepeda-Castilla, E. J.; Recinos-Money, E.; Cuéllar-Hubbe, M.; Robles-Vidal, C. D.; Maafs-Molina, E. Clasificación Molecular Del Cáncer de Mama. *Cirugia y Cirujanos*. 2008, pp 87–93.

22. Colomer, R.; Saura, C.; Sánchez-Rovira, P.; et al. Neoadjuvant Management of Early Breast Cancer: A Clinical and Investigational Position Statement. *Oncologist* 2019.

23. Choi, A. H.; Blount, S.; Perez, M. N.; et al. Size of Extranodal Extension on Sentinel Lymph Node Dissection in the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 Trial Era. *JAMA Surg*. 2015.

24. Elsheikh, M. N.; Rinaldo, A.; Hamakawa, H.; et al. Importance of Molecular Analysis in Detecting Cervical Lymph Node Metastasis in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Head and Neck*. 2006.

25. Palamba, H. W.; Rombouts, M. C.; Ruers, T. J. M.; Klinkenbijl, J. H. G.; Wobbes, T. Extranodal Extension of Axillary Metastasis of Invasive Breast Carcinoma as a Possible Predictor for the Total Number of Positive Lymph Nodes. *Eur. J. Surg. Oncol*. 2001.

26. Aziz, S.; Wik, E.; Knutsvik, G.; et al. Extra-Nodal Extension Is a Significant Prognostic Factor in Lymph Node Positive Breast Cancer. *PLoS One* 2017.

27. Morrow, M.; Van Zee, K. J.; Patil, S.; et al. Axillary Dissection and Nodal Irradiation Can Be Avoided for Most Node-Positive Z0011-Eligible Breast Cancers: A Prospective Validation Study of 793 Patients. *Ann. Surg*. 2017.

28. Choi, A. H.; Blount, S.; Perez, M. N.; et al. Size of Extranodal Extension on Sentinel Lymph Node Dissection in the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 Trial Era. *JAMA Surg*. 2015, 150 (12), 1141–1148.

29. Barrio, A. V.; Downs-Canner, S.; Edelweiss, M.; et al. Microscopic Extracapsular Extension in Sentinel Lymph Nodes Does Not Mandate Axillary Dissection in Z0011-Eligible Patients. *Ann. Surg. Oncol*. 2020.

Debate

Dr. Uriburu: Muchas gracias, Dra. Sabatini y colaboradores. Felicitaciones por el muy prolijo análisis de una casuística propia. Un par de comentarios. Es notable que tuvieron un 43% de todos sus pacientes de su casuística de ganglio centinela, con ruptura capsular. Casi la mitad, que parece mucho, pero ustedes mostraron que en la literatura este rango va del 25% al 40%. Incluso de éstos, de la ruptura capsular, el 50% tenía ganglios no centinela positivos y como bien hicieron en su análisis, no vieron diferencias que esta incidencia, del 50%, fuera distinta según la ruptura capsular fuese menor o mayor de 2 mm. Tal vez es algo que, si uno va a mirar su base de datos, no lo encuentre en mayor medida, porque es algo que tenemos cada uno en su unidad de mastología, hablar con el grupo de patólogos y poner bien el foco en esto. Con respecto al final, a las conclusiones, también es interesante en la revisión de la bibliografía, la tasa de recidiva local. Qué impacto puede tener esto en la recidiva local, que con ruptura capsular es del 2,3% y sin ruptura capsular es del 1.3% y esto no es significativo. Entonces, cómo es eso del impacto de esta característica en la recidiva local, en la evolución de estas pacientes, por lo tanto, está muy clara la conclusión de su trabajo en que la linfadenectomía no debería basarse únicamente en la ruptura capsular. Pero hay que poner foco en el volumen de la enfermedad que no podría ser controlada por radioterapia, que es alguna tendencia que se esté pensando hoy en estos casos y obviamente en muchos de estos no debería omitirse la linfadenectomía. Una vez más mis felicitaciones por el trabajo.

Dr. Cassab: Felicitaciones, muy bueno el trabajo. Lo único que quería resaltar o aclarar es que la extensión extracapsular y la ruptura capsular están asociadas definitivamente a un mayor compromiso de la axila y creo que el impacto en la recurrencia, que mencionamos de 1,5% a 1,8% quizás esté sesgado, porque no solo las pacientes reciben linfadenectomías, porque todavía no tenemos nada como para decir que si hay ruptura no hacer una linfadenectomía, sino que está sesgado por el uso de la radioterapia casi en forma masiva. La paciente que tiene compromiso de la grasa axilar generalmente suele ir a tratamiento radiante. Así que quizás el impacto en la baja recidiva local pueda llegar a estar dado porque se recibe el tratamiento completo.

Dra. Sabatini: Sí, totalmente de acuerdo.

Dr. Corrado: Primero felicitarte porque el trabajo me pareció buenísimo y además fue muy buena la elección del tema. Despierta la misma ansiedad e inquietud que cuando salieron los trabajos de ACOSOG y AMAROS, que demostrando que el resto de axila, después de dos ganglios centinelas positivos, quedaba enfermedad residual en la axila, dejarla nos causaba cierta angustia y temor. Otro tanto creo que está pasando ahora con la ruptura capsular, que si bien como mostraste acertadamente en tu trabajo, no tendría por qué hacernos cambiar de conducta, cada vez que aparece la ruptura extracapsular nos preguntamos ¿Bueno, entonces qué hacemos?. Incluso, no solo para la conducta de cómo manejar la axila, sino para hallazgos más recientes como el RxPONDER, que uno dice, cómo me manejo con pacientes con una axila positiva que tengan ruptura capsular, si puede entrar o no. Me parece que seguir observando esto es fundamental para tomar una conducta definitiva. Creo que siendo cauteloso, como vos lo estás planteando en tu trabajo, me parece bárbaro. De vuelta, felicitaciones.

Dra. Sabatini: muchas gracias.

Disfunción sexual en cáncer de mama: Efecto colateral

Costa, María Florencia; Maltagliatti, Daniela**; Magirena, Sandra***; Volpini Crespo, Andrea****; Pizarro, Giselle M.*****; Carrasco Maldonado, Mary**; Temple, Cecilia*; Santoro, Laura**; Sanchotena, Verónica**; Gon, Carina**; Flaks, Diego**; Arias, Claudia P.**.*

*Residente de especialidad postbásica de Mastología del Hospital Municipal Oncológico Marie Curie.
** Servicio Patología Mamaria Hospital Municipal Oncológico Marie Curie.
*** Médica especialista en Ginecología. Certificada en Ginecología Infanto Juvenil. Sexóloga Clínica. Miembro de Comisión Directiva de SAGIJ. Miembro del Comité contra las Violencias Hospital General de Agudos Doctor Teodoro Álvarez.
**** Residente de especialidad postbásica de Mastología del Hospital Parmenio Piñero.
*****Médica especialista en Tocoginecología y Mastología. Médica de planta Servicio Ginecología Hospital Fernández.

Correo electrónico: costa.mflorencia@gmail.com. Tel:1169530990.

Resumen

Introducción

La disfunción sexual femenina (DSF) incluye un grupo de alteraciones en el deseo sexual, excitación, lubricación, satisfacción, orgasmo, y dispareunia, de carácter multifactorial, involucrando tanto procesos orgánicos y psicológicos como socioculturales. Los diversos tratamientos médico-quirúrgicos, tienen impacto en la función sexual. La disfunción sexual femenina afecta la calidad de vida, con una prevalencia de hasta 45-90% en las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama.

Objetivo

Evaluar la función sexual en mujeres con cáncer de mama, con seguimiento oncológico mayor al año, evaluando el impacto de los diferentes tratamientos médico-quirúrgicos en el índice de función sexual femenina.

Material y método

Estudio observacional, descriptivo y transversal, donde se incluyeron 102 pacientes entre agosto 2019 y febrero de 2020 con cáncer de mama en el Hospital Municipal de Oncología María Curie. Como instrumento de medida se utilizó el cuestionario *Índice De Función Sexual Femeni-

na* (FSFI), asociado a una encuesta para la obtención de datos sociodemográficos e información sobre los procedimientos medico-quirúrgicos realizados para el tratamiento del cáncer de mama.

Resultados

La media de edad de las pacientes fue 54.86 años (SD 9.19). El 69.6% de ellas habían realizado tratamiento quirúrgico conservador, mientras que el 30.4% estaban mastectomizadas, no evidenciándose diferencias estadísticamente significativas en relación a la disfunción sexual en ambos grupos. Se realizó tratamiento quimioterápico en 69.6% del total de las pacientes y 75.5% hormonoterapia, observándose diferencia en el score FSFI al cotejar el tipo de hormonoterapia recibida.

La prevalencia de disfunción sexual en este grupo fue de 82,35%. Los resultados evidenciaron valores bajos en la escala FSFI, siendo la media 19.6, lo que demuestra alteraciones en la función sexual en esta población.

Conclusiones

El cáncer de mama posee un impacto multidimensional en la salud sexual de mujeres con cáncer de mama, constituyendo un elemento que influye en la calidad de vida. Los diversos tratamientos médico-quirúrgicos alteran la sexualidad, no pudiendo aún establecerse la relación directa que tienen sobre esta esfera.

Palabras clave

Cáncer de mama. Disfunción Sexual. Índice de función sexual femenina.

Abstract

Introduction

Female sexual dysfunction (FSD) includes a group of alterations in sexual desire, arousal, lubrication, satisfaction, orgasm, and dyspareunia, of multifactorial character, involving organic and psychological as well as sociocultural processes. The various medical-surgical treat-

ments have an impact on sexual function. Female sexual dysfunction affects quality of life, with a prevalence of up to 45-90% in patients diagnosed with breast cancer.

Objective

To evaluate sexual function in women with breast cancer, with oncologic follow-up of more than one year, evaluating the impact of different medical-surgical treatments on the index of female sexual function.

Material and method

Observational, descriptive and cross-sectional study, where 102 patients were included between August 2019 and February 2020 with breast cancer at the Maria Curie Municipal Oncology Hospital. As a measurement instrument, the questionnaire *Female Sexual Function Index* (FSFI) was used, associated with a survey to obtain sociodemographic data and information on the medical-surgical procedures performed for the treatment of breast cancer.

Results

The mean age of the patients was 54.86 years (SD 9.19). Of these, 69.6% had undergone conservative surgical treatment, while 30.4% were mastectomized, with no statistically significant differences in relation to sexual dysfunction in the two groups. Chemotherapy treatment was performed in 69.6% of the total patients and 75.5% hormone therapy, showing a difference in the FSFI score when comparing the type of hormone therapy received.

The prevalence of sexual dysfunction in this group was 82.35%. The results showed low values on the FSFI scale, with a mean of 19.6, which demonstrates alterations in sexual function in this population.

Conclusions

Breast cancer has a multidimensional impact on the sexual health of women with breast cancer, constituting an element that influences the quality of life. The various medical-surgical treatments alter sexuality, although the direct relationship they have on this sphere cannot yet be established.

Key words

Breast cancer. Sexual dysfunction. Female sexual function index

Introducción

La disfunción sexual femenina (DSF) incluye un grupo de alteraciones en el deseo sexual, excitación, lubricación, satisfacción, orgasmo y dispareunia, de carácter multifactorial, involucrando tanto procesos orgánicos y psicológicos como socioculturales.[1,2]

A lo largo de la historia su definición ha sufrido diversas modificaciones, siendo descripta en el manual de diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales III (DSM-III) en 1980 por primera vez.[2]

Actualmente el DSM, en su quinta edición, clasifica a la misma en tres trastornos, 1- el de interés o de excitación sexual, 2- el orgásmico femenino, 3- el de dolor genitopelviano o de la penetración, sin hacer distinción entre un origen de causa orgánica y psicogénica, pudiendo estar presente una o más de estas entidades, por un lapso mínimo de 6 meses.[3]

La prevalencia de la disfunción sexual femenina es difícil de establecer, dado que difiere en los distintos países. Se estima que en la población general alcanza un rango entre 9-43% y hasta 45-90% en las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama.[4,5,6,7,8]

La DSF es una complicación frecuente que afecta la calidad la vida de la mujer con cáncer de mama desde el momento del diagnóstico.[9,10,11]

Los diferentes tratamientos, tanto médicos como quirúrgicos, tienen impacto en esta esfera y sus efectos pueden prolongarse a lo largo del tiempo. La hormonoterapia y la quimioterapia son causales de la mayoría de síntomas menopáusicos (sofocos, sequedad vaginal, atrofia urogenital, descenso de la libido) y pueden aparecer de forma precoz o exacerbarse en pacientes postmenopáusicas, producto de su impacto en la función ovárica.[12,13,14]

La insuficiencia ovárica puede ocurrir en hasta el 89% de las pacientes con cáncer de mama tratadas con quimioterapia, especialmente en pacientes mayores de 35-40 años donde el riesgo aumenta al utilizar esquemas con drogas alquilantes, taxanos, y dosis densas.[14]

La hormonoterapia también influye en la calidad de vida sexual; la disminución de la función ovárica y producción de estrógenos en

tejidos periféricos conduce a niveles hormonales comparables a la menopausia.[15]

Los inhibidores de la aromatasa producen mayor atrofia vulvovaginal, sequedad vaginal y dispareunia y provocan disminución de la libido, en comparación con el Tamoxifeno que actúa como estrógeno débil vaginal.[15,16]

El tratamiento quirúrgico radical se relaciona con mayor afección sexual que el tratamiento conservador. No obstante, algunos estudios solo demostraron alteraciones en la calidad de vida, no así en la sexualidad.[17,18,19,20,21]

De igual manera en la literatura, los estudios en relación a los procesos de reconstrucción son mixtos en cuanto a afectación sexual, algunos observan cambios estadísticamente significativos y otros no.[19,22,23]

En relación al tratamiento oncológico, los dominios sexuales más afectados en frecuencia son el deseo, placer, lubricación, dispareunia y orgasmo.[12]

La disminución del deseo estaría asociado a varios factores como fatiga, alteraciones en la imagen corporal, depresión, y también a los bajos niveles de testosterona consecuencia del tratamiento quimioterápico. Aunque existen estudios que ponen en evidencia a este último factor como posible causal, otros trabajos no son concluyentes.[11,15,24]

La DSF suele ser subdiagnosticada por ausencia de evaluación y asesoramiento sexual en la consulta oncológica. Esto sucede por la falta de conocimiento o iniciativa por parte del profesional de la salud y la paciente, donde la sexualidad continúa siendo tema taboo.[24]

Menos de un tercio de las pacientes informan sus problemas sexuales al médico tratante. En un estudio se demostró que el 68% de las pacientes desean información acerca del tema y solo un 41% la recibe.[5,25]

Múltiples investigaciones desarrolladas a lo largo del mundo, demuestran la existencia de disfunción sexual tanto en pacientes premenopáusicas como postmenopáusicas con cáncer de mama. Se define como menopausia al periodo que se inicia a partir de los 12 meses de ausencia de menstruación, siendo postmenopausia temprana la etapa comprendida dentro de los primeros cinco años y postmenopausia tardía luego de los 5 años de falta de menstruación, ya sea de forma natural o inducida.[9,13,26,27,28]

La forma en la que se califica la importancia del sexo varía en las mujeres. Es importante identificar a aquellas que presentan disfunción sexual para mejorar su calidad de vida, sabiendo que esto puede influir en sus tratamientos, en sus relaciones interpersonales y en su imagen.[29]

Objetivos

Objetivo Primario

Evaluar la función sexual en mujeres con cáncer de mama, con seguimiento oncológico mayor al año.

Objetivo Secundario

• Comparar la sexualidad de pacientes con cáncer de mama, tratadas con cirugía conservadora vs cirugía radical.

• Valorar el impacto de la reconstrucción mamaria postmastectomía en la sexualidad.

• Describir la sexualidad de pacientes tratadas con quimioterapia.

• Detallar la relación entre tratamiento hormonal y función sexual.

Material y método

Diseño

Estudio observacional, descriptivo y transversal, realizado entre agosto 2019 y febrero 2020.

Participantes

Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama del Servicio de Patología Mamaria, del Hospital Municipal Oncológico María Curie.

Criterios de inclusión:

• Pacientes con capacidad de contestar el cuestionario de forma autónoma.

• Pacientes con cáncer de mama mayores de edad.

• Pacientes con seguimiento oncológico mayor al año.

Criterios de exclusión:

• Pacientes con cáncer de mama estadio IV.

• Pacientes con recidivas locorregionales.

- Varones.
- Pacientes en tratamiento psiquiátrico.
- Pacientes con seguimiento oncológico menor al año.
- Encuestas incompletas.
- Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama bilateral.
- Pacientes no dispuestas a completar el cuestionario.

Método

Se midió la función sexual de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama sexualmente activas en las últimas 4 semanas, utilizando como instrumento un cuestionario a completar de manera individual y anónima, explicando el objetivo de la misma, y resguardando su privacidad y confidencialidad.

Como herramienta de medida se utilizó el cuestionario auto administrado *Índice De Función Sexual Femenina* (FSFI), versión en español, asociado a una encuesta para la obtención de datos sociodemográficos e información sobre los procedimientos medico-quirúrgicos realizados para el tratamiento del cáncer de mama. Dicho cuestionario consta de 19 preguntas con 5 o 6 opciones como respuesta en una escala de tipo Likert, con puntaje que va del 0 a 5 o de 1 a 5, sobre la actividad sexual de las últimas 4 semanas.[30]

La encuesta se divide en 6 dominios (deseo, excitación, lubricación, orgasmo, satisfacción y dolor). El ítem deseo corresponde a las preguntas 1-2, excitación 3-6, lubricación 7-10, orgasmo 11-13, satisfacción 14-16 y dolor 17-19. De cada dominio se obtiene un score total (Máx. 6), que es multiplicado por un factor correspondiente (tabla 1). El puntaje total de la encuesta se obtiene por medio de la suma aritmética de los 6 dominios (score máximo 36 y mínimo2). El punto de corte para determinar la disfunción sexual es de 26,55. A menor puntaje, mayor disfunción sexual.[31,32]

Tabla 1. Fuente: Blümel 2004.[33]

PUNTAJE DEL ÍNDICE DE FUNCIÓN SEXUAL FEMENINA					
Dominio	**Preguntas**	**Puntaje**	**Factor**	**Mínimo**	**Máximo**
Deseo	1-2	1-5	0,6	1,2	6
Excitación	3-6	0-5	0,3	0	6
Lubricación	7-10	0-5	0,3	0	6
Orgasmo	11-13	0-5	0,4	0	6
Satisfacción	14-16	0-5	0,4	0,8	6
Dolor	17-19	0-5	0,4	0	6
			Rango Total	2	36

Se recogieron además, variables sociodemográficas y clínicas como sexo, edad, fecha de última menstruación, medicación habitual, nivel educativo, tipo de cobertura médica, género de su pareja sexual, edad de diagnóstico del cáncer de mama, tratamientos medico-quirúrgicos realizados por la enfermedad, tiempo desde el último tratamiento instaurado excluyendo hormonoterapia y se evaluó si la población en estudio presentaba interrogantes acerca de su sexualidad que pudiesen haber sido evacuadas por el médico especialista.

Análisis de datos

Los datos obtenidos fueron organizados y extrapolados en una base, utilizando una tabla de la compañía Microsoft Excel.

Las variables continuas con distribución normal fueron expresadas como media y desvío estándar; las variables sin distribución normal fueron expresadas como mediana, primer y tercer cuartil; las categóricas, como frecuencia y porcentaje.

Las diferencias entre los grupos fueron analizadas mediante el test t para variables continuas de distribución normal, test de Mann-Whitney-Wilcoxon para variables cuantitativas sin distribución normal pero similar entre los niveles, test de la mediana para ordinal o con distinta distribución y el test de chi2 o test exacto de Fisher en el caso de variables categóricas.

Se realizó análisis de la varianza para evaluar la influencia de dos factores sobre las puntuaciones del cuestionario administrado. Se comprobó normalidad con el test de Kolmogorov-Smirnov o el test Shapiro-Wilk según el número de observaciones mayores o menores a 50, y la homocedasticidad con el test de Levene. En los casos que no se cumplieron los supuestos se realizó modelado de la varianza. Los ajustes se realizaron con el método de Bonferroni. Se consideraron significativas aquellas pruebas con $p < 0,05$.

Todos los análisis estadísticos fueron efectuados utilizando el programa estadístico SPSS versión 21 (SPSS Inc, Chicago, IL).

Resultados

Se encuestaron 250 mujeres, de las cuales 148 fueron excluidas por no cumplir con los criterios de elegibilidad de la muestra.

El estudio incluyó 102 pacientes con cáncer de mama con un seguimiento oncológico mayor a un año de evolución. La media de edad fue 54.86 años con un desvío estándar (SD) de 9.19 (rango de 35-76 años).

La edad promedio de diagnóstico de cáncer de mama fue 50,09 años con un SD 8.94. El 19,6% de las pacientes eran premenopáusicas, y un 80.4% de pacientes correspondían al grupo de postmenopáusicas. Se observó que el 69.6% habían realizado tratamiento quirúrgico conservador, mientras que el 30.4% estaban mastectomizadas, incluyendo 9 pacientes con reconstrucción. (Tabla 2)

El 69.6% (n:71) del total de las pacientes habían realizado quimioterapia. Recibió tratamiento adyuvante el 63.4% y 36.6% terapia neoadyuvante. (Tabla 2)

Tabla 2. Características generales de las pacientes estudiadas según el estado de menopausia.

	N =102	Premenopaúsicas (n=20)	Postmenopaúsicas (n=82)	Sig. p valor
Edad, m (DE)	54.86(9.19)	43.25 (4.71)	57.70 (7.76)	<0.001
Nivel educativo, n (%)				0.053
Primaria	33 (32.4)	5 (25.0)	28 (34.1)	
Secundaria	53 (52.0)	8 (40.0)	45 (54.9)	
Terciario	6 (5.9)	2 (10.0)	4 (4.9)	
Universitario	10 (9.8)	5 (25.0)	5 (6.1)	
Obra social, n (%)	49 (48.0)	9 (45.0)	40 (48.8)	0.762
Medicación habitual (%)				
Tamoxifeno	35 (34.3)	9 (45.0)	26 (31.7)	0.035
Anastrozol	20 (19.6)	0	20 (31.7)	
Ninguno	33 (32.4)	9 (45.0)	24 (29.3)	
Otros	14 (13.7)	2 (10.0)	12 (14.6)	
Edad en el diagnóstico, m (DE)	50.09(8.94)	40.95 (4.98)	52.32 (8.26)	<0.001
Tipo de cirugía, n (%)				0.297
Conservadora	71 (69.6)	12 (60.0)	59 (72.0)	
Mastectomía	31 (30.4)	8 (40.0)	23 (28.0)	
Quimioterapia, n (%)	71 (69.6)	16 (80.0)	55 (67.1)	0.260
Tipo de quimioterapia, n (%)				0.207
Adyuvancia	45 (63.4)	8 (50.0)	37 (67.3)	
Neoadyuvancia	26 (36.6)	8 (50.0)	18 (32.7)	

Radioterapia, n (%)	87 (85.3)	16 (80.0)	71 (88.6)	0.486
Hormonoterapia, n (%)	77 (75.5)	10 (50.0)	67 (81.7)	0.007
Medicación hormonoterapia, n (%)				0.047
Tamoxifeno	52 (51.0)	10 (100)	42 (62.7)	
Anastrazol	25 (24.5)	0	25 (37.3)	
Tratamiento actual, n (%)	55 (53.9)	9 (45.0)	46 (56.1)	0.372
Tiempo hormonoterapia, n (%)				0.023
<5 años	46 (59.7)	8 (80.0)	38 (56.7)	
5 años	25 (32.5)	0	25 (37.3)	
5-10 años	5 (6.5)	2 (20.0)	3 (4.5)	
>10 años	1 (1.3)	0	1 (1.5)	
Leuprolide, n (%)	13 (12.7)	8 (40)	5 (6.1)	<0.001
Preguntó a especialista, n (%)	10 (9.8)	2 (10)	8 (9.8)	0.974
Tiempo de hormonoterapia, m (DE)(años)	3.77(1.72)	2.80 (2.39)	3.91 (1.56)	0.028
Años de menopausia				-----
< 5 años	22 (21.6)	----	22 (26.8)	
> 5 años	60 (58.8)	----	60 (73.2)	
Tiempo de seguimiento oncológico, n (%)				0.221
1-5 años	70 (68.6)	17 (85.0)	53 (64.6)	
5-10 años	27 (26.5)	3 (15.0)	24 (29.3)	
Más de 10 años	5 (4.9)	0	5 (6.1)	

Referencias: m: media, DE: desvío estándar, n: frecuencia, (%): porcentaje, sig: significancia

El 85.3% habían realizado terapia radiante y 75.5% hormonoterapia (Tamoxifeno 51% y Anastrazol 24.5%), de las cuales el 53.9% se encontraba aún en tratamiento.

La duración del tratamiento hormonal fue de menos de 5 años en 59.7% de las mujeres, 5 años el 32.5% de los casos, 6.5% lo realizaron entre 5-10 años y 1.3% más de 10 años. La media de tiempo fue de 3.77 años, con un SD 1.72. (Tabla 2)

Recibieron análogos de GnRH 12.7% de las pacientes analizadas en combinación con el tratamiento hormonal y solo 9.8% de la totalidad de la población analizada manifestó en la consulta médica su disfunción sexual. (Tabla 2)

Cuando se analizan los resultados generales del cuestionario FSFI, se evidencian valores bajos, siendo la media de score 19,6 lo que demuestra disfunción sexual en el grupo en estudio. Los dominios de la encuesta que obtuvieron menor score fueron deseo y excitación, seguidos de lubricación, orgasmo, dolor y satisfacción. (Tabla 3)

La prevalencia de disfunción sexual fue del 82,35%, observándose afectación de los dominios deseo y excitación en un 100% en todas nuestras pacientes valoradas. (Tabla 3)

Tabla 3. Resultados generales del cuestionario FSFI en las pacientes estudiadas (N=102).

	Media	Desviación típica	Mediana	Percentil 25	Percentil 75
Deseo	2,9	1,2	3,0	2,4	3,6
Excitación	2,9	1,5	3,0	1,8	3,9
Lubricación	3,2	1,8	3,6	2,4	4,5
Orgasmo	3,4	1,7	3,6	2,8	4,8
Satisfacción	3,8	1,5	4,0	2,4	4,8
Dolor	3,4	1,9	3,6	2,4	4,8
FSFI	19,6	8,3	21,1	15,6	25,1

El score total FSFI fue mayor en el grupo de premenopáusicas (24.22) en comparación con las posmenopaúsicas (18.41), siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p<0.001), manteniendo valores en rango de disfunción sexual. Además, se observaron mayores puntuaciones en el grupo de premenopáusicas en todos los ítems, con diferencias estadísticamente significativas para los dominios excitación, lubricación, orgasmo, satisfacción y dolor. (Tabla 4)

Por otro lado, las pacientes postmenopáusicas tempranas presentaron mayor puntuación de score total FSFI (20.95 SD 8.14) al compararse con las postmenopáusicas tardías (17.48 SD 8.24), siempre manteniéndose dentro del rango de disfunción sexual.

Tabla 4. Puntajes del cuestionario FSFI entre premenopáusicas y menopaúsicas.

Dominios	Premenopaúsicas (n=20)		Posmenopaúsicas (n=82)		Sig
	m (DE)	IC95%	m (DE)	IC 95%	p valor
Deseo	3.30 (1.11)	2.78-3.82	2.79 (1.18)	2.53-3.05	0.085
Excitación	3.66 (1.22)	3.09-4.23	2.68 (1.51)	2.35-3.01	0.005
Lubricación	4.20 (1.48)	3.51-4.33	3.00 (1.74)	2.62-3.39	0.001
Orgasmo	4.12 (1.27)	3.52-4.71	3.17 (1.80)	2.78-3.47	0.021
Satisfacción	4.54 (1.02)	4.06-5.01	3.62 (1.57)	3.27-3.96	0.020
Dolor	4.40 (1.64)	3.63-5.17	3.10 (1.87)	2.69-3.51	0.005
Total FSFI	24.22 (6.29)	21.27-27.17	18.41(8.31)	16.59-20.24	<0.001

Referencias: m: media, DE: desvío estándar, IC95%: intervalo de confianza al 95%, sig: significancia, FSFI: Índice de función sexual.

Se evidenciaron diferencias en el score al analizar el nivel educativo de la muestra. Las pacientes universitarias presentaban menores valores, en comparación con los otros niveles educativos. Los valores obtenidos de FSFI fueron 17.6 en población universitaria, 18.8 en pacientes con nivel primario completo, 19.56 en nivel terciario y 20.46 en nivel secundario.

Respecto al tipo de acceso a la salud, los puntajes de FSFI eran menores en aquellas pacientes que poseían cobertura social, con un valor de 18.38 en comparación con el grupo sin cobertura, cuyo valor fue de 20.63.

Al evaluar el tratamiento quirúrgico, las pacientes con mastectomía presentaron en general mejores puntuaciones en el score total (19.99)

en comparación con las que tuvieron cirugía conservadora (19.14), no siendo estas diferencias estadísticamente significativas, inclusive al dividirlas de acuerdo al status menopáusico.

Los dominios afectados en ambos grupos fueron excitación y deseo sexual, seguidos por orgasmo en el grupo de pacientes con mastectomía y lubricación en las mujeres con tratamiento conservador.

El subgrupo de pacientes con reconstrucción mamaria presentó mayor score total y en los diferentes ítems del cuestionario, excepto lubricación. (Tabla 5)

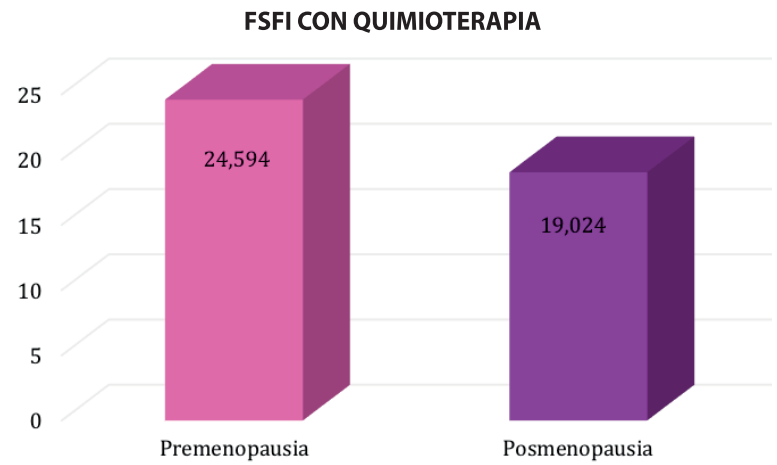
Tabla 5. Sexualidad entre las pacientes mastectomizadas según tuvieran o no reconstrucción mamaria.

Dominios	Con reconstrucción mamaria (n=9)		Sin reconstrucción mamaria (n=22)		Sig
	m (DE)	IC95%	m (DE)	IC 95%	p valor
Deseo	3.27 (1.41)	2.18-4.35	3.03 (1.38)	2.42-3.64	0.666
Excitación	3.63 (1.79)	2.26-5.01	2.82 (1.75)	2.04-3.60	0.255
Lubricación	3.47 (2.01)	1.92-5.01	3.48 (1.79)	2.68-4.27	0.989
Orgasmo	3.69 (1.98)	2.17-5.21	3.39 (1.81)	2.59-4.19	0.688
Satisfacción	4.04 (1.14)	2.93-5.16	3.67 (1.73)	2.90-4.44	0.908
Dolor	3.64 (2.02)	2.09-5.20	2.60 (2.01)	2.71-4.49	0.826
Total FSFI	21.74 (9.70)	14.29-29.20	19.99(9.09)	15.96-24.02	0.636

Referencias: m: media, DE: desvío estándar, IC95%: intervalo de confianza al 95%, sig: significancia, FSFI: Índice de función sexual.

Al evaluar la función sexual en las pacientes tratadas con quimioterapia, se evidencia mayor puntaje en el grupo premenopáusicas comparado con postmenopáusicas, (Gráfico 1), ambos en rango de disfunción sexual (punto corte menor 26.55).

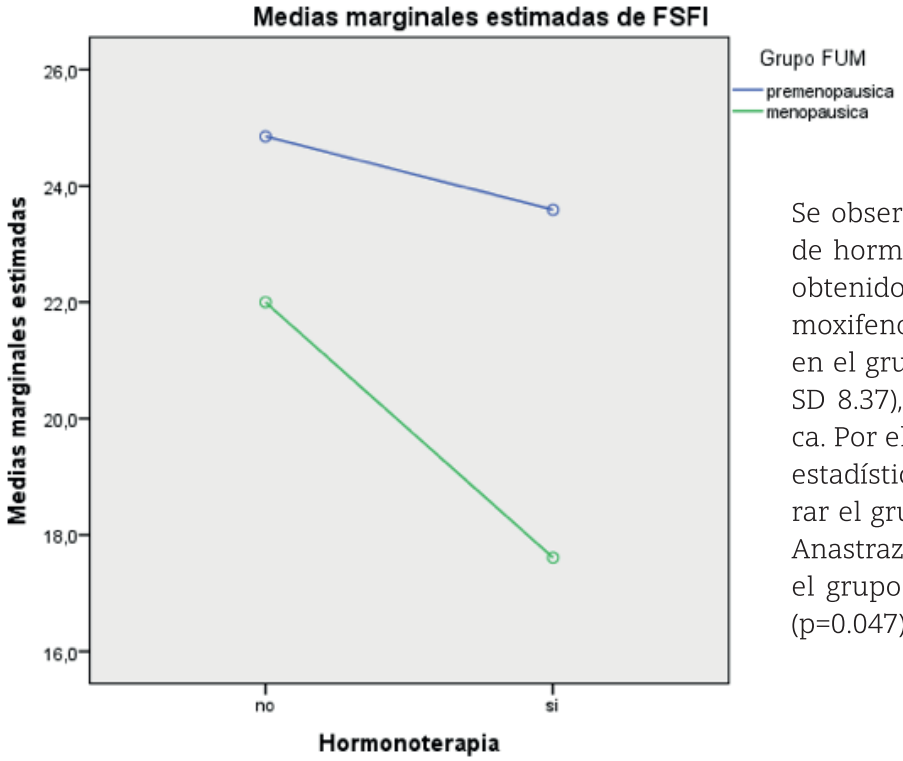
Gráfico 1. Medias marginales estimadas de FSFI para pacientes pre menopáusicas y menopaúsicas con quimioterapia.



La terapia hormonal se propone como un tratamiento con impacto en la esfera sexual. En la muestra evaluada, las pacientes que recibieron tratamiento hormonal presentaron menores puntaciones en el cuestionario de sexualidad, siendo estas diferencias estadísticamente significativas en los dominios excitación, lubricación, orgasmo, y en el score total.

Al evaluar las comparaciones por pares entre pacientes según estado menopaúsico y hormonoterapia, se observó que las pacientes sin tratamiento hormonal presentaron mayores puntuaciones. Las diferencias estadísticamente significativas fueron para el score total, y para los ítems de lubricación y orgasmo en pacientes postmenopáusicas. (Gráfico 2)

Gráfico 2. Medias marginales estimadas de FSFI para pacientes pre menopáusicas y menopaúsicas según tratamiento hormonal.



Se observó diferencia al cotejar los tipos de hormonoterapia recibida, habiéndose obtenido mayor score en el grupo con Tamoxifeno (FSFI media 18.25 SD 8.36) que en el grupo Anastrozol (FSFI media 16.54 SD 8.37), pero sin significancia estadística. Por el contrario, se obtuvieron valores estadísticamente significativos al comparar el grupo postmenopáusicas con o sin Anastrazol, con mayores puntuaciones en el grupo libre de tratamiento hormonal. (p=0.047). (Tabla 6)

Tabla 6. Comparación de la sexualidad entre pacientes posmenopaúsicas tratadas con anastrazol y sin tratamiento hormonal.

Dominios	Con Anastrazol (n=25)		Sin tratamiento hormonal (n=15)		Sig
	m (DE)	IC95%	m (DE)	IC 95%	p valor
Deseo	2.47 (1.04)	2.04-2.90	3.20 (1.13)	2.58-3.82	0.251
Excitación	2.52 (1.29)	1.99-3.00	3.26 (1.33)	2.52-4.00	0.090
Lubricación	2.63 (1.81)	1.88-3.38	3.86 (1.46)	3.05-4.67	0.032
Orgasmo	2.78 (1.88)	2.00-3.55	4.00 (1.43)	3.21-4.79	0.123
Satisfacción	3.41 (1.64)	2.73-4.08	4.03 (1.42)	3.24-4.81	0.233
Dolor	2.74 (1.94)	1.93-3.54	3.65 (1.69)	2.72-4.59	0.784
Total FSFI	16.54 (8.37)	13.08-19.99	22.00(7.39)	17.91-26.02	0.044

Referencias: m: media, DE: desvío estándar, IC95%: intervalo de confianza al 95%, sig: significancia, FSFI: Índice de función sexual.

Discusión

Se incluyeron en este estudio 102 pacientes, observándose una alta prevalencia de disfunción sexual (82.35%), al compararse con los datos aportados en la bibliografía (45-90%).[4,7,8,34,35,36]

Si bien el grupo en estudio tenía seguimiento oncológico mayor al año, las alteraciones sexuales se describen desde el momento del diagnóstico hasta 10 años luego de su la finalización del tratamiento.[11,13,37]

Los dominios con mayor afectación fueron deseo y excitación, seguidos de lubricación, orgasmo, dispareunia y satisfacción, lo cual coincide con otros autores donde el deseo o trastorno de interés-excitación fue el dominio más afectado.[8,9,15,38]

Al evaluar los valores obtenidos en la encuesta FSFI, los resultados arrojan un score compatible con disfunción sexual tanto en el grupo de mujeres pre como postmenopáusicas. Estas últimas, muestran menores valores coincidiendo con los datos publicados por Kuehn, pero en contraposición con otros estudios donde las pacientes jóvenes tuvieron scores mas bajos.[18,39]

De acuerdo a lo previsto, las mujeres postmenopáusicas tardías presentaron scores más bajos al compararlas con las postmenopáusicas tempranas, lo que se justifica por los niveles decrecientes de estrógenos e inhibina b a lo largo del tiempo.[9,28]

La frecuencia de afectación de los dominios investigados fue diferente en los grupos de pacientes premenopáusicas y postmenopáusicas,

siendo la atrofia vaginal más severa en las mujeres postmenopáusicas y la imagen corporal más importante para las premenopáusicas.[10,13,40,41]

Si bien la muestra estudiada es heterogénea en relación a los tratamientos realizados, el déficit brusco de estrógenos producido después de la quimioterapia y/o terapia hormonal desempeña un papel importante en el deterioro de la sexualidad.[14]

La mayoría de las publicaciones concluyen en que el tratamiento quimioterápico provoca afectación sexual por disminución de la funcionalidad ovárica. Los valores de score en el grupo evaluado, fueron más desfavorables en el grupo de pacientes postmenopáusicas, pudiendo la quimioterapia haber agravado los síntomas.[9]

La función sexual también se vio afectada en las pacientes que recibieron tratamiento hormonal, tanto en el grupo de premenopáusicas como postmenopáusicas, al igual que en los estudios de Boswell y Alder.[11,15]

Al evaluar el impacto de las distintas terapias hormonales sobre la esfera sexual, no se evidencian diferencias estadísticamente significativas entre tamoxifeno y anastrazol. Sólo se observó diferencia a favor de los inhibidores de la aromatasa en relación a la sequedad vaginal y dispareunia al compararlo con tamoxifeno.[38]

La sexualidad también se ve alterada con los procedimientos quirúrgicos.[17,18] Al comparar el tipo de cirugía en nuestra población, no se observó diferencia estadísticamente significativa en el score entre las cirugías radicales y conservadoras, con una ligera mejoría en el score en las pacientes mastectomizadas.

Existen resultados dispares en torno a este tema. Algunos reportes observan cambios en la función sexual de las pacientes con tratamiento radical debido a la afectación de la imagen corporal, lo cual se extrapola a su actividad sexual.[11,18,35] Sin embargo, otros autores no encontraron diferencias entre ambos tipos de cirugía en torno a la sexualidad.[20,21,24]

Bukovic & col. demostraron en su trabajo que la angustia psicológica general, la satisfacción conyugal y la frecuencia y función sexual no difieren entre ambos grupos de tratamiento.[20]

El subgrupo de pacientes con reconstrucción mamaria presentó mayor score total y en los distintos dominios del cuestionario, al igual que en el estudio comparativo por Archangelo, donde el mismo ob-

servó mejoría en la función sexual, imagen corporal y menores síntomas depresivos.[42]

La disfunción sexual es prevalente en las pacientes con cáncer de mama, pero es subdiagnosticada. En nuestro estudio se observó escasa adherencia a la consulta con el especialista para despejar dudas acerca de la sexualidad.[25]

CONCLUSIÓN

El cáncer de mama posee un impacto multidimensional en la salud sexual de mujeres con cáncer de mama, constituyendo un elemento que influye en la calidad de vida.

Las pacientes con diagnóstico de carcinoma mamario del presente estudio, presentan en su mayoría alteración de la función sexual. Los diversos tratamientos médico-quirúrgicos alteran la sexualidad, no pudiendo aún establecerse la relación directa que tienen sobre esta esfera.

Es de vital importancia contar con profesionales con competencias para abordar este tema y darle espacio a esta problemática en la consulta, a fin de mejorar la calidad de vida de nuestras pacientes.

Referencias

1. Latif E Z, Diamond M P. Arriving at the diagnosis of female sexual dysfunction. *Fertil Steril* 2003;100 (4): 898-904.

2. Chen C-H, Lin Y-C, Chiu L-H et al. Female sexual dysfunction: Definition, classification, and debates. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2013; *52*(1):3-7.

3. Seav S M, Dominick S A, Stepanyuk B et al. Management of sexual dysfunction in breast cancer survivors: a systematic review. *Womens Midlife Health* 2015; 1(1):1-9.

4. Panjari M, Bell R J, Davis S R. Sexual Function after Breast Cancer. *J. Sex. Med.* 2011; 8(1): 294-302.

5. Bartula I, Sherman K A. Screening for sexual dysfunction in women diagnosed with breast cancer: systematic review and recommendations. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 141(2):173-185.

6. Muñoz A D P, Camacho L P A. Prevalencia y factores de riesgo de la disfunción sexual femenina: revisión sistemática. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2016; 81(3): 168-180.

7. Jing L, Zhang C, Li W, Jin F, Wang A. Incidence and severity of sexual dysfunction among women with breast cancer: a meta-analysis based on female sexual function index. *Supportive Care Cancer* 2019; 27(4): 1171-1180.

8. Masjoudi M, Keshavarz Z, Akbari M E, Lotfi Kashani F. Evaluation of Sexual Function in Breast Cancer Survivors Using Female Sexual Function Index: A Systematic Review. *Int J Fertil Womens Med* 2018; *7*(4): 434-441.

9. Crespo Cavalheiro J A, Bittelbrunn A C, Menke C H et al. Sexual function and chemotherapy in postmenopausal women with breast cancer. *BMC Womens Health* 2012; 12(1): 1-8.

10. Bueno Robles L S, Soto-Lesmes V I. Desarrollo investigativo en salud sexual de mujeres con cáncer de mama: una revisión integrativa. *Avances en Enfermería* 2016; 34(1) 79-87.

11. Boswell E N, Dizon D S. Breast cancer and sexual function. *Transl Androl Urol* 2015; *4*(2): 160–168.

12. Bober S L, Varela V S. Sexuality in Adult Cancer Survivors: Challenges and Intervention. *J Clin Oncol* 2012; *30*(30): 3712-3719.

13. Ganz P A. Breast cancer, menopause, and long-term survivorship: critical issues for the 21st century. *The American Journal of Medicine* 2005; *118*(12): 136-141.

14. Anllo L M. Sexual Life After Breast Cancer. *J Sex Marital Ther* 2000; *26*(3):241-248.

15. Alder J, Zanetti R, Wight E, Urech C, Fink N, Bitzer J. Sexual Dysfunction after Premenopausal Stage I and II Breast Cancer: Do Androgens Play a Role? *J Sex Med* 2008; *5*(8):1898-1906.

16. Kwan K W, Chlebowski R T. Sexual Dysfunction and Aromatase Inhibitor Use in Survivors of Breast Cancer. *Clin Breast Cancer* 2009; *9*(4): 219-224.

17. Cornell L F, Mussallem D M, Gibson T C, Diehl N N, Bagaria S P, McLaughlin, S A. Trends in Sexual Function After Breast Cancer Surgery. *Ann Surg Oncol* 2017;*24*(9): 2526-2538.

18. Pintado S. Funcionamiento sexual y satisfacción con la relación de pareja en mujeres con cáncer de mama. *Ginecol Obstet Mex* 2016; 84(11):679- 683.

19. Al-Ghazal S K, Fallowfield L, Blamey R W. Comparison of psychological aspects and patient satisfaction following breast conserving surgery, simple mastectomy and breast reconstruction. *Eur J Cancer* 2000; *36*(15):1938-1943.

20. Buković D, Fajdić J, Hrgović Z, Kaufmann M, Hojsak I, Stancerić T (2004). Sexual Dysfunction in Breast Cancer Survivors. *Oncol Res Treat* 2004; *28*(1): 29-34.

21. Gandhi C, Butler E, Pesek S, Kwait R, Edmonson D, Raker C, Gass, J (2019b). Sexual Dysfunction in Breast Cancer Survivors. *Am J Clin Oncol* 2019; 42(6): 500-506.

22. Gass J S, Onstad M, Pesek S, Rojas K, Fogarty S, Stuckey A, Dizon, D S. Breast-Specific Sensuality and Sexual Function in Cancer Survivorship: Does Surgical Modality Matter? *Ann Surg Oncol* 2017; *24*(11): 3133-3140.

23. Rojas K, Onstad M, Raker C, Clark M, Stuckey A, Gass J. The impact of mastectomy type on the Female Sexual Function Index (FSFI), satisfaction with appearance, and the reconstructed breast's role in intimacy. *Breast Cancer Res Treat* 2017;*163*(2):273-279.

24. Speer J J, Hillenberg B, Sugrue D P, Blacker C, Kresge C L, Decker V B, Decker D A. Study of Sexual Functioning Determinants in Breast Cancer Survivors. *The Breast Journal* 2005; *11*(6): 440-447.

25. Ussher J M, Perz J, Gilbert E. Information needs associated with changes to sexual well-being after breast cancer. *J Adv Nurs* 2013; 69: 327–337.

26. Ochsenkühn R, Hermelink K, Clayton A H et al. Menopausal Status in Breast Cancer Patients with Past Chemotherapy Determines Long-Term Hypoactive Sexual Desire Disorder. *J Sex Med* 2011;*8*(5): 1486-1494.

27. Blouet A, Zinger M, Capitain O et al. Sexual quality of life evaluation after treatment among women with breast cancer under 35 years old. *Supportive Care in Cancer* 2018;*27*(3): 879-885.

28. Alvarado-García A etal. Diagnóstico y tratamiento de la perimenopausia y la postmenopausia: *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2015; 53(2): 214-25.

29. Campo-Arias A, Herazo E. Novedades, críticas y propuestas al DSM-5: el caso de las disfunciones sexuales, la disforia de género y los trastornos parafílicos. *Rev Colomb Psiquiatr* 2018;*47*(1): 56-64.

30. Rosen C, Brown J, Heiman S, Leib R. The Female Sexual Function Index (FSFI): A Multidimensional Self-Report Instrument for the Assessment of Female Sexual Function. *J Sex Marital The* 2000; *26*(2): 191-208.

31. Bartula I, Sherman K A. The Female Sexual Functioning Index (FSFI): evaluation of acceptability, reliability, and validity in women with breast cancer. *Supportive Care in Cancer* 2015; *23*(9): 2633-2641.

32. Vallejo-Medina P, Pérez-Durán C, Saavedra-Roa A. Translation, Adaptation, and Preliminary Validation of the Female Sexual Function Index into Spanish (Colombia). *Arch Sex Behav* 2017;*47*(3): 797-810.

33. Blümel M J E, Binfa E L, Cataldo A P, Carrasco V A, Izaguirre L H, Sarrá C S Índice de función sexual femenina: un test para evaluar la sexualidad de la mujer. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2004; *69*(2):118-125.

34. Córdoba-de J C, Arranz-Martín B, Torres-Lacomba M. Disfunción sexual en mujeres diagnosticadas y tratadas de cáncer de mama. Estudio descriptivo longitudinal. *Fisioterapia* 2019;*41*(2): 73-82.

35. Espitia De La Hoz F J, De La Ossa Ospina D. (2019). Evaluación de la Función sexual en mujeres con cáncer de mama, en el Quindío. *Revista avances en salud* 2019; *3*(2):8-17.

36. Maiorino M I, Chiodini P, Bellastella G, Giugliano D, Esposito K. (2015). Sexual dysfunction in women with cancer: a systematic review with meta-analysis of studies using the Female Sexual Function Index. *Endocrine* 2015;*54*(2): 329-341.

37. Fobair P, Spiegel D (2009b). Concerns About Sexuality After Breast Cancer. *The Cancer Journal* 2009; *15*(1): 19-26.

38. Schover L R, Baum G P, Fuson L A, Brewster A, Melhem-Bertrandt A. Sexual Problems During the First 2 Years of Adjuvant Treatment with Aromatase Inhibitors. *J Sex Med* 2014; *11*(12): 3102-3111.

39. Kuehn R, Casaubon J, Raker C, Edmonson D, Stuckey A, Gass J. (2019). Sexual Dysfunction in Survivorship; the Impact of Menopause and Endocrine Therapy. *Ann Surg Oncol* 2019 ; *26*(10): 3159-3165.

40. Barreto Martín M P, Pintado Cucarella M S. Imagen corporal y cáncer de mama. *Revista De Senología Y Patología Mamaria* 2011;*24*(2): 54-58.

41. Schover L R (2008). Premature Ovarian Failure and Its Consequences: Vasomotor Symptoms, Sexuality, and Fertility. *J Clin Oncol* 2008; *26*(5): 753-758.

42. Archangelo S de C V, Sabino M, Veiga D F, Garcia E B, Ferreira L M. Sexuality, depression and body image after breast reconstruction. *Clinics* 2019;*74*: 1-5.

Debate

Dr. Uriburu: Quisiera felicitarla por la elección del tema, porque es poco tratado. No recuerdo, salvo en algún curso que hicimos el año pasado de cáncer de mama en pacientes jóvenes, que se tratara en este ámbito. Esto se traduce en algo peor aún que es, no tratarlo en la relación médico-paciente y en la falta de asesoramiento a la paciente oncológica. No solo en la joven, sino como bien mencionó Ud., en la postmenopáusica también. Esto refleja una falta de conocimiento o iniciativa por parte del médico, pero también por parte de la paciente que no lo solicita. No tenemos que esperar eso, debemos ofrecerle el consejo dentro del apoyo psico-oncológico. Este no abarca solo el estado de angustia, depresión o pánico por el diagnóstico o el tratamiento quirúrgico, quimioterápico, hormonal que reciba la paciente, comprende también su esfera sexual, que es el tema de su presentación. No solo eso, incluso también los cuidados cosméticos, que a veces se los desestima, además de otros factores que hemos venido tratando en las últimas reuniones, cursos y congresos, como la preservación de la fertilidad, la anticoncepción o el asesoramiento genético, los que vamos instalando cada vez más. Así que todo esto es lo que tenemos que ofrecerles a las pacientes y no esperar a que ellas lo demanden. Es importante identificar a las pacientes que presentan disfunción sexual, que por lo que Ud. presentó son mayoría, para mejorarles la calidad de vida, lo que no es poco. Dentro de este ámbito cada vez hay más consultorios que se denominan de "survivorship" o de asesoramiento a las pacientes en todos estos aspectos que acabo de mencionar. Creo entonces que su presentación de hoy va a colaborar significativamente para que pensemos más en este objetivo, así que felicitaciones por ello.

Dr. Billinghurst: Te felicito María Florencia. Uno está siempre viendo estas pacientes y encara poco el tratamiento de la sexualidad. Estamos enfocados a lo oncológico y a la cirugía. Me resulta curioso el dato que las pacientes mastectomizadas, tuvieran mejor condición del tema sexual que las pacientes con cirugía conservadora, cuando uno hubiera pensado lo contrario. Al principio dijiste que las clasificaron también de acuerdo con el nivel educacional y de la obra social. ¿Qué conclusión sacaron de acuerdo con estos niveles?

Dra. Costa: Las pacientes que tenían mayor disfunción sexual fueron las universitarias. Nosotros medimos las primarias, las secundarias, las que hicieron un terciario y las universitarias. Las que tenían mayor rango de disfunción, si bien todas estaban en rango, eran las universitarias y las pacientes que tenían obras sociales.

Dr. Billinghurst: Entonces a mayor nivel social, mayor disfunción.

Dr. Dávalos Michel: En concordancia con el Dr. Billinghurst le iba a preguntar a la Dra. si era un nivel socioeconómico todo uniforme o sociocultural mejor dicho. Pero la pregunta ya está contestada. Yo también pensaba lo mismo, que a mayor nivel sociocultural probablemente sería más la disfunción sexual y que las pacientes que, por ahí son más sencillas, se conforman con menos. Muy buena su presentación, muy importante. Creo que debemos tener siempre en cuenta este tema y ayudar a las pacientes para que en menos de diez años vuelvan a ser sexualmente como eran antes.

Dr. Cassab: Adhiero a las felicitaciones por el trabajo, porque es un tema que generalmente no tocamos, ni tampoco lo charlamos a veces en el consultorio. En la vorágine de atender y darle prioridad a la enfermedad, nos olvidamos de todos estos ítems que son muy importantes para continuar la vida. A mí me llamó la atención, creo que a todos, lo mismo que dijo el Dr. Billinghurst sobre las pacientes mastectomizadas y el tratamiento conservador, incluso creo que las reconstruidas. Porque a veces uno piensa que una paciente que se va a reconstruir le da más importancia a su cuerpo y quizás una paciente mastectomizada va a tener más pudor o

va a tener más limitación a la hora de la sexualidad y parecería que no lo vieron así. Pero bueno, esos fueron los resultados que ustedes obtuvieron. Quería preguntarte si hubo comparación en la sexualidad antes del tratamiento. Si indagaron cómo eran ellas sexualmente antes de conocer su diagnóstico, para compararlo en el postratamiento, porque quizás estamos preguntando cómo es su sexualidad, cómo repercutió el cáncer de mama en su sexualidad, pero tal vez eran pacientes que no tenían mucho interés sexual previo a la enfermedad y tampoco lo iban a tener después.

Dra. Costa: Gracias Dr. por su aporte y muy interesante lo que me está preguntando, pero no fue el objetivo del trabajo comparar cómo era la conducta sexual de la paciente antes y después del tratamiento. Estaría bueno a futuro enfocar un trabajo y encaminarlo también desde ese punto de vista.

Dr. Uriburu: Con respecto a lo que observaban los Dres. Billinghurst, Dávalos Michel y Cassab, sobre las pacientes reconstruidas y mastectomizadas, me llamó también la atención, pero me pareció que no era significativa esa diferencia. Ambos grupos estaban por debajo del límite de corte, creo que alrededor del 18%, o sea que estaban bajos los dos y no fue significativo, así que creo que no era como para sacar una conclusión.

Dr. Montesinos: Me sumo a las felicitaciones por el excelente trabajo presentado. Es un tema que se trata en Estados Unidos y no afecta solamente al cáncer de mama sino a muchos otros tipos de operaciones, principalmente oncológicas, por ejemplo a personas que quedan con colostomía. De todas maneras iba a preguntar lo mismo que el Dr. Cassab, sobre si tenían deseo de tener sexo antes y si tienen pareja actual, que también es otro tema. Por otra parte siempre todas prefieren que sea el médico el que inicie la pregunta y no ser ella la que tenga que preguntar, más o menos buscando una vuelta como diciendo, es como que haya problemas sexuales después de la cirugía, si usted fuera su caso, nosotros contamos con un departamento que pueda atenderla. Ese es el punto, hay que contar con quién se haga cargo del problema, porque destapar la olla que después uno no puede tapar, también es un problema, hay que tener un equipo de gente que se pueda ocupar de esa temática después que uno lo induzca a descubrir el problema. Porque si se descubre el problema y Ud. no le da la solución, le está metiendo el dedo en la llaga. Era eso nada más, muchas gracias.

Dra. Costa: Con respecto a la pregunta si tenían pareja o no, nosotros no quisimos poner el estado civil y tampoco preguntar si tenían pareja porque ya el cuestionario involucra dos preguntas en torno a su pareja. Por lo tanto no se consultó en nuestra encuesta para la obtención de estos datos.

Dr. Uriburu: Muchas gracias Dra. Con respecto a eso que dijo el Dr. Montesinos recién, lo mencionó al pasar y cada vez nos lo planteamos más, aunque es más común en los Estados Unidos en esos consultorios de "survivorship" como les comentaba antes o como dice el Dr. Montesinos, es destapar la olla pero darle la solución. Explicarle a la paciente no solo esto, como decíamos, los efectos adversos de los tratamientos, como solucionarlos, como solucionar la parte cosmética, el aspecto estético, la peluca, los pañuelos, el maquillaje y ni hablar de la preservación de la fertilidad, asesoramiento genético, anticoncepción, estas últimas más que importantes tal vez si las hablamos. Obviamente hay que ofrecerles soluciones y eventualmente pensar en hacer un consultorio para este consejo.

Dra. Magirena: Buenas noches, yo no pertenezco a la Sociedad, soy la sexóloga que ha colaborado con la Dra. Costa y la Dra. Maltagiatti. Primero les quiero agradecer que pongan este tema dentro de lo que es una Sociedad de Mastología y se empiece a hablar de esto. Escuchaba recién a los Dres. que decían esto de "poner el dedo en la llaga". Yo que estoy "del otro lado del mostrador" les comento que las mujeres suelen decir, cuando consultan a un ginecólogo general, en este caso mío en particular, que trabajo en disfunciones sexuales,

esto de "¿cómo le voy a preguntar al oncólogo?" o "¿cómo le voy a preguntar al cirujano?", no le puede decir esto que me está pasando porque él se ocupa de otras cosas más importantes. Me parece que tenemos que empezar a abrir el espacio de la consulta, tratar de acompañar a la mujer en el proceso. El impacto que tiene cualquier tratamiento quirúrgico, como decía el Dr. Montesinos recién, no solamente en la mama sino una histerectomía, o cualquier otro tipo de intervención quirúrgica, el impacto que le produce en la esfera sexual a la mujer es muy fuerte y cuando ustedes preguntaban qué pasaba antes y después es cierto, una mujer que viene teniendo una dificultad en su vida sexual se va a ver empeorado y agravado por el hecho de la intervención quirúrgica. Me parece bien incluir la pregunta dentro de lo que es la evaluación del seguimiento postoperatorio en los tratamientos de cáncer de mama y encargarse especialmente, aprovecho que están todos los mastólogos aquí presentes, a prestarle atención al tema de la sequedad vaginal en la mujer después de los tratamientos hormonales y en aquellas postmenopáusicas, porque si bien muchas se resisten al tratamiento con estrógenos locales hay otros recursos que podemos emplear, que le mejoran la calidad de vida y, como siempre digo, tener una mujer feliz y contenta con una vida sexual activa va a mejorar mucho más el seguimiento de su patología oncológica. Nada más que agradecerles el espacio y celebrar que podamos tener estos momentos de intercambio y de interdisciplina.

Dr. Uriburu: Muchas gracias Dra. Esto último que acaba de mencionar es una de las pocas cosas que sí mencionan las pacientes, el reclamo por la sequedad y el tratamiento, así que de lo poco que se ha tocado esto, sí lo mencionan y lo reclaman. Así que una vez más Dra. Costa y colaboradores felicitaciones por el trabajo, creo que estamos de acuerdo que todo esto ayuda a mejorar la calidad de vida nuestras pacientes y no tenemos que perderlo de vista.

Sesión científica

Factores Predictivos de Compromiso Axilar en ocasión de Ganglio Centinela Positivo en Cáncer de Mama Temprano

*Sabina Santini[1], Miriam Barrios[2], Collard Antonella[3], Andrés Del Castillo[4], María Soledad Del Castillo[*4], Karina Giana[*3], Benjamín Gorostiaga[**4], Eduardo Pierotti[5], Valeria Valencia[6], Néstor Garello, Gladys Martellotto[7], René Del Castillo[8]*

1. Médica tocoginecóloga del Área de Patología Mamaria, Policlínico Regional Juan D. Peron, Villa Mercedes San Luis. Rotante en Instituto Modelo de Ginecología Obstetricia (IMGO) años 2014-2017.
2. Médica tocoginecóloga, Maternidad Privada de La Rioja.
3. *, ** Médica Patóloga, Laboratorio Privado de Anatomía Patológica Dra. Martellotto Gladys.
4. * Médicos tocoginecólogos Mastólogos acreditados por la Soc. Argentina de Matología, Inst. Modelo de Ginecología Obstetricia (IMGO).
5. Médico tocoginecólogo, Instituto Modelo de Ginecología Obstetricia (IMGO).
6. Profesora de Lengua Inglesa, British Council Arg.
7. Ginecólogo Mastólogo, Ex profesor Adjunto de la II Cátedra de Ginecología, FCM, UNC. Ex presidente FLASOG. Director de Inst. Imgo y director de la Unidad de mama IMGO.
8. Jefa de Anatomía Patológica, Lab. Privado de Anatomía Patológica Dra. Martellotto Gladys, Ex profesora Titular Cátedra de Anatomía Patológica del HNC, UNC, actual integrante del equipo IMGO.
9. Cirujano Génito Mamario, Doctor en Medicina., Ex Titular Plenario Cátedra de Ginecología II de la Maternidad Nacional, FCM, UNC., Profesor Emérito, UNC, director fundador del Inst. Modelo de Ginecología Obstetricia (IMGO), director de la Unidad de Mama IMGO. Maestro Ilustre en Mastología por la Soc. Argentina de Mastología

Responsable de la correspondencia: Santini Sabina Paola, Dir: Av Peron 776, Villa Mercedes (S.L.) CP: 5730, TE: (02657) 410300, cel: (0351) 152056568, e-mail: sabisantini@gmail.com.

Resumen

Introducción

Se ha demostrado en diversos protocolos que, en gran proporción de casos con cáncer de mama en estadíos tempranos y ganglio centinela positivo, no se observa enfermedad metastásica en ganglios linfáticos no centinelas (GnC). A raíz de esto es que se han descripto diferentes factores predictores de metástasis axilar. Esto nos motivó a realizar el presente trabajo.

Objetivo

Analizar diferentes factores anatomopatológicos y su influencia en el compromiso metastásico de los ganglios no centinela.

Material y método

Se estudiaron casos de cáncer de mama estadíos tempranos (T1-T2) con ganglio centinela positivo y seguidas de vaciamiento axilar, operadas en IMGO entre febrero del año 2000 y diciembre de 2012. De la muestra total se identificaron dos grupos: GnC negativos y GnC positivos. Analizamos diferentes variables anatomopatológicas vincula-

das a cada grupo y calculamos su grado de significancia. Finalmente, analizamos estas variables en una tabla de análisis multivariado.

Resultados

De una muestra de 205 casos (20,8% del total de ganglios estudiados en ese período de tiempo), el 48.3% (n=99) presentaba metástasis solo en el GC. De todas las características anatomopatológicas de mal pronóstico analizadas encontramos que el tamaño tumoral 2, el subtipo lobulillar y la invasión linfovascular tuvieron correlación significativa con la cantidad de GnC comprometidos. En el análisis multivariado encontramos tres factores predictivos, la invasión linfovascular, el tamaño de la metástasis en el ganglio centinela y el número de ganglios centinelas comprometidos.

Conclusiones

Los factores independientes de compromiso de ganglios no centinela (GnC) en nuestra serie fueron: la invasión linfovascular, el tamaño de la metástasis en el ganglio centinela y el número de ganglios centinelas comprometidos.

Palabras Clave

cáncer de mama, ganglio centinela.

Abstract

Introduction

It has been shown in various protocols that pathologically negative non-sentinel lymph node (NSN) disease, is observed in the rest of the armpit in a large proportion of cases with early stage breast carcinoma and positive sentinel node. As a result of this, different pathological predictors of axillary metastasis have been described. This motivated us to carry out the present work.

Objetive

To analyze different pathological factors and their influence on the metastatic involvement of non-sentinel nodes.

Material and method

Early stage breast cancer cases (T1-T2) with positive sentinel node and axillary emptying, operated on in IMGO between February 2000 and December 2012, were studied. Two groups were identified from the total sample: negative GnC and positive GnC, and analyzed different pathological variables associated with metastatic non-sentinel nodes, calculating their significance. Finally, we analyze these variables in a multivariate analysis table.

Results

From a sample of 205 cases (20.8% of the total lymph nodes studied), 48.3% (n = 99) had metastasis only in the SN. Of all the anatomopathological characteristics analyzed, we found that tumor size two, lobular subtype, and lymphovascular invasion had a significant correlation with the amount of compromised non-sentinel node (NSN). In the multivariate analysis, we found three predictive factors: lymphovascular invasion, the size of the metastasis in the sentinel node and the number of positive sentinel nodes.

Conclusions

The independent factors of non-sentinel node involvement (NSN) in our series are: lymphovascular invasion, the size of the sentinel node metastasis, and the number of sentinel nodes involved.

Key words

breast cancer, sentinel node.

Introducción

En el manejo de cáncer de mama temprano, hace años existe consenso para omitir el vaciamiento axilar en casos donde el ganglio centinela es negativo, con una menor tasa de morbilidad a corto y largo plazo, y eso se traslada a una mejor calidad de vida (QoL).[1,2]

En situaciones donde el ganglio centinela es positivo, el tratamiento difiere según el caso. La validación de que la metástasis axilar se limita al GC en el 60-70% de los pacientes en general, y en el 90% para los casos con micrometastasis / células tumorales aisladas (CTA), planteó la posibilidad de disección axilar selectiva.[3] Esto quedó plasmado en el protocolo Z0011, del American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG), donde se demostró en pacientes con enfermedad limitada al GC, tratadas con cirugías conservadoras mamarias, irradiación total de la mama y tratamiento adyuvante sistémico, pueden prescindir del vaciamiento axilar completo sin comprometer el control loco-regional y la sobrevida. Esta lógica se repitió en diversas publicaciones institucionales[4-8], en donde gran proporción de pacientes con cáncer de mama en estadío temprano no presentaron enfermedad en los ganglios linfáticos no centinelas (GnC).

A raíz de este pobre impacto axilar, a pesar de contar con el ganglio centinela metastásico, es que se han propuesto, por diferentes autores[9-13], factores que pueden predecir el estado de los GnC, y hasta se han elaborado nomogramas que ayudan a definir el tratamiento adecuado para cada paciente. Otros factores, como la edad y el estado de los receptores hormonales, han sido desestimados como factores de predicción independientes.[14] Esto nos motivó a realizar el presente trabajo.

Objetivo

Nuestro objetivo principal fue identificar y analizar los factores anatomopatológicos que predicen mayor riesgo de compromiso en los GnC, en pacientes con ganglio centinela positivo seguidas de linfadenectomía axilar, operadas en el Instituto Modelo de Ginecología y Obstetricia (IMGO) de la ciudad de Córdoba entre febrero del año 2000 a diciembre de 2012.

Material y método

Para la realización del presente trabajo se recabó información de la base de datos del Laboratorio Privado de Anatomía Patológica Dra. Gladys Martellotto, estudiándose las pacientes operadas en el Instituto Modelo de Ginecología y Obstetricia de la ciudad de Córdoba (en adelante IMGO), entre el período comprendido entre el 1 febrero del año 2000 y el 31 de diciembre de 2012.

Criterios de inclusión: pacientes con diagnóstico de cáncer de mama invasor en estadío inicial con axila clínicamente negativa (T1-2) y ganglio centinela positivo mediante estudio intraoperatorio del mismo, seguidas de vaciamiento axilar en todos los casos.

Las variables estudiadas fueron:

• Edad;

• tamaño del tumor: en mm., clasificado de acuerdo al TNM 8° edición;

• multicentricidad como la presencia de 2 o más focos tumorales en distintos cuadrantes de la misma mama o a más de 5 centímetros del foco primario;

• multifocalidad como la presencia de 2 o más focos tumorales en un mismo cuadrante y a menos de 5 centímetros del foco primario;

• tipo histológico;

• grado de diferenciación histológica (GH);

• grado nuclear (GN);

• invasión linfovascular (ILV);

• cantidad de GC detectado en axila;

• número de GC metastásicos;

• tamaño de la metástasis en el GC: células tumorales aisladas (CTA): hasta 200 células o menos de 0,2 mm; micrometástasis: foco de células metastásicas de 0,2 mm a 2mm, o mayor a 200 células; macrometástasis: metástasis ganglionar mayor a 2mm; y metástasis masiva a cuando hay ruptura de la cortical e infiltración de la grasa periférica;

• cantidad de ganglios totales obtenidos de los vaciamientos axilares;

• ganglios no centinelas comprometidos;

• total de ganglios comprometidos, incluyendo el GC.

Diseño, tipo y nivel de investigación:
El presente trabajo es de característica descriptiva, observacional, de corte transversal y retrospectivo. El análisis descriptivo se realizó mediante promedios y porcentajes, y para el análisis estadístico se utilizaron pruebas estadísticas relacionando variables a través del Programa de Análisis Estadístico Infostat versión 2019.

Se confeccionaron tablas personalizadas Test de Chi-Cuadrado que nos permitió contrastar la hipótesis de que las variables categóricas son independientes, indicando si hay o no relación entre dichas variables. Se consideró un nivel de significación $\alpha=0.05$ para poder evaluar con el valor p que el programa estadístico refleja.

Para analizar el nivel de compromiso axilar de acuerdo al tamaño de la metástasis, se utilizó la prueba Chi cuadrado (Daniel y Cross, 2013). Este análisis fue realizado con el programa GeoGebra v.6.0.579 (2020).

Para la realización del análisis multivariado se trabajó con el programa InfoStat (Di Rienzo y col. 2020), con un intervalo de confianza (IC) de 95% para los Odds Ratio (OR).

Resultados

De un total de 986 pacientes en las que se realizó la técnica de GC en el Instituto IMGO, durante un periodo de 12 años, se identificó una muestra de 205 casos (20,8%) con ganglio centinela positivo que cumplían con todos nuestros criterios de inclusión, 79,2% (n=781) fueron GC negativo, y por tanto quedaron excluidas de este estudio.

El promedio de ganglios centinelas axilares resecados fue de 1.4 (rango: de 1 a 3). De éstos, se identificó una tasa de falsos negativos (FN) del 7,4% (n=58), de los cuales el 22,4% correspondió a CTA, el 57% a micrometástasis y el 20,6% macrometástasis en la biopsia diferida. En relación al tipo histológico de los FN en el 15,5% de los casos fue lobulillar; y, para un valor de corte de 1,5 cm., el 44,8% tenía un ganglio centinela mayor a esta medida. La tasa de falsos positivos (FP) fue del 6,3% (n=13); y solo en un caso se hallaron células gigantes.

El promedio de ganglios removidos en las linfadenectomías axilares fue de 17.2 (rango: de 7 a 43). De todos ellos, el 51,7% (n=106) presentó al menos una metástasis en el resto de la axila (GnC+), y el 48,3% res-

tante (n=99) resultó estar libre de metástasis en ganglios no centinela (GnC -). Este último grupo, se lo comparó con la categoría siguiente que presentó un solo ganglio no centinela metastásico, representada por el 21% de la muestra (n=44), siendo esta diferencia significativa *(p=0,0015).*

Para graficar mejor nuestros resultados, analizamos las variables de acuerdo al compromiso metastásico o no de los ganglios no centinelas, diseñando así dos subgrupos: ganglios no centinela negativos (GnC -) y ganglios no centinelas positivos (GnC +), tal como se ilustra en la Tabla I.

Tabla 1: analisis de variables según subgrupo: GnC- O GnC+

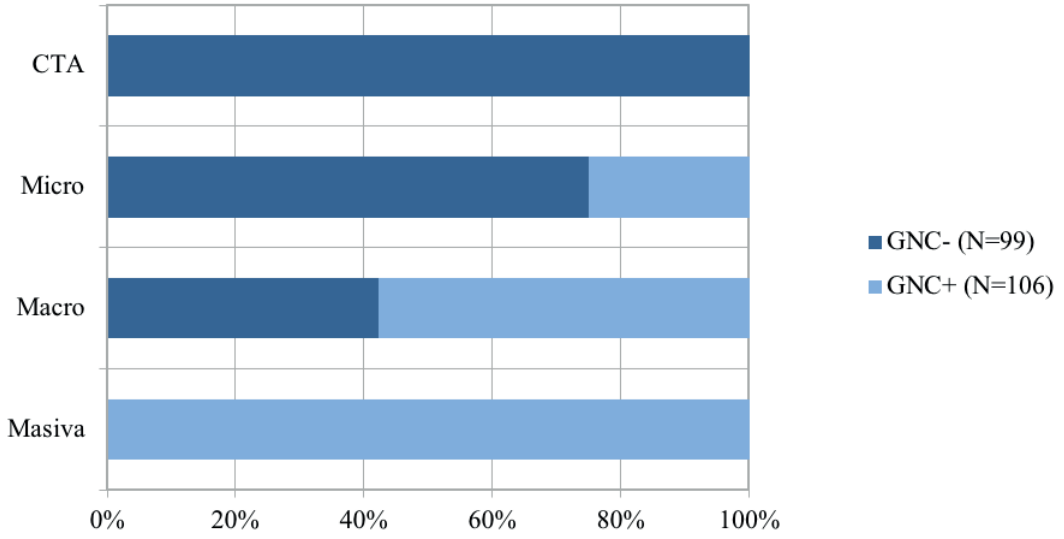
Determinantes	Categorías	GnC- (n=99)	%	GnC+ (n=106)	%
Edad	<= 50	48	48.5	54	51
	51-74	47	47.5	48	45
	>= 75	4	4	4	3.8
Tamaño tumoral	1a	9	9	4	3.8
	1b	3	3	3	2.8
	1c	47	47.5	35	33
	2	40	40.4	64	60.4
Tipo histológico	Ductal	67	67.7	85	80.2
	Ductal y Lobulillar	17	17.2	5	4.7
	Lobulillar	5	5	12	11.3
	Otros	10	10	4	3.8
Gh	1	18	18.2	20	18.8
	2	71	71.7	69	65.1
	3	10	10.1	17	16
Gn	1	21	21.2	17	16
	2	52	52.5	56	53
	3	26	26.2	33	31
Multicentrico		5	5	9	8.5
Multifocal		8	8	12	11.3
Ilv	Presente	20	20.2	45	42.5
	Ausente	79	79.8	61	57.5
Cantidad de gc +	1	90	90.9	88	83
	2	8	8	16	15
	3	1	1	2	2

GC: ganglio centinela, GNC: ganglio no centinela, GH: grado histológico, GN: grado nuclear, ILV: invasión linfovascular.

Al analizar el estado del resto de la axila según el tamaño de la metástasis en el GC, encontramos que el 42,24%(n=68) de las macrometástasis, el 75% (n=27) de las micrometástasis y el 100% (n=4) de las células tumorales aisladas (CTA) presentaron como único ganglio positivo al centinela, siendo la diferencia entre estas variables significativa p=0.0002. También tuvimos en cuenta los casos de metásta-

sis masiva, entendiéndose como tal a la invasión extracapsular, y en estos casos el resto de la axila presentó metástasis en el 100% de los casos (n=4) (Gráfico 1.)

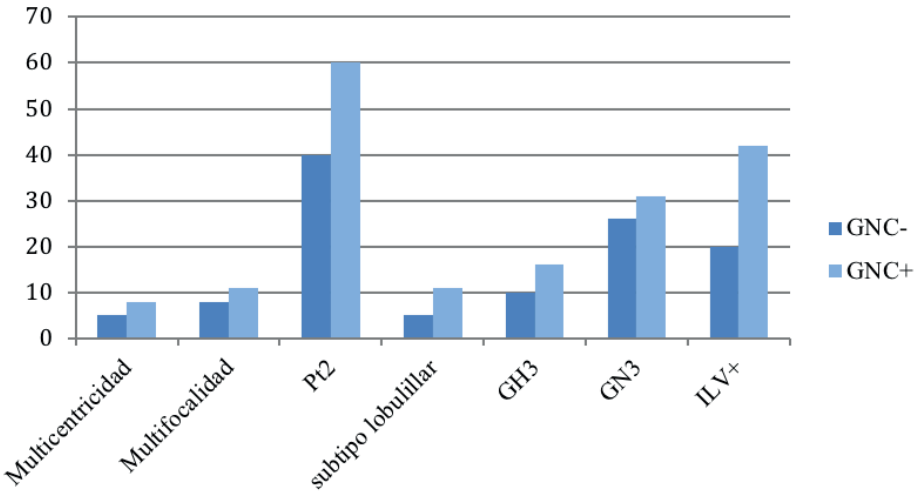
Gráfico 1. Compromiso axilar para cada subgrupo (GnC+/GnC-) según tamaño de la metástasis.



CTA: células tumorales aisladas, MICRO: micrometástasis, MACRO: macrometástasis, MASIVA: metástasis masiva.

Luego analizamos, en cada subgrupo, las siguientes variables histológicas de mal pronóstico: multicentricidad, multifocalidad, pT2, subtipo histológico lobulillar, pobremente diferenciado (GH: 3), Grado Nuclear alto (GN: 3) e Invasión linfovascular presente (ILV +), encontramos porcentajes de presentación y significación que se graficaron en la gráfico 2 y Tabla II, con diferencias significativas en el tamaño tumoral pT2, subtipo lobulillar e ILV+.

Gráfico 2. Diferencia de presentación de variables de mal pronóstico para los subgrupos: GnC – Y GnC+.



pT2: tamaño tumoral 2 por anatomía patológica, GH3: grado histológico: 3, GN3: grado nuclear 3, ILV+: presencia de invasión linfovascular. GnC: ganglios no centinelas.

Tabla 2: Variables potencialmente determinantes en el nivel de compromiso axilar.

Variable	GNC-(n=99)	GNC+(n=106)	p
Multicentricidad	5 (5,1%)	9 (8,5%)	0,1685
Multifocalidad	8 (8,1%)	12 (11,3%)	0,2206
pT2	40 (40,4%)	64 (60,4%)	0,0023*
SUBTIPO LOBULILLAR	5 (5,1%)	12 (11,3%)	0,0548*
GH3	10 (10,1%)	17 (16,0%)	0,1065
GN3	26 (26,3%)	33 (31,1%)	0,2245
ILV +	20 (20,2%)	45 (42,5%)	0,0004*

pT2: tamaño tumoral 2 por anatomía patológica, GH3: grado histológico: 3, GN3: grado nuclear 3, ILV+: presencia de invasión linfovascular. GNC: ganglios no centinelas.

Análisis Multivariado

Se combinaron nueve variables clínico histológicas: edad, tamaño tumoral (en mm), multicentricidad (Si/No), multifocalidad (Si/No), GH (1 a 3), GN (1 a 3), ILV (Si/No), tamaño de la metástasis en escala ordinal (1: masiva, 2: macro, 3: micro y 4: CTA) y número de ganglios centinelas metastásicos (1, 2 ó 3); y se analizaron mediante regresión logística (Tabla III).

Como se puede observar, las únicas variables que demostraron, en forma significativa, ser factores independientes para riesgo metástasis en el resto de la axila, fueron: el tamaño de la metástasis a nivel del GC positivo (p=0,0001), la presencia de invasión linfovascular (ILV+) (p=0,01) y el número de ganglios centinelas comprometidos (p= 0,01). Analizando el riesgo de encontrar metástasis en ganglios no centinela, encontramos que éste aumentó 8 veces al aumentar el de tamaño de la metástasis, 4 veces al aumentar el número de GC metastásico y 3 veces en relación a la presencia de ILV.

Tabla 3: Análisis Multivariado.

Parámetros del modelo	Estimador	Error estándar	O. R.	LI IC 95%	LS IC 95%	Wald Chi^2	p-valor
Término independiente	-9,57	2,24	7,00E-05	8,60E-07	0,01	18,18	<0,0001
Edad	3,00E-03	0,02	1	0,97	1,03	0,04	0,84
Tamaño tumoral (mm)	0,02	0,01	1,02	0,99	1,05	2,34	0,13
Multicentralidad	0,05	0,66	1,05	0,29	3,83	5,00E-03	0,94
Multifocalidad	0,27	0,6	1,31	0,4	4,28	0,2	0,65
GH	0,26	0,36	1,29	0,64	2,6	0,51	0,47
GN	0,3	0,29	1,36	0,77	2,4	1,1	0,29
ILV	1,12	0,41	**3,05**	1,37	6,8	7,43	**0,01***
Lobulillar	-0,53	0,6	0,59	0,18	1,92	0,77	0,38
Tamaño de la metástasis	2,11	0,52	**8,29**	3,02	22,76	16,82	**<0,0001***
Número de GC +	1,41	0,53	**4,08**	1,45	11,47	7,1	**0,01***

*GC: ganglio centinela, GH: grado histológico, GN: grado nuclear, ILV: invasión linfovascular. *Significativo.*

Discusión

En los últimos años, los cambios conceptuales introducidos por ensayos clínicos y estudios observacionales han producido una gran disparidad de criterios respecto a la actitud terapéutica frente al diagnóstico de ganglio centinela metastásico; a raíz de esto es que se desprende un arduo interés en el estudio de sus implicancias en diferentes contextos.

En nuestro trabajo, encontramos que el promedio de GC resecados por cirugía fue de 1.4 (rango: 1 a 3), similar a valores publicados en series nacionales como Loza en 2004 cuyo promedio de GC removidos fue de 1,22 (DS±0,65)[15] y Gómez Balangione en 2017 1,1[16], pero inferior al publicado por el metaanálisis de Kim, cuyo número promedio fue de 1,92 (1,0 a 4,1), y en Z 0011 donde en promedio se resecaron 2 ganglios centinelas.[7,8]

El estado de los ganglios axilares es un importante factor para el manejo de las pacientes con cáncer de mama primario. Si bien, el estado del ganglio centinela es estándar para el tratamiento, como ya hemos mencionado, el vaciamiento axilar sistemático en situación de GC positivo, fue cuestionado en la última década para el subgrupo de pacientes con ganglios no centinelas no metastásicos.[6]

Dos grandes publicaciones, NSABP B-32 (17) y Veronesi y col.[18] demostraron que en aquellos casos con GC negativo, las tasas de recurrencia axilar fueron del 0.7% y 0.8%, y las tasas de supervivencia general de 90.3% y 93.5%, lo que sugiere que incluso con una tasa de falsos negativos de hasta 10%, las consecuencias de un ganglio centinela positivo y no removido, es poco probable que influya en la supervivencia. Esto apoya a la hipótesis de que los ganglios axilares no centinelas no detectados tendrían poco o ningún impacto clínico.

En nuestra serie encontramos que aproximadamente la mitad de los casos presentaron solo el GC positivo, siendo significativamente superior a la categoría siguiente (p=0,0015), donde el 21% (n=44) de las pacientes presentó un solo ganglio no centinela positivo. Cifras similares a las halladas en series internacionales como por ejemplo en el protocolo Z0011, donde el 55% de los casos tenían ganglios no centinelas negativos, y en el protocolo AMAROS solo el 33% de los casos presentaba ganglios no centinelas positivos[6,7]; y series nacionales, donde el 56%, según lo publicado por el Hospital Universitario Austral[12], y el 61% para el Hospital Británico[13], presentaban ganglios no centinelas libres de metástasis.

Diversas publicaciones han tratado de definir factores que puedan predecir el estado de los ganglios no centinelas. Para ello, se han desarrollado varios nomogramas con poder predictivo y aplicación clínica, siendo los más validados el del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC), MD Anderson Cancer Center (MDA), Mayo Clinics (mayo), Tenon Hospital (Tenon), Cambridge Cancer Research, Stanford Cancer Center y Helsinki University Central Hospital[19-22] El nomograma de MDA se ha actualizado (MDA2)[23] incluyendo el tamaño de la metástasis en el GC. Si bien en este trabajo no buscamos validar ningún nomograma, tuvimos en cuenta los factores predictivos de mayor importancia para su realización.

El tamaño de la metástasis en el GC es un predictor independiente para el resto de la axila. Nuestra proporción de pacientes con ganglios no centinelas comprometidos en ocasión de micrometástasis en el GC fue del 25% (n=9), superior a la observada por Viale y col. (15,6%)[24], pero significativamente menor en relación con la proporción de macrometástasis, donde el 57,76% (n=68) presentaba metástasis en GnC.

Las variables identificadas como de mal pronóstico, como el tamaño tumoral dos y presencia de invasión linfovascular, tuvieron la misma relación directa con el compromiso axilar halladas en el trabajo de Weiser y col.[25] Encontramos que un tamaño de tumor primario mayor de 2cm se correlacionó con un mayor riesgo de metástasis en ganglios no centinela, lo cual está en línea con la experiencia de distintas publicaciones.[10,24,25,26] Cabe destacar que estas dos variables han sido identificadas como factores predictivos independientes por la bibliografía antes mencionada.

La multicentricidad y multifocalidad se presentaron como variables no significativas al momento de evaluar su relación con la cantidad de ganglios axilares comprometidos, algo que no coincide con la estadística internacional[27,28], posiblemente esto se deba a que, en nuestra muestra, fueron pocos los casos con estas variables presentes.

Se ha demostrado que la pérdida de e- cadherina en el espacio extracelular, y las diferentes expresiones genéticas entre el carcinoma ductal y lobular, se asocian con una respuesta inmune, invasión celular y células de adhesión, que podrían explicar un mayor compromiso de ganglios axilares para el subtipo lobular.[29] Adachi et al.[11] demostraron en su estudio, donde se incluyó a 3771 pacientes, 31 de ellos (18%) eran subtipo lobular, presentando más ganglios no centinelas comprometidos en relación al ductal (21%), determinando a esta variable como un importante factor predictivo de metástasis

para el resto de la axila, por lo que se sugiere mayor consideración al momento de obviar la linfadenectomía para el subgrupo de pacientes con esta estirpe celular. En concordancia a lo antes dicho, en nuestra serie, se obtuvieron datos significativos en relación al compromiso axilar para este subtipo histológico, aunque no se reflejó como factor predictivo de riesgo independiente en el análisis multivariado.

Se encuentra descripto en la bibliografía, que el subtipo molecular que sobre expresa el HER2 presenta más carga tumoral en axila que otros subtipos.[14,30] Sin embargo, varios autores han evaluado la relación de los marcadores biológicos con el compromiso de ganglios no centinelas sin encontrar significancia estadística en los análisis multivariados.[24,31] Desafortunadamente, no fue posible analizar el impacto de los subtipos intrínsecos de cáncer de mama sobre los ganglios axilares en el presente trabajo, posiblemente esto será fruto de futuros proyectos.

En el análisis multivariado identificamos tres factores predictivos de compromiso de ganglios no centinelas, estos fueron: la invasión linfovascular en el tumor primario, el tamaño de la metástasis en el GC y el número de ganglios centinelas positivos.

Los siguientes autores encuentran variables similares a las presentadas en nuestra serie, según lo publicado por Viale et al[9] las variables de riesgo independiente fueron tamaño de la metástasis en el ganglio centinela, ILV y más de un GC comprometido; para Cserni et al.[32], estas fueron: tamaño tumoral, tamaño de la metástasis, número de centinelas estudiados, porcentaje de centinelas positivos y presencia de compromiso extracapsular. A nivel nacional, un trabajo publicado en 2012 de Isetta et al. se identificaron las mismas tres variables que en el presente trabajo: invasión linfovascular, tamaño de la metástasis en el GC y número de ganglios centinelas comprometidos; y otro publicado en 2011 por Beccar et al. describe como único factor de riesgo independiente al tamaño de la metástasis ganglionar.[12,13]

CONCLUSIÓN

En nuestra serie identificamos como factores de riesgo para mayor compromiso axilar al tamaño de la metástasis en el GC, tamaño tumoral, subtipo lobulillar y la presencia de ILV, en el análisis univariado.

Los factores independientes de compromiso de ganglios no centinela (GnC) en nuestra serie son: la presencia de ILV, el tamaño de la metástasis en el ganglio centinela y el número de ganglios centinelas comprometidos. Siendo el factor de predicción más importante encontrado el tamaño de la metástasis en el ganglio centinela.

Referencias

1. Mansel R., Fallowfield L., Ell P. J., "Randomized Multicenter Trial of Sentinel Node Biopsy Versus Standard Axillary Treatment in Operable Breast Cancer: The ALMANAC Trial" JNCI ,2006, vol 98, N° 9, pgs. 599–609.

2. Sávolt, Á. et al. "Eight-year follow up result of the OTOASOR trial: The Optimal Treatment Of the Axilla – Surgery Or Radiotherapy after positive sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cáncer." European Journal of Surgical Oncology, Vol. 43, Issue 4, 672 - 679

3. G. Cserni, D. Gregori, A. Ponti, et al. "Meta-analysis of non-sentinel node metastases associated with micrometastatic sentinel nodes in breast cáncer." Br J Surg, 91. 2004, pp. 1245-1252

4. Siegel BM, Mayzel KA, Love SM., et al. "Level I and II axillary dissection in the treatment of early-stage breast cancer. An analysis of 259 consecutive patients". JAMA. 1990. 125: 1144 - 1147.

5. Fisher BJ, Perera FE, Cooke AL, Opeitum A, Stitt L. "Long-term follow-up of axillary node-positive breast cancer patients receiving adjuvant tamoxifen alone: patterns of recurrence." Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1998 Aug 1;42(1):117-23.

6. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. "Axillary Dissection vs No Axillary Dissection in Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: A Randomized Clinical Trial." JAMA; 2011. 305(6):569–575.

7. Giuliano A, Kelly K. "10 year survival results of acosog Z0011: A randomized trial of axillary node dissection in women with clinical T1-2 N0 M0 breast cancer who have a positive sentinel node." J Clin Oncol; 2016. 34 (suppl) abst 1007.

8. Kim T, Giuliano AE, Lyman GH, et al. "Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a metaanalysis." Cancer; 2006. 106 (1): 4-16.

9. Viale G, Maiorano E, et al. "Predicting the risk for additional axillary metastases in patients with breast carcinoma and positive sentinel lymph node biopsy." Ann Surg Oncol.; 2005. 241:319-325.

10. Rahusen FD, Torrenga H, van Diest PJ, et al. "Predictive factors for metastatic involvement of nonsentinel nodes in patients with breast cancer." JAMA.2001. 136:1059–1063.

11. Adachi Y, et al. "Comparison of sentinel lymph node biopsy between invasive lobular carcinoma and invasive ductal carcinoma." Breast Cancer Res Treat. 2018; 25 (5):560-565. ◄◄

12. Beccar Varela E., L. McLean I., McLean L.H., et al. "Ganglio centinela positivo en pacientes con cáncer de mama: análisis de factores de riesgo para resultados positivos en el resto de la axila experiencia del centro mamario del Hospital Universitario Austral" Rev. Argent Mastol 2011; 30(108): 349-358. ◄◄◄

13. Isetta, J. A. M; Bernabó, O.; et al "Factores de predicción del compromiso ganglionar axilar no centinela en casos de ganglio centinela positivo". Rev. Argent Mastol 2012; 31(113): 403-413. ◄◄◄

14. Mamtani, Anita et al. "Age and Receptor Status Do Not Indicate the Need for Axillary Dissection in Patients with Sentinel Lymph Node Metastases." Ann surg oncol. vol. 23,11 (2016): 3481-3486. ◄◄

15. Loza J, Coló F, Galich M et al. "Biopsia del ganglio centinela negativo sin linfadenectomía axilar posterior en pacientes con cáncer de mama. Estudio observacional prospectivo." Rev Argent Mastol 2004; 23: 26-36. ◄

16. Roqué P., Contos M., Gómez Balangione F., et al. "Reporte de nuestra experiencia en la identificación del ganglio centinela en cáncer de mama: comparación entre la técnica de azul patente y la técnica combinada (azul patente + tecnecio 99)." Rev Argent Mastol; 2017, 36: 32-38. ◄

17. D.N. Krag, S.J. Anderson, J.P. Costantino, et al. "Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial." Lancet, 11 (10) (2010 Oct), pp. 927-933

18. U. Veronesi, G. Viale, V. Galimberti, et al. "Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: ten-year results of a randomised controlled study." Ann Surg, 251. 2010, pp. 595-600 ◄

19. Hwang RF, Krishnamurthy S, Hunt KK, et al. "Clinicopathologic factors predicting involvement of non-sentinel axillary nodes in women with breast cancer." Ann Surg Oncol. 2003; 10:248–54. ◄

20. Van Zee KJ, Manasseh D-ME, Bevilacqua JLB, et al. "A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy." Ann Surg Oncol. 2003; 10:1140–51. ◄

21. Degnim AC, Reynolds C, Pantvaidya G, et al. "Non-sentinel node metastasis in breast cancer patients: assessment of an existing and a new predictive nomogram." Am J Surg. 2005; 190:543–50. ◄

22. Meretoja TJ, Leidenius MHK, Heikkilä PS, et al. "International multicenter tool to predict the risk of non-sentinel node metastases in breast cancer." J Natl Cancer Inst. 2012; 104:1888–96. ◄

23. Mittendorf EA, Hunt KK, Boughey JC, et al. "Incorporation of sentinel lymph node metastasis size into a nomogram predicting non-sentinel lymph node involvement in breast cancer patients with a positive sentinel lymph node." Ann Surg. 2012; 255:109–15. ◄

24. Viale G, Maiorano E, Mazzarol G, et al. "Histologic detection and clinical implications of micrometastases in axillary sentinel lymph nodes for patients with breast carcinoma." Cancer ; 2001, 92:1378–1384. ◄◄

25. Weiser MR, Montgomery LL, Tan LK, Susnik B, Leung DY, Borgen PI. "Lymphovascular invasion the predictions of sentinel node metastasis in breast cancer patients with positive sentinel nodes." Ann Surg Oncol. 2001;8(2):145-149. ◄

26. Abdessalam SF, Zervos EE, Prasad M, et al. "Predictors of positive axillary lymph nodes after sentinel lymph node biopsy in breast cancer." Am J Surg. 2001; 182:316–320. ◄

27. N. J. Coombs, J. Boyages. "Multifocal and Multicentric Breast Cancer: ¿Does Each Focus Matter?" Journal of Clinical Oncology 23, no. 2005; 7497-7502. ◄

28. Fisher E, Gregorio R, Redmond C. "Pathological findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project 9, protocol 4. I: Observations concerning the multicentricity of mammary cancer." Cancer 1975; 35: 247-254. ◄

29. Christgen M, Derksen P. "Lobular breast cancer: molecular basis, mouse and cellular models." Breast Cancer Res.; 2015, 17:16. ◄

30. Allemand C., Corrao F., Lorusso C. "Impacto de los Subtipos Intrínsecos del cáncer de mama en la predicción de metástasisen los ganglios axilares" 2014. Hospital Italiano, Buenos Aires, Argentina. Symposium-San-Antonio ◄

31. Kwon Y, Ro J, Kang HS, Khang SK et al "Clinicopathological parameters and biological markers predicting nonsentinel node metastasis in sentinel node-positive breast cancer patients" Oncology reports, 2011, 25 1063-71. ◄

32. Cserni G, Burzykowski T, Vinh-Hung V, et al. "Axillary Sentinel Node and Tumour-related Factors Associated with Non-sentinel Node Involvement in Breast Cancer." Jpn J Clin Oncol 2004; 34(9): 519-524. ◄

Debate

Dr. Uriburu: Muchas gracias Dra. Santini, felicitaciones por la presentación. Un comentario y una pregunta. Lo mostró Ud. recién en sus conclusiones. Mencionó que en el análisis multivariado, los factores independientes hallados fueron: invasión linfovascular, el número de ganglios centinelas positivos y el tamaño de la metástasis en el ganglio centinela positivo. Yo me permitiría sugerir, que dentro de este tamaño de la metástasis, que hizo bien la diferencia entre células tumorales aisladas, micro y macrometástasis, que se agregue como factor fundamental la extensión extracapsular, porque Ud. mostró que aquellos que tenían extensión extracapsular tenían metástasis en ganglio no centinela en el 100% de los casos. Me parece que esa fue la variable más significativa. Con respecto a esto va mi pregunta: ¿Estas conclusiones les han generado a ustedes algún cambio de conducta con respecto al tratamiento de la axila, sea este quirúrgico o radiante? Por ejemplo, no seguir los criterios de Z011 en estos casos, como este último que acaba de mencionar de la extensión extracapsular.

Dra. Santini: En realidad la extensión extracapsular sí se dio en el 100% de los casos comprometidos de ganglios no centinelas, pero tuvimos un N4, por eso no hemos entrado en más detalles al respecto.

Dr. Dávalos Michel: No tengo mucha experiencia en esto, pero en una Sesión anterior, en el equipo del Instituto Fleming, medían la extensión extracapsular. Analizaban el tamaño <2 mm o >2 mm. Ellos están experimentando en base a experiencias de otros centros. Si medía <2 mm consideraban que no era tan importante la extensión extracapsular y podían no hacer linfadenectomía en ese caso. Le daban mucha importancia y están haciendo un trabajo para demostrar eso. Veían menos invasión de ganglios no centinelas cuando la invasión extracapsular era <2 mm. No sé si ustedes le dan importancia al tamaño de la invasión extracapsular.

Dra. Santini: Muchas gracias Dr. por su comentario. No hemos podido sacar muchas conclusiones porque de la serie consultada, como ya dije, tuvimos un N4 de extensión extracapsular, por lo que no hemos profundizado en eso.

Dr. Cassab: Gracias Dra. Santini, muy bueno el trabajo, muy completo porque recabaron mucha información, muchos números y esto le hace bien a la estadística. Yo también pensaba hacer la misma observación del compromiso de la cápsula, que es lo que uno más se fija, generalmente para hacer tratamientos posteriores. La extensión de los 2 o 3 mm del ganglio hacia la grasa axilar es fundamentalmente para decidir la realización de la radioterapia o no. Porque a veces uno sabe que con menos de 3 ganglios positivos no va a hacer radioterapia, pero cuando hay un compromiso de la grasa axilar que supera los 2 o 3 mm debería hacer tratamiento radiante. Ya que lo mencionaste al tema de los nomogramas, quería preguntarte si compararon sus resultados con algún tipo de nomograma que mencionaste.

Dra. Santini: Buenas noches Dr. muchas gracias por sus comentarios. No hemos comparado con ningún nomograma. Lo puse como para ejemplificar nomás.

Dr. Isetta: Gracias Dra. Santini por el trabajo, muy prolijo e interesante. Tengo algunas cosas anotadas que me parece que ha dicho y que las encuentro muy valiosas porque en estas épocas en donde dejamos de realizar un vaciamiento axilar, creo que aún debemos tenerlas en mente, porque los números están. La cantidad de ganglios centinelas comprometidos me parece que es muy importante y realmente de peso para cuando uno piensa qué pasa con el resto de la axila. El tamaño de la metástasis ganglionar evidentemente no es lo mismo una macrometástasis que hablar de una micro o de células aisladas. También el tema que mencionaba el Dr. Uriburu y también el Dr. Dávalos Michel,

la infiltración linfovascular y la extensión extraganglionar, me parece que eso también es muy importante y para tener en cuenta. Más adelante tal vez veremos si estamos hablando de una medición de esa extensión, pero me parece que no podemos dejarla pasar. Lo otro que comenté, el tema de la infiltración o invasión linfovascular que en varios trabajos aparece como otro de los indicadores de posible mayor cantidad de compromiso axilar. Así que era eso, un comentario nomás.

Dr. Gustavo Mysler: Muy buena la presentación Dra. A mí también me quedaba alguna duda. Creo que más que saber si hay compromiso de ganglios no centinelas, lo que me parece importante saber si tengo algún tipo de parámetro para que me cambie la conducta. No me importa saber si hay o no ganglio no centinela, sino saber si ustedes tenían la opción, con o sin vaciamiento axilar, decir si el hecho de este factor predictivo me hubiera definido evitarle el vaciamiento o evitar radioterapia. Más un detalle de cuál caso hubiera cambiado o no la conducta. Lo otro que quería preguntarle era si ustedes hacen punciones de la axila, si hacen marcaciones del ganglio marcado y si les cambió en algo en ese caso, sacar el ganglio punzado o no. Supongo que en el 2012 no harían marcaciones, en ese caso no creo que tengamos respuesta, pero si lo hacían, quisiera saber si eso les cambió también en algo sacar el ganglio marcado además del centinela.

Dra. Santini: Muchas gracias Dr. Como la serie es del año 2000 al 2012 en esta situación no se ha hecho biopsia previa. Luego se empezó a hacer con criterio la biopsia guiada por ecografía. No tengo los datos posteriores de esta serie. Sobre los cambios de conducta que puede generar esto, obviamente con los factores de predicción se busca tener un cambio de conducta en lo que es vaciamiento axilar o no. En estos casos, como es un trabajo retrospectivo, en su momento no hubo un cambio de conducta. La estadificación fue clínica de todas las axilas y de ellas fue la que se realizó la biopsia de ganglio centinela.

Dr. Uriburu: Muchas gracias Dra. Muchas gracias a todos, por las presentaciones, la presencia, las preguntas y los comentarios.

Sesión científica

Mastitis granulomatosa idiopática. Características clínicas, imagenológicas, patológicas y su correlación con la respuesta al tratamiento - Hospital Dr. Cosme Argerich

Gustavo Fernández[1], Ingrid Sehringer[1], Darío Mata2, Eliana Blanco[2], Mariela Fernández[3]

Resumen

Introducción

La mastitis granulomatosa idiopática (MGI) es una patología inflamatoria benigna que se presenta típicamente como tumoración dolorosa. Recientemente, un subconjunto con patrón histológico neutrofílico quístico (MGNQ) fue asociado al corynebacterium.

Objetivo

Revisión bibliográfica y evaluación de nuestra casuística.

Material y método

Se seleccionaron 24 mujeres con MGI diagnosticada entre 2000-2019. Variables analizadas:
demográficas, antecedentes, clínica, imágenes, cultivos, patología, tratamientos y evolución.

1 Médicos del Servicio de Cirugía General - Sección Patología Mamaria
2 Médicos del Servicio de Reumatología
3 Médica del Servicio de Anatomía Patológica
Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich - Pi y Margall 750, CABA - Buenos Aires - Argentina.
Correo electrónico: fernandezgustavo871@gmail.com

Resultados

Edad media: 40.7 años. 50% tuvo ≥ 4 gestas y 91.6% lactó. Presentación clínica: Tumor abscedado palpable 58.33%, Palpable asintomático 25%, Palpable doloroso 12.5%.
Lesión no palpable 4.17%. Tamaño promedio de lesión: 3.5 cm. Imágenes BIRADS 4/5: 87.5%
Cultivo de corynebacterium 25%. Patología: Polimorfonucleares intraductales (PMNID) 62.5%, Vacuolas quísticas 50% (2 casos con bacilos). Tratamiento: Antibióticoterapia 79.1%, Inmunosupresión 79.1%, Drenaje de abscesos 45.8%. Tumorectomía 41.6%. Tiempo de resolución: 5.5 meses Tiempo libre de enfermedad: 33.6 meses.
Recurrencias: 31. %.

Conclusiones

Debe sospecharse en toda mujer joven con tumor mamario asociado a abscesos, fístulas y/o úlceras. El diagnóstico de MGNQ y PMNID tienen asociación estadísticamente significativa con recurrencia. Es esencial el abordaje multidisciplinario y el tratamiento multimodal.

Palabras Clave

Mastitis granulomatosa idiopática - Mastitis granulomatosa neutrofílica quística - Corynebacterium

Abstract

Introduction

Idiopathic granulomatous mastitis (IGM) is a benign inflammatory disease that typically presents as a painful mass. Recently, a subset with cystic neutrophilic histological pattern (CNGM) was related to corynebacterium.

Objetive

Bibliographic review and evaluation of our casuistry.

Material and method

During 2000-2019, 24 women diagnosed with IGM were selected. Variables analyzed: Demographic, background, clinical, images, cultures, pathology, treatment and evolution.

Results

Average age: 40.7 years. 50% had ≥ 4 gestations and 91.6% lactated. Clinical presentation: Palpable abscessed tumor 58.33%, Palpable asymptomatic 25%, Palpable painful 12.5%.
Non palpable lesion 4.17%. Average lesion size: 3.5 cm. BIRADS images 4/5: 87.5% Corynebacterium culture 25%. Findings: Intraductal polymorphonuclear cells (IDPMNC) (62.5%), Cystic vacuoles (50%) (With bacilli in 2 cases). Treatment: Antibiotic therapy 79.1%, Immunosuppression 79.1%, Drainage of abscesses 45.8%. Lumpectomy 41.6%. Resolution time: 5.5 months Disease-free time: 33.6 months. Recurrences: 31.8%.

Conclusions

It should be suspected in any young woman with a breast tumor associated with abscesses, fistulas and / or ulcers. The diagnosis of CNGM and IDPMNC has statistically significant association with recurrence. A multidisciplinary approach and multimodal treatment is essential.

Key words

Idiopathic Granulomatous Mastitis - Cystic Neutrophilic Granulomatous Mastitis - Corynebacterium.

Introducción

La MGI es una rara patología crónica benigna caracterizada por la presencia de granulomas no caseosos confinados a los lóbulos mamarios en ausencia de una etiología. Kessler y Wolloch la describieron en 1972 como una lesión que simulaba un carcinoma y la clasificaron dentro de las mastopatías inflamatorias.[1]

Tiene alta incidencia en países en desarrollo de Asia y de la región mediterránea. En un review del 2019 con 3060 casos, la mayoría provenían de Turquía, Irán, Egipto y Marruecos.[2-3]

La teoría autoinmune sería la causa más aceptada, inducida por proteínas de la leche extravasadas de los ductos secundariamente a micro traumas y a la estasis durante la lactancia, lo cual generaría una reacción a cuerpo extraño. También han sido relacionados desbalances hormonales, uso de anticonceptivos, hábito de fumar, deficiencia de alfa 1 antitripsina y agentes microbiológicos.[4,5]

Aunque ningún microorganismo ha sido aislado en forma constante, la respuesta autoinmune estaría modulada por un bacilo Gram positivo que forma parte de la flora normal de la piel: el corynebacterium.[6] En el 2003 Taylor reporto distintas especies de corynebacterium vinculadas fuertemente a la etiología de la mastitis granulomatosa (MG)[7] y en 2011 Renshaw describió vacuolas quísticas tapizadas por neutrófilos asociadas al bacilo, acuñando el término Mastitis Granulomatosa Neutrofílica Quística (MGNQ) para este subtipo de MG.[8]

Se presenta en mujeres de 30-45 años, con antecedentes de varios embarazos y lactancia, como una tumoración unilateral firme, mal definida y de rápido crecimiento, siendo más frecuente en el cuadrante supero externo.[9] Solamente 3 casos fueron descriptos en hombres.[10] El tamaño de la masa oscila entre 1 a 8 cm, habitualmente es dolorosa y presenta eritema de la piel, a veces piel de naranja y en ocasiones retracción del pezón. Generalmente se complica con la formación de abscesos, fístulas y úlceras.[3] Un 30 % presentan adenopatías.[9]

No existen signos mamográficos patognomónicos. La mayoría tienen mamas densas y es difícil detectar anormalidades. Típicamente se observan asimetrías focales, distorsiones y nódulos irregulares. La ecografía aporta más claridad, pueden verse lesiones tumorales hipoecoicas y heterogéneas en más del 80% de los casos, con prolongaciones tubulares similares a dedos en más del 50% y también

alteraciones de la ecoestructura, engrosamiento cutáneo y adenopatías.[11] La RMN no tiene un rol ya que carece de especificidad para diferenciar malignidad de este proceso inflamatorio.[11-13]

La clínica y las imágenes pueden llevar a interpretar el cuadro como una mastitis aguda o un cáncer de mama. La biopsia eco guiada con aguja gruesa es el procedimiento diagnóstico de elección. La punción con aguja fina es útil para aspirar colecciones y obtener material para cultivo. Son tumoraciones de consistencia aumentada, blanco grisáceas, con sectores reblandecidos, bordes irregulares y poco definidos, con granulomas no caseificantes constituidos por histiocitos epitelioides con células gigantes multinucleadas tipo Langhans a nivel lobular e intersticial con infiltrado inflamatorio constituido por linfocitos, plasmocitos y leucocitos polimorfonucleares (PMN). Los granulomas pueden obliterar la unidad funcional ducto-lobulillar, incorporando conductos a la lesión que pueden dilatarse y presentar inflamación peri e intraductal. Frecuentemente coexiste exocitosis neutrofílica a nivel del epitelio ductal con progresión hacia la luz del conducto, microabscesos, necrosis grasa y fibrosis. Es característica la ausencia de microorganismos en las tinciones de Ziehl Neelsen y PAS. En los casos relacionados con infección por corynebacterium se observan micro vacuolas rodeadas de PMN y dentro de ellas pueden observarse bacilos.[5,6,9,13]

Al no existir consensos ni guías terapéuticas, el abordaje multidisciplinario sería lo más adecuado para individualizar el tratamiento. Este puede ser conservador, farmacológico y quirúrgico. Algunos recomiendan en lesiones unifocales oligo sintomáticas el manejo conservador.[5,6] La mayoría se presentan con una tumoración eritematosa y reciben antibióticos con diagnóstico de mastitis aguda. Si el corynebacterium u otro germen son aislados debe realizarse tratamiento antibiótico dirigido. Los abscesos pueden ser aspirados o drenados y las fístulas y úlceras tratadas con curaciones.[13]

La tumorectomía puede ser curativa en casos de enfermedad localizada, aunque frecuentemente está afectado un cuadrante de la mama o más, lo cual torna difícil una resección sin secuelas. La cirugía era el único tratamiento hasta 1980 cuando De Hertogh propuso la utilización de corticoides.[14] Administrados solos o junto al metotrexate (MTX) han demostrado resultados diversos, con efectos adversos debido a la administración prolongada y algunos han reportado éxito terapéutico con 8 semanas de tratamiento con una dosis de 40 mg/día de prednisona con disminución gradual hasta completar el ciclo. En caso de resistencia al tratamiento, que no respondan a un segun-

do ciclo o si los pacientes presentan intolerancia y/o efectos adversos se utiliza el MTX 10-15 mg semanales y se han utilizado azatioprina y combinaciones de esteroides con bromocriptina y tamoxifeno. La recurrencia al reducir la dosis o cesar la medicación es hasta del 50%.[9,11,13]

Algunos recomiendan inmunosupresión seguido de cirugía cuando la lesión haya disminuido de tamaño. En estos casos a pesar de la resección completa la tasa de recurrencia es mayor del 13% y cuando las lesiones no complicadas se resecan inicialmente la tasa es del 6.6%. Las complicaciones más frecuentes son los abscesos, fístulas y úlceras mamarias, junto al alto porcentaje de recurrencia, lo cual produce secuelas estéticas y psicológicas.[3,9,13]

La revisión bibliográfica muestra pocos trabajos prospectivos, la mayoría con menos de 20 pacientes. El objetivo de este trabajo es aportar nuestra experiencia, evaluando los parámetros clínicos, las características de las imágenes y los patrones anatomopatológicos de la MGI y su correlación con la respuesta al tratamiento, tratando de clasificar su severidad e identificar factores que puedan predecir la evolución de la enfermedad y determinar pautas para asistir las decisiones terapéuticas.

Material y método

El trabajo tiene un diseño retrospectivo, descriptivo y observacional. Utilizando la base de datos del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital General de agudos Dr. Cosme Argerich se identificaron 33 pacientes con diagnóstico de MGI en el período enero 2000 a diciembre 2019. Se revisaron los archivos de consultorios de patología mamaria y reumatología seleccionándose 24 pacientes (n: 24) que contaban con registro de historia clínica excluyéndose los 9 casos restantes.

De las historias clínicas seleccionadas se relevaron los siguientes datos: sexo, edad, nacionalidad, motivo de consulta, tiempo transcurrido desde última lactancia o parto y la aparición de la MGI, antecedentes mamarios y gineco-obstétricos, índice de masa corporal, tabaquismo, comorbilidades, signos y síntomas mamarios, hallazgos mamográficos y ecográficos categorizados según el sistema BI-RADS y resultados de cultivos.

Se revisaron las muestras de biopsias o piezas de tumorectomías mamarias con diagnóstico de MGI. El material fue reexaminado tratando de categorizar la severidad y la extensión del infiltrado inflamatorio a 10X, clasificándolo en leve, moderado y severo según la densidad de células inflamatorias (menor a 25%, del 25-50% y mayor al 50% respectivamente), observando su distribución lobulillar vs estromal, la presencia o ausencia de necrosis, microabscesos, vacuolas rodeadas de neutrófilos y tinción con técnica de GIEMSA en estos casos para la búsqueda de corynebacterium y la presencia de leucocitos PMNID como signos predictores de recurrencia. En todos los casos se evaluó la tinción con técnicas de PAS y Ziehl Neelsen para descartar infecciones.

Se analizaron los tratamientos realizados, sus evoluciones, complicaciones y secuelas, el tiempo libre de enfermedad y las recurrencias. La curación fue definida como la desaparición de enfermedad en la mama y la recurrencia como la manifestación de enfermedad luego de 3 meses de curación o finalización del tratamiento instaurado.

Tabla 1. Antecedentes gineco-obstétricos (n: 24).

Menarca	12,9 años (9-18)
Menopausia	4 (16,6%)
Gestas	22 pacientes (91,6%) G: 3.2 (1-7) G1: 3 G2: 5 G3: 4 G4: 3 G5: 3 G6: 1 G7: 3 45% G: 4 o +
Lactancia	22 (91,6%)
Duración lactancia	18,4 meses (12-41)
Latencia entre lactancia aparición MGI	77,7 meses (6-336)
Lactancia en últimos 5 años previo a MGI	12 (50%)
Mastitis aguda de la lactancia	3 (12,5%)
Anticonceptivos	5 (20,8%)
Traumatismo mamario	0
Antecedentes quirúrgicos mamarios	0
Antecedentes familiares de ca. de mama	4 (16,6%)

Las variables en estudio fueron cargadas en una base de datos y se utilizó el programa estadístico Primer of biostatistics versión 4.02. Las diferencias en la distribución de las variables fueron analizadas empleando el test exacto de Fisher. Un valor de $p < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo.

Resultados

Datos demográficos, antecedentes y factores de riesgo

Los 24 pacientes fueron todos de sexo femenino, con una edad promedio de 40.7 (19-66) años; 17 eran de nacionalidad Argentina (70.8%), 4 de Paraguay (16.7%), 2 de Perú (8.3%) y 1 de Bolivia (4.2%).

Los antecedentes gineco-obstétricos se observan en la tabla 1. Las comorbilidades presentes fueron: 7 pacientes tenían sobrepeso y obesidad I al momento del

diagnóstico (29.1%), 1 paciente era diabética tipo I (4.1%), dos tipo II (8.3%) y 3 eran fumadoras (12.5%).

Ninguno tenía antecedentes de enfermedad granulomatosa previa y 1 paciente (4.1%) tenía diagnóstico de patología autoinmune (Eritema nodoso).

- Signos y síntomas

23 pacientes presentaron patología unilateral (95.83%) y una paciente bilateral (4.17). La distribución de la lesión fue en el CSE en 15 casos (62.5 %), CSI 6 (25%) retro areolar 2 (8.3 %) y CII 1(4.1 %). El motivo de consulta fue tumor palpable en 23 (95.83 %) ocasiones y 1 paciente (4.17 %) fue un hallazgo imagenológico BIRADS 3 que cambio a 4 en el primer control. (Tabla 2)

Tabla 2. Presentación clínica (n: 24)

Tumor palpable	23 pacientes (95,83%)	6 asintomáticos (25%) Fig. 1A/B/E
		3 con dolor e inflamación (12,5%) Fig. 2A
		14 con presentación absceso símil (piel con eritema, fístula y/o úlcera) (58,33%) Fig. 2B-3-4 A/B/C
Tumor no palpable	1 paciente (4.17%)	Nódulo birads 3 en control a los 6 meses ⟶ birads 4
Adenopatía	5 pacientes (20,8%)	2 dolor e inflamación (8,3%) 3 absceso símil (12,5%)
Retracción pezón	6 pacientes	(25%)
Derrame por pezón	-	

El tiempo promedio entre el inicio de los síntomas y la consulta con el especialista en mastología fue de 2.6 meses (1-12 meses) y la primera consulta del paciente fue realizada en el consultorio externo de ginecología en 16 casos (66.66%), consultorio de mastología en 6 (25%), guardia de ginecología 1 (4.17%) y consultorio de clínica médica 1 (4.17%).

Figura 1 A/B. Tumor palpable sin dolor ni signos de inflamación cutánea que ocupa los cuadrantes superiores de mama derecha.

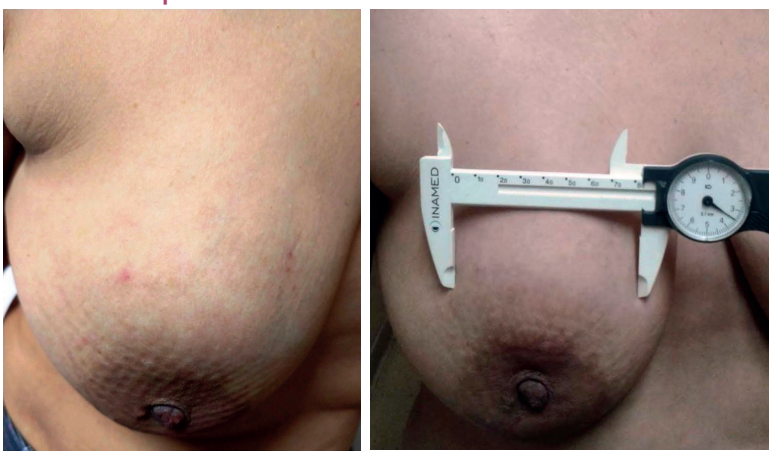


Figura 1E. Paciente a los 5 meses de tratamiento con notable reducción de tamaño tumoral.

Figura 2 A/B. Presentación clínica inicial con tumor palpable e inflamación de la piel y evolución con fistulización y ulceración al mes sin tratamiento.

Figura 3. Presentación clínica inicial con tumoración palpable y fístula y luego de 4 meses de tratamiento con corticoides y MTX con secuela cutánea cicatrizal.

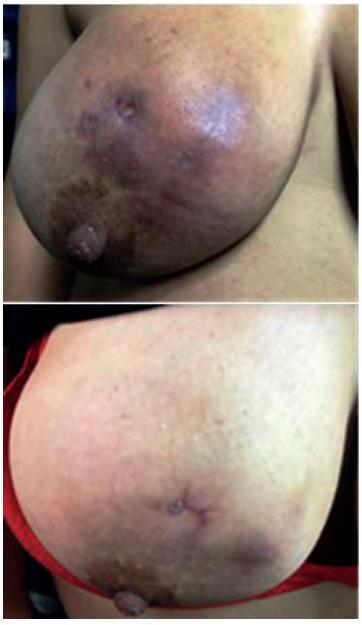


Figura 4. A/B Presentación inicial con tumor palpable CSI mama derecha.
C- Al mes con aumento de tamaño y fistulización.
D- A los 4 meses del tratamiento médico.

Tabla 3. Hallazgos mamográficos (n: 22).

Mamografías	Pacientes	Características
Birads 5	4 (18,18%)	3 asimetrías 1 distorsión
Birads 4	2 (9,1%)	Asimetrías
Birads 0	16 (72,72%)	11 asimetrías focales
		1 mamas extremadamente densas
		2 nódulos

Tabla 4. Hallazgos ecográficos (n: 24).

Ecografía	Pacientes	Características
Birads 5	5 (20,84%)	4 nódulos hipoecoicos No circunscritos, doppler + (1 con lesión finger like)
		1 área heterogénea doppler ++ lesión finger like + adenopatía
Birads 4	16 (66,66%)	7 nódulos heterogéneos doppler + (2 con lesión finger like)
		5 áreas heterogéneas doppler + con compromiso cutáneo y lesión finger like
		3 áreas heterogéneas, doppler ++ lesión finger like
		1 área heterogénea + lesión finger like + adenopatía
Birads 3	3 (12,5%)	2 abscesos (1 con lesión finger like)
		1 nódulo (símil fibroadenoma)

Tabla 5. Correlación mamografía –ecografía (n: 22)

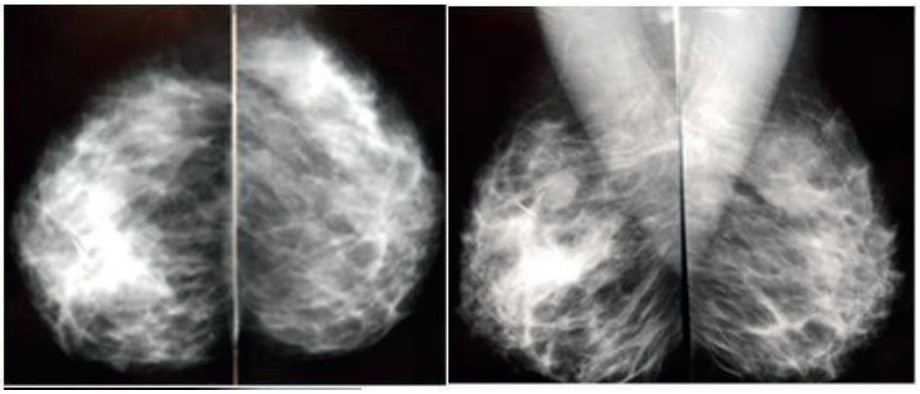
	Mamografía	Ecografía	Pacientes
Birads	5	5	3 (13,6%)
	5	4	1(4,56%)
	4	5	1(4,56%)
	4	4	1(4,56%)
	0	5	1(4,56%)
	0	4	14 (63,6%)
	0	3	1(4,56%)

- Imágenes

Se realizaron mamografías en 22 pacientes (91.6%) y ecografías en 24 (100%). Los hallazgos se describen en las tablas 3, 4 y 5. La densidad aumentada y las asimetrías fueron los hallazgos más frecuentes en la mamografía (77%). No se observaron microcalcificaciones. (Fig 1C 4EFK 5B)

El 45.8% de las ecografías mostraron una imagen nodular, hipoecoica, no circunscrita y el 41.6% un área de ecoestructura heterogénea de bordes mal definidos. Se observó una imagen nodular, ovoidea, hipoecoica, símil fibroadenoma en un caso (4.17%) y abscesos en 2 (8.34%). En 14 pacientes (58.8%) se observaron extensiones tubulares hipoecoicas símil dedos (finger like), las cuales se extienden desde la lesión en dirección a la piel y en 15 (62.5%) lesiones que se extendían hacia la piel tunelizándose, fluctuando a la compresión del transductor, compatibles con colecciones con debris. El doppler demostró aumento de vascularización de los nódulos y las áreas heterogéneas en 20 pacientes (83.3%). El aumento del espesor cutáneo fue visto en 14 pacientes (58.8%) y adenopatías en 2 pacientes (8.34%). El tamaño promedio de las lesiones fue de 3.5 (1-8) cm. (Fig 1DF 4GHIL 5CE 6ABC 7ABC) En todas las pacientes se realizó radiografía de tórax para descartar tuberculosis y sarcoidosis.

Figura 1C. Mamografía CC y MLO + focalización de asimetría en mama derecha.



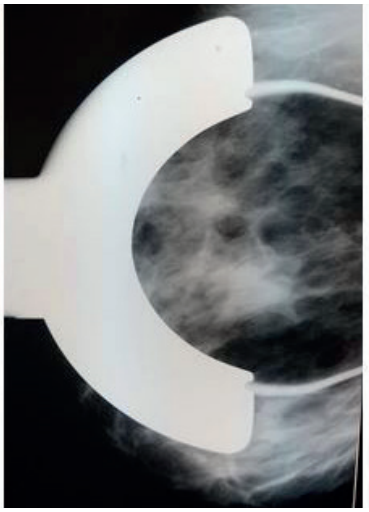


Figura 4 E/F. Mamografía CC y MLO al inicio con aumento de densidad y asimetría en mama derecha.

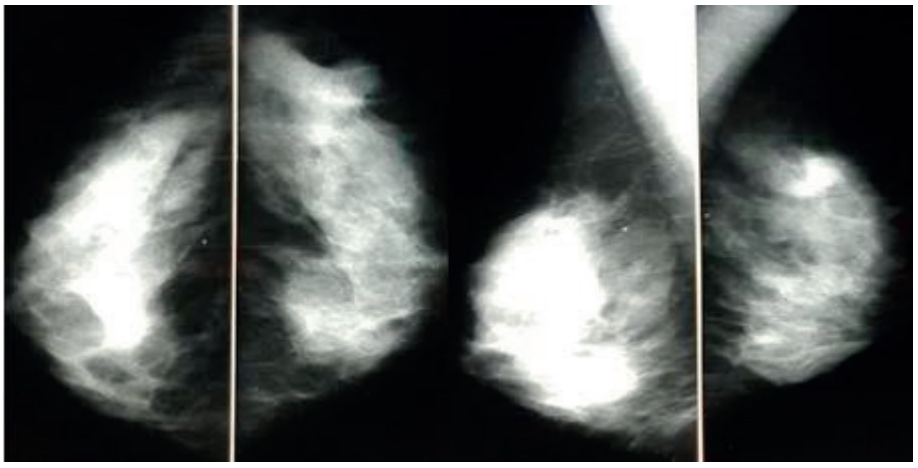


Figura 4K. Mamografía CC y MLO muestra buena respuesta al tratamiento en mama derecha y asimetría focal en CII de mama izquierda.

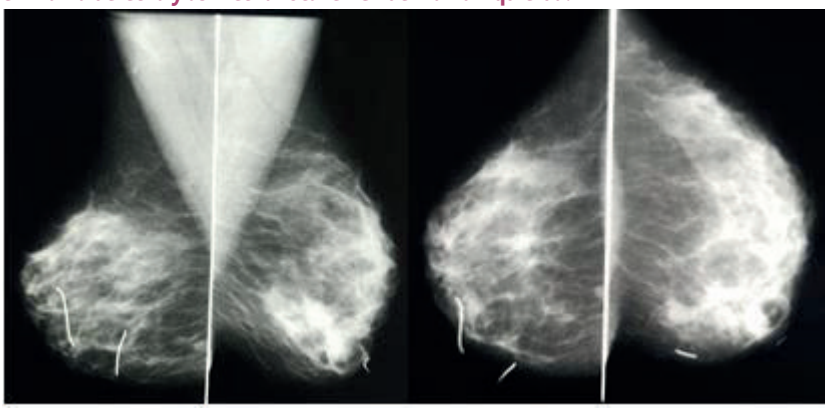


Figura 5B. Mamografía con tumoración de borde microlobulado.

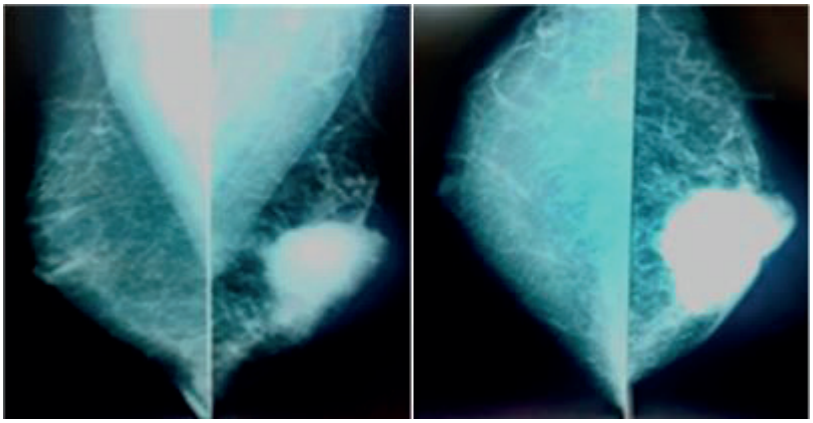


Figura 1D. Ecografía inicial con lesión nodular hipoecoica, heterogénea, no circunscrita, con extensión tubular hacia la piel, doppler+.

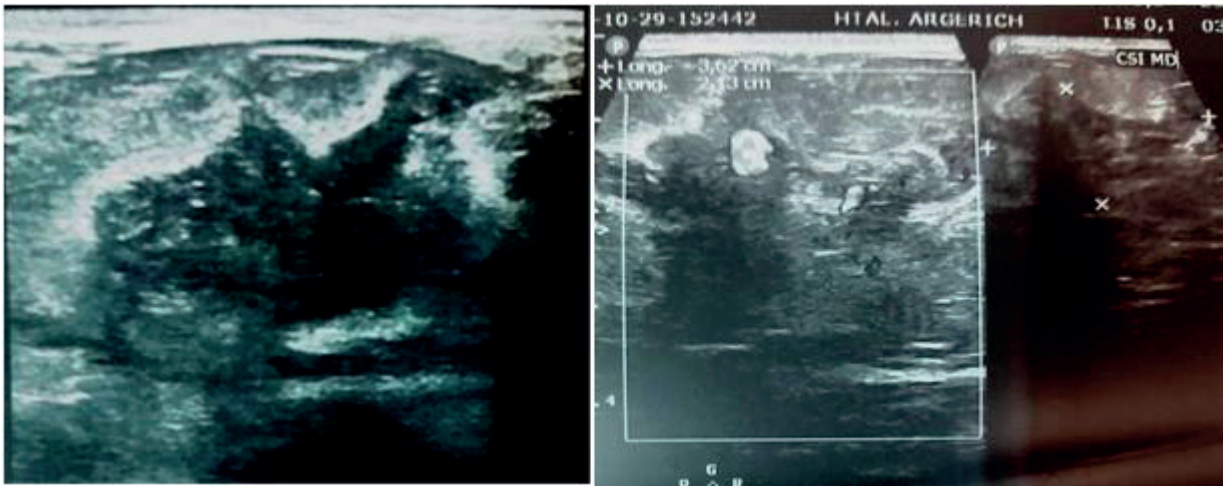


Figura 1F. Ecografía realizada a los 5 meses de tratamiento con corticoide con notable reducción del tamaño nodular.

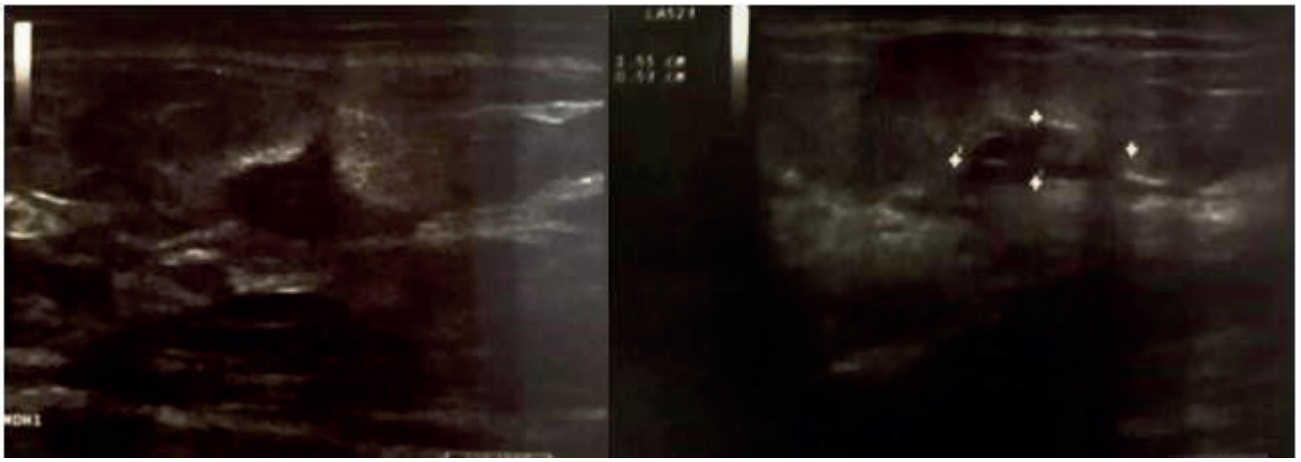


Figura 4G/H/I. Ecografía con imagen nodular, heterogénea, bordes no circunscritos, doppler +, colección y prolongaciones hacia la piel presentes.

Figura 4L A/B/C. Ecografía con nódulo, hipoecoico, no circunscrito y con prolongaciones hacia piel presentes en CII de mama izquierda.

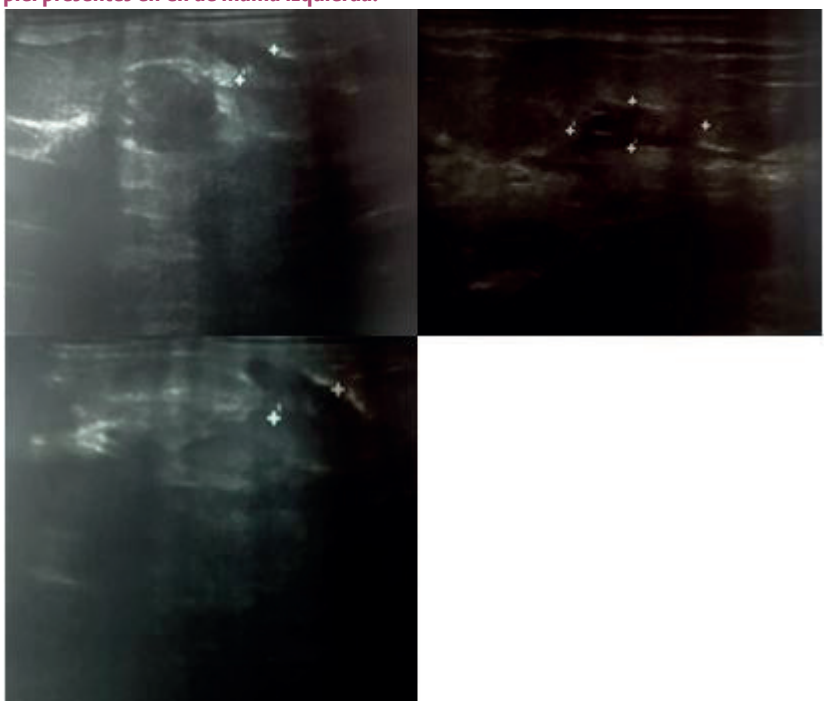


Figura 5 C Ecografía donde se observa trayecto hacia la piel - D Ecografía con imagen nodular, ecogénica, de bordes no circunscritos

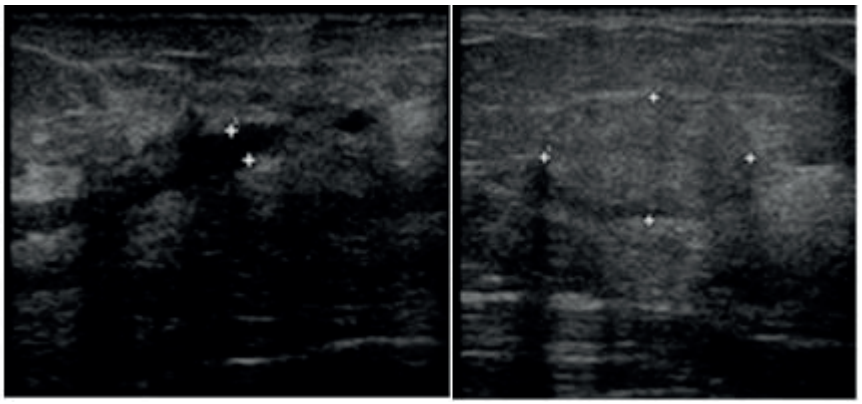


Figura 5 E Ecografía con prolongación hacia piel finger like (Flecha) - F Ecografia con engrosamiento cutáneo (Flecha).

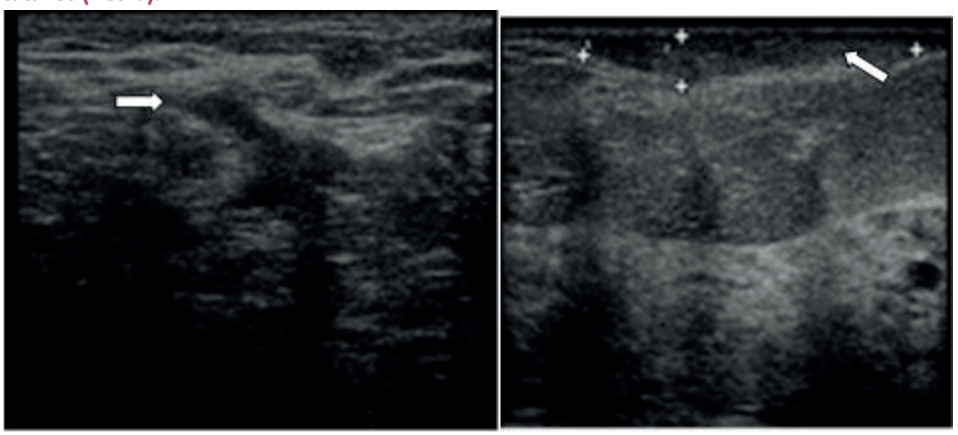


Figura 6 A. Ecografia mamaria donde se observa area heterogenea de bordes poco definidos con tunelizacion subcutanea hacia la H 12- 1 (Flecha) 6B.

Figura 6 B. C Figura 6 B Correlacion clinica donde se observan lesiones cutaneas en H 12 - 1 y en H 2 a punto de fistulizar Figura 6 C Flecha

Figura 7 A/B. Ecografía con típicas formaciones tubulares símil dedos (finger like) (flechas) que emergen de nódulos heterogéneos o áreas hipoecoicas (Fig. 7C: estrella) y se dirigen en dirección a la piel.

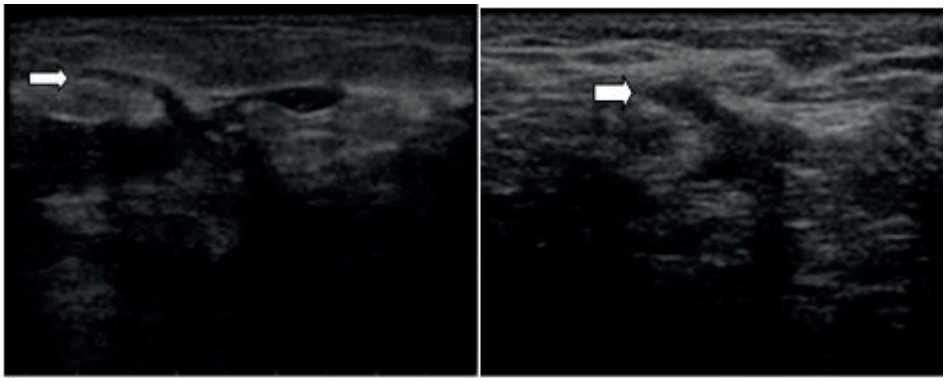


Figura 7 C.

- Cultivos

Se realizó cultivo de material obtenido por punción de abscesos o directamente de tejido obtenido de biopsias en 19 pacientes (79.1%). 8 pacientes (33.3%) presentaron cultivos positivos para 10 gérmenes (Tabla 6).

TABLA 6. Resultados de cultivos (n: 19).

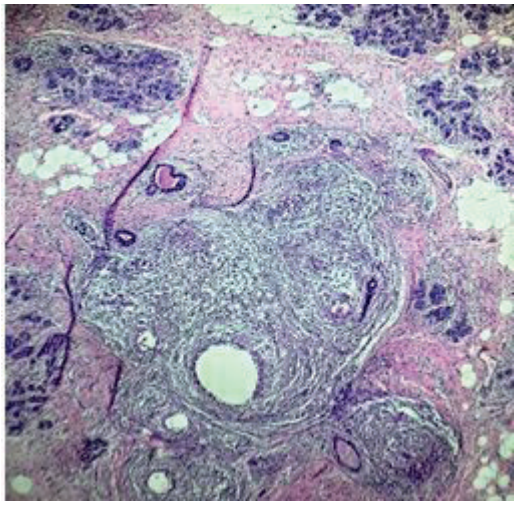
Gérmenes aislados		Pacientes
Corynebacterium	Amycolatum	3 (12,5%)
	SPP	2 (8,3%)
	Minutissimum	1 (4,1%)
Estafilococo coagulasa negativo		3 (12,5%) (1 caso junto con corynebacterium spp)
Escherichia coli		1 (4,1%) (Junto a Estafilococo CN)
Proteus		1 (4,1%) (Junto a corynebacterium spp)

23 pacientes presentaron PPD negativa y un caso fue positivo (con cultivos y tinciones para tuberculosis negativas, interpretado como falso positivo)

Tabla 7. Hallazgos anatomopatológicos (n: 24).

Pas y Ziehl Neelsen Negativo	24 pacientes (100%)	
Predominio de lesión	Lobulillar Intersticial Mixto	6 (25%) 12 (50%) 6 (25%)
Infiltrado inflamatorio	Leve Moderado Severo	7 (29,1%) 9 (37,6%) 8 (33,3%)
Microabscesos	20 (83,3%)	
Necrosis	4 (16,6%)	
Vacuolas	12 (50%) Fig.8 - 9A/B	
Corynebacterium dentro de la vacuola (Técnica de Giemsa)	2 (8,3%) (1 con cultivo + y otro -) Fig.10A/B/C	
PMN Intraductuales	15 (62,5%) Fig.9C	

Figura 8: A bajo aumento (4x) con coloración H&E que demuestra inflamación granulomatosa con presencia de microvacuolas en región perilobulillar.



- *Anatomia patológica*

Se evaluaron 14 biopsias obtenidas con aguja gruesa (58.4%), 5 incisionales (20.8%) y 5 excisionales (20.8%). Los hallazgos figuran en la tabla 7 y se observan en figuras 8, 9 y 10.

Cinco pacientes (20.8%) fueron tratadas únicamente con tumorectomía, no presentaron recurrencias ni complicaciones con un tiempo libre de enfermedad de 44.4 meses (2-100) y un total de 19 pacientes (79.2%) recibieron tratamiento antibiótico inicial con cefalexina, amoxicilina con ácido clavulánico, ampicilina sulbactam o eritromicina por un período de 2 semanas, asumiéndose el cuadro como una mastitis aguda. Ante un cultivo positivo con antibiograma se realizó rotación de acuerdo a sensibilidad y al ser negativo sin mejoría clínica se hizo rotación empírica a un segundo curso de antibióticos (ciprofloxacina – clindamicina). Al confirmarse el diagnóstico histológico de MGI los pacientes fueron evaluados por mastólogos y reumatólogos para planificar el tratamiento. Todos los pacientes recibieron previamente a la inmunosupresión vacunación anti neumococo, antigripal y anti hepatitis B y durante el tratamiento omeprazol, calcio y vitamina D para evitar infecciones, prevenir la gastritis y la osteopenia. Los 19 pacientes fueron tratados con inmunosupresión y/o cirugía, distribuidos de la siguiente manera: (Tabla 8)

Figura 9 A. Imagen a mediano aumento (10x) con coloración H&E que demuestra inflamación granulomatosa con presencia de múltiples microvacuolas (Flechas). Las mismas se hallan rodeadas por leucocitos polimorfonucleares.
Fig 9B. A gran aumento (40x) con coloración H&E se observa la presencia de microvacuola rodeada de leucocitos polimorfonucleares (Flecha).
Figura 9C. A gran aumento (40X) con coloración H&E se observa la presencia de ductos con leucocitos PMN en su luz (Flecha).

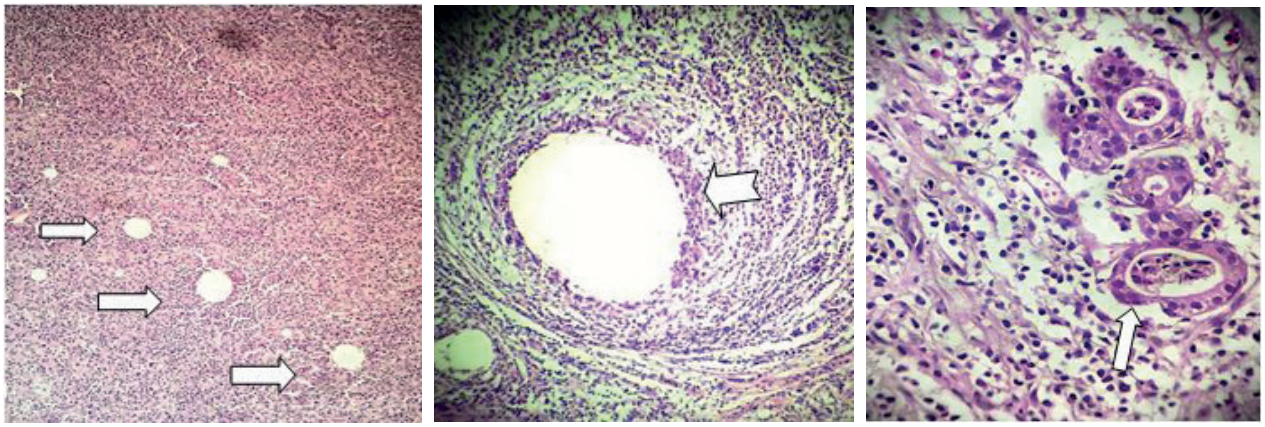


Figura 10 A. Imagen a gran aumento (40X) con coloración de Giemsa que permite observar microvacuola rodeada por leucocitos PMN que presenta en su interior bacilos agrupados (Corynebacterium).
Figura 10 B. Ídem anterior a mayor aumento.
Figura 10 C. A gran aumento (100X) con aceite de inversión y coloración de Giemsa se observa microvacuola rodeada por leucocitos PMN que presenta en su interior bacilos agrupados (Corynebacterium).

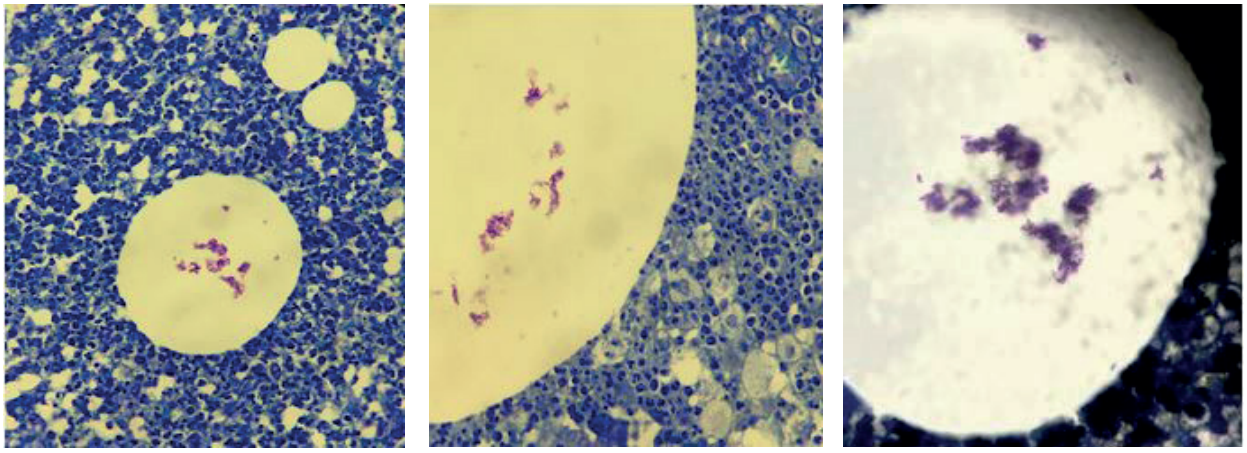


Tabla 8. Tratamientos realizados (n: 24).

Pacientes	5	18	1
Antibióticos	-	18	1
Corticoides	-	8	1
Corticoides + MTX	-	9	-
Azatioprina	-	-	1
MTX	-	1	1
Drenaje Absceso	-	11	-
Tumorectomía	5	4	1
Recurrencia	-	6	1

- 8 recibieron meprednisona 20 mgr/día (2 de estos pacientes no concurrieron más a consulta ni pudieron ser contactadas)

- 9 fueron tratadas con meprednisona 20 mgr/día + MTX 15 mgr/semana + ácido fólico 5 mgr/sem

- 1 con MTX 15 mgr/sem + ácido fólico 5 mgr/sem

- 1 con azatioprina 50 mgr/día, corticoides y MTX

- 11 requirieron drenaje de absceso y 5 recibieron tratamiento quirúrgico (tumorectomía) post tratamiento médico.

Figura 5A. Recidiva post tratamiento médico y tumorectomía. Tumor palpable con compromiso cutáneo a nivel supra cicatrizal en mama izquierda.

Figura 4J. A los 7 meses curación de mama derecha y recaída en CII de mama izquierda.

El tiempo promedio de tratamiento con corticoides fue de 4.6 meses (1-12), corticoide más MTX fue de 2 meses (1-7), y en 2 pacientes que recibieron tratamiento con MTX o azatioprina, fue de 12 meses en cada caso. 10 pacientes continúan en tratamiento de mantenimiento con MTX con un tiempo promedio de 5.8 meses (2-12). El tiempo de resolución favorable con el tratamiento médico fue en promedio de 5.5 meses (2-12) y el tiempo libre de enfermedad fue de 30.4 meses (1-120).

10 pacientes tuvieron buena respuesta al tratamiento inmunosupresor (Fig. 3) y 7 pacientes presentaron recurrencias, 4 ocurrieron con posterioridad al tratamiento inmunosupresor (Fig. 4) y 3 luego del tratamiento inmunosupresor más cirugía. (Fig. 5) El tiempo medio de presentación de las recurrencias fue de 7.7 meses (3-15). De las 7 pacientes con recurrencias, 4 respondieron favorablemente al tratamiento, 2 tratadas con meprednisona y dos sometidas a tumorectomía con un tiempo libre de enfermedad promedio de 25.5 meses (4-51). Las otras 3 evolucionaron favorablemente con meprednisona y MTX, continuando con mantenimiento con MTX semanal con un tiempo libre de enfermedad de 8.6 meses (6-12). Los efectos adversos del tratamiento fueron leucopenia en 2 casos, anemia en 1, aumento de peso en 2 y osteopenia en 1 mujer postmenopáusica, lo que obligó a suspender el tratamiento en las primeras 3 pacientes y hacer switch a MTX en las 3 restantes. Las secuelas estéticas a nivel mamario fueron en el 50% cicatrices cutáneas en si-

tio de fistulización y ulceración, retracciones de la piel en 3 pacientes, induración cicatrizal en una y retracción del pezón en 2 casos. Se compararon las variables entre las pacientes que presentaron recurrencias y las que no lo hicieron y se correlacionaron variables clínicas, imagenológicas, bacteriológicas y patológicas con las recurrencias (Tablas 9 y 10).

Tabla 9. Características de pacientes con y sin recurrencias (n: 24) (PMNID: Polimorfonucleares intraductales).

Variables a correlacionar		Valor de p (test exacto de Fisher)	Asociación estadística
Tumor palpable	Recurrencia	p=0.99	No hay asociación
Tumor palpable con lesiones de piel	Recurrencia	p=0.0827846	Poca evidencia de asociación
Imágenes	Recurrencia	p=0.5396	Poca evidencia de asociación
Cultivos corynebacterium	Recurrencia	p=0.06719	Poca evidencia de asociación
Cultivo corynebacterium	Vacuolas	p=0.99	No hay asociación
Cultivo corynebacterium	PMNID	p=0.64	No hay asociación
Vacuolas	PMNID	p=0.004832	Asociación significativa
Vacuolas	Recurrencia	p=0.02719	Asociación significativa
PMNID	Recurrencia	p=0.007489	Asociación significativa

Tabla 10. Análisis estadístico de variables asociadas a recurrencias (n: 24).

Variables	Pacientes con recurrencia (n=7)	Pacientes sin recurrencia (n=15)	Pacientes perdidas (n=2)
Tumor no palpable	0	1 (6,6%)	0
Tumor palpable imágenes birads 4/5	7 (100%)	14 (93,4%)	2
Tumor palpable con inflamación, fístula o úlcera	6 (85,7%)	10 (66,6%)	2
Enfermedad autoinmune	1 (14,2%)	-	-
Cultivo corynebacterium	3 (42,5%)	1 (6,6%)	2
Vacuolas	6 (85,7%)	6 (40%)	1
PMNID	7 (100%)	8 (53,3%)	1
Corynebacterium en luz vacuola	1 (14,2%)	1 (6,6%)	-
Vacuolas + PMNID + cultivo negativo Corynebacterium	4 (57,1%)	4 (26,6%)	
Vacuolas + PMNID + cultivo Corynebacterium	2 (28,5%)	-	1
PMNID + cultivo + Corynebacterium	1 (14,2%)	-	

Discusión

A poco de cumplirse 50 años de la descripción de la MGI, su etiología continúa sin esclarecerse a pesar de que la incidencia ha aumentado en los últimos años.[15] Aunque es una patología benigna puede deformar e incluso llevar a la pérdida de la mama provocando un gran impacto en la salud de las pacientes, por lo que se la ha denominado "el cáncer de mama benigno".[3]

Muchos postulan la teoría del daño epitelial ductal con posterior inflamación del tejido conectivo, migración de macrófagos y linfocitos y desarrollo de la respuesta inflamatoria granulomatosa, de la cual no se ha dilucidado el factor desencadenante. En las últimas publicaciones, la infección con corynebacterium ha sido la causa más propuesta junto a la autoinmune. Existiría una falta de reportes del bacilo debido a que se lo interpretaba como contaminante e incluso no se asociaba con la enfermedad hasta el trabajo de Taylor del 2003.[7,17]

Las características de la MGI son inespecíficas y puede confundirse con el cáncer mamario u otras patologías inflamatorias. Ante una tumoración mamaria dolorosa en una mujer joven con antecedentes de múltiples gestas y lactancia reciente debería ser tenida en cuenta en el diagnóstico diferencial.

En línea con otros autores, el 72% de nuestras pacientes eran mujeres jóvenes con una tumoración palpable, unilateral, dolorosa, que ocupaba casi la totalidad de un cuadrante, con inflamación cutánea y abscesos, fístulas y úlceras, de 2.6 meses de evolución y la mitad eran multíparas con antecedente de lactancia prolongada en los 5 años previos a su aparición.[9,13,15,16]

El 87.5% de nuestras pacientes presentaron hallazgos imagenológicos BIRADS 4 y 5 y solamente 3 fueron BIRADS 3. Los hallazgos mamográficos variaron desde masas irregulares o asimetrías a masas definidas. En la ecografía se observaron tumores hipoecoicos heterogéneos no circunscritos con estructuras tubulares hipoecoicas que se extienden en dirección a la piel. La ecografía permitió punzar y obtener material para cultivo, drenar abscesos, realizar la biopsia con aguja gruesa y monitorear la evolución.[9]

La flora de la mama coincide con la cutánea debido al pasaje de microorganismos a través de estructuras ductales. El estafilococo coagulasa negativo, el propionibacterium y el corynebacterium spp. forman parte de ella y es difícil diferenciar entre una infección, colonización y contaminación.[6,18] Algunas especies de corynebacterium

están asociadas a infección mamaria, como las no lipofílicas Corynebacterium striatum, C. minutissimum, C. amycolatum y la lipofílica C. kroppenstedtii. De hecho son causa frecuente de mastitis en ganado donde es la bacteria más comúnmente aislada. Funke reporto que la presencia de bacilos Gram positivos o de corynebacterium en muestras de tejido que debería ser normalmente estéril indica que son la causa potencial de infección.[19,20]

En algunos casos de MGI, la presencia de granulomas con el patrón de vacuolas quísticas neutrofílicas, que representarían lípidos disueltos, sugiere el rol patogénico del bacilo. Taylor lo describió en el 41% de su serie en 2003 y en 2011 Renshaw acuño el término de MGNQ.[7,8] El corynebacterium es difícil de detectar histológicamente, a menos que se observe a 400X y cuando se los visualiza están dentro de las vacuolas agrupados en empalizadas con forma de V. En pacientes con MGNQ a pesar de cultivos negativos existe la sospecha de la presencia del corynebacterium ya que es el microorganismo aislado más frecuentemente en los reportes. Las especies encontradas en abscesos mamarios serian lipofílicas, difíciles de cultivar, de crecimiento lento y con requerimientos especiales como medios con 1% de polisorbato 80, cultivo mínimo de 72 hs y que el paciente no esté recibiendo antibióticos. Los cultivos negativos podrían deberse también a la falta de una muestra adecuada.[19,21]

El patólogo siempre debe realizar tinción de Ziehl Neelsen para descartar mastitis tuberculosa, la cual presenta fibrosis, eosinófilos y necrosis caseosa y también debe excluir la sarcoidosis, la cual muestra fibrosis con granulomas no caseificantes y se acompaña de síntomas sistémicos.[6]

En nuestra serie, los 7 pacientes con recurrencia presentaron PMNID y el 85.7% vacuolas rodeadas de neutrófilos. El 42.5% tuvo cultivos positivos para corynebacterium y en un caso con cultivo negativo se hallaron bacilos intravacuolares.

En los 15 pacientes sin recurrencias, solamente un cultivo fue positivo (6.6%) y en una paciente tratada con tumorectomía se hallaron bacilos intravacuolares (6.6%). En 6 se observaron vacuolas (40%), en 8 PMNID (53.3%) y en 4 vacuolas y PMNID (26.6%). Al analizar esta población observamos que 11 (73%) tenían al menos un factor asociado al corynebacterium. Si agregáramos las 2 pacientes perdidas en seguimiento que tenían cultivo positivo para corynebacterium y sumamos las 7 recurrencias tendríamos un 83.3% de la población total (n: 24) con alguna asociación al corynebacterium. Existiría un subre-

gistro en la identificación microbiológica e histológica y la etiología bacilar podría estar subdiagnosticada dado que es difícil vincular la MGI a una causa infecciosa con cultivos estériles y pobre respuesta a los antibióticos.

El corynebacterium es resistente a los beta lactámicos, indicados empíricamente para las mastitis agudas y además junto con las fluoroquinolonas tienen baja solubilidad lipídica por lo que pueden no llegar al sitio de infección a pesar de sensibilidad en el antibiograma.[21] El diagnóstico de MGNQ podría resultar en un cambio de paradigma terapéutico hacia un tratamiento antibiótico extendido dirigido al corynebacterium.[19,22] El corynebacterium kroppenstedtii es lipofílico y la mama es favorable para su proliferación. Los antibióticos lipofílicos que serían los más adecuados para lograr una adecuada concentración en la mama son amoxicilina + ácido clavulánico, cefuroxima, ciprofloxacina, clindamicina, doxiciclina y claritromicina. La duración del tratamiento de 1 a 2 semanas no ha mostrado beneficios y puede desarrollar resistencia antibiótica por lo cual varios autores recomiendan un mínimo de 3 a 4 semanas. Se ha documentado buena respuesta con 4 semanas de ciprofloxacina como primera elección en cultivos positivos para corynebacterium kroppenstedtii.[16,17]

La falta de una clasificación clínica hace difícil comparar publicaciones y estratificar pacientes de acuerdo a su severidad y riesgo de recaída.

En 2016, Irkorucu propuso una clasificación de la MGI en 6 tipos: 1-Superficial limitada 2-Con absceso 3-Con fístula y ulcera 4-Compleja (masa dolorosa, absceso, úlcera y fístula uni o bilateral) 5-Recurrente y 6-Secundaria (tuberculosis, sarcoidosis, infecciones, etc.).[23]

Yaghan propuso en 2019 una clasificación clínica describiendo 4 patrones, A, B, C y D, agregándose la letra "e" en caso de enfermedad extra mamaria (ej. Eritema nodoso).[24] Esta clasificación es útil para agrupar los pacientes aunque aún no está claro si los patrones son diferentes estadios de la evolución crónica de la MGI o diferentes grados de respuesta inmunológica de los pacientes (Tablas 11 y 11 A).

Yilmaz evaluó 110 pacientes encontrando diferencias entre los pacientes con y sin recurrencia y clasificó factores de riesgo otorgándoles un puntaje (Tabla 12). Los pacientes con y sin recurrencia tuvieron un puntaje medio de 5.1 y 1.9 y en nuestra serie fue de 4.5 y 2.3 puntos.[5]

Tabla 11. Clasificación clínica de yaghan (R: Recurrencia).

Patrón	Características	Frecuencia	Tratamiento	R
A	Tumor indoloro símil carcinoma mamario sin signos de inflamación local	13,3%	Quirúrgico (con margen)	0%
B	Tumor doloroso con inflamación local no sugestiva de absceso	52,9%	Médico / quirúrgico	22,2%
C	Tumor doloroso con inflamación local asociado a absceso	26,4%	Médico / quirúrgico	50%
D	Tumor con fístula y/o úlcera (presentación subaguada-crónica)	7,3%	Médico / quirúrgico	40%

Tabla 11a. Nuestra casuística de acuerdo a la clasificación de yaghan (n: 24) (R: Recurrencia).

Patrón	Características	Frecuencia	Tratamiento	R
A	Tumor indoloro símil carcinoma mamario sin signos de inflamación local	25% (6 casos)	Médico:1 Quirúrgico: 5	0%
B	Tumor doloroso con inflamación local no sugestiva de absceso	12,5% (3 casos)	Médico: 2 Quirúrgico: 1	1 (14,3%)
C	Tumor doloroso con inflamación local asociado a absceso	37,5% (9 casos)	Médico / Quirúrgico	2 (28,6%)
Ce	C + Eritema nodoso	4,2% (1 caso)	Médico/ Quirúrgico	1 (14,3%)
D	Tumor con fístula y/o úlcera (presentación subaguada-crónica)	20,8% (5 casos)	Médico/ Quirúrgico	3 (42,8%)

El tratamiento de la MGI no está exento de controversias. No existen medidas preventivas ni estudios prospectivos que comparen terapéuticas y se requieren tratamientos prolongados con el objetivo de lograr la curación con la menor tasa de complicaciones, secuelas y recurrencias.

Algunos plantean el manejo expectante. Lai publicó un trabajo con 9 casos con un seguimiento promedio de 14.5 meses con un 50% de resolución espontanea al año. Bouton comunicó 27 pacientes con resolución espontánea en 7,4 meses con solo 3 recurrencias.[2,25] En la serie de 145 casos de Davis, 112 se curaron sin tratamiento en 5 meses con un 16% de recurrencias.[26]

Kaviani publicó 374 casos con respuesta favorable a los 7 meses en el 19% (casos leves) con observación y un 13% de recurrencias. Los casos moderados a severos los trató con antibióticos, corticoides, MTX y cirugía con 49% de curación, 17% con respuesta parcial, 6% de resistencia al tratamiento y 29% de recurrencias.16 Aghajanzadeh publicó una serie de 206 pacientes tratados con corticoides con buena respuesta. En este mismo sentido, en un ensayo clínico con 59 pacientes, que comparó la resección quirúrgica frente al tratamiento con corticoides y azatioprina, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, concluyendo que el tratamiento conservador debería ser la primera opción.[2]

Tabla 12. Score de yilmaz para valorar riesgo de recurrencia.

Score para MGI	Puntaje 0	Puntaje 1
Nº de nacimientos	2	≤3
Duración de la lactancia	18 meses	≤18 meses
BMI	30	≤31
Inflamación luminal	Ausente	Presente
Absceso	Ausente	Presente
Fístula	Ausente	Presente

La corticoterapia ha demostrado eliminar o disminuir las lesiones mamarias focales o difusas para permitir una resección quirúrgica completa. La dosis de 16/20 mg de meprednisona al día durante 8 semanas ha sido el tratamiento más utilizado, disminuyendo gradualmente la dosis hasta su suspensión. Ante la aparición de efectos adversos debido a su uso, falta de respuesta y para los que tengan contraindicaciones puede utilizarse MTX como una buena opción. Cuando la sospecha de absceso es alta debe drenarse ya que las tumoraciones generalmente terminan fistulizándose con la consiguiente deformación y secuelas, por lo cual el tratamiento quirúrgico es mandatorio para evitar la progresión. La tumorectomía con margen es el procedimiento de elección para casos localizados y en aquellas con compromiso difuso algunos plantean la mastectomía con reconstrucción. Kok realizó tumorectomía diagnóstica y terapéutica con una recurrencia del 23%, tratada con reescisión o con corticoides.[27] Atak y Akcan concluyeron que la cirugía constituiría la mejor opción, acompañándola con corticoterapia para reducir las lesiones y obtener mejores resultados estéticos. Wang, en su serie de 200 pacientes realiza en 156 tratamiento con corticoide seguido de cirugía conservadora con técnicas oncoplásticas y en 44 solo corticoterapia. La tasa de recurrencia del grupo quirúrgico fue de 5.1% mientras que del otro grupo fue del 22.7%.[3] Paiz publicó una serie de 20 pacientes tratados con diferentes abordajes, incluyendo cirugía (60% de casos), antibióticos, corticoides, tamoxifeno y antiinflamatorios con un 25% de recurrencias.[4] Las tasas de recurrencia de los diversos trabajos oscilan entre el 5-50%. El objetivo de la cirugía es remover la lesión con márgenes negativos. Esto explica las menores tasas de recurrencia post quirúrgicas, las cuales oscilan entre el 15-20%. En nuestra experiencia la mayoría de las recurrencias fueron post tratamiento médico (57.1%), mientras que las recaídas post tratamiento médico / quirúrgico fueron solo en 3 casos (42.9%). Las tratadas inicialmente solo con cirugía no presentaron recurrencias.

Las mayores limitaciones del trabajo fueron su diseño retrospectivo, el corto tiempo de seguimiento y que 10 pacientes continúan con medicación de mantenimiento. Del total de casos, 17 (70.83%) fueron

diagnosticados en los últimos 5 años, por lo tanto podría haber un sub diagnóstico previo y/o habría aumentado su incidencia.

CONCLUSIÓN

La MGI puede imitar un cáncer de mama o una mastitis aguda, por eso es importante sospecharla y no demorar la biopsia. Las imágenes son inespecíficas. La ecografía orienta el diagnóstico, permite drenar abscesos y tomar muestra de cultivo e histológica y monitorear la respuesta al tratamiento.

Es fundamental que el patólogo busque al corynebacterium o signos indirectos de su presencia, ya que el hallazgo de bacilos, vacuolas y/o PMNID sumado al compromiso cutáneo, abscesos, fístulas y/o úlceras, se correlaciona significativamente con la resistencia al tratamiento y recurrencia. Deben administrarse empíricamente antibióticos ante cuadros símil mastitis y dirigidos de acuerdo al cultivo y antibiograma. Si el cultivo fuera negativo y existen signos de sospecha debería plantearse tratamiento antibiótico empírico prolongado dirigido al corynebacterium.

El abordaje multidisciplinario es la mejor opción para manejar la inmunosupresión, reservando la cirugía para las complicaciones, drenar abscesos y realizar tumorectomías en lesiones asintomáticas o como rescate post tratamiento. La duración óptima del mismo aún no está definida y requiere mayor investigación.

Clasificar y categorizar cada paciente ayudara a establecer normas que permitirán un tratamiento personalizado. Proponemos que aquellos con enfermedad localizada, definida y bajo riesgo de recaída podrían beneficiarse de tumorectomía con márgenes negativos y aquellos con mayor compromiso y alto riesgo deberían realizar un tratamiento farmacológico complementado con cirugía para evitar la progresión y la recurrencia.

Sería muy útil la cooperación inter institucional con el objetivo de recopilar más datos que permitan conocer más acerca de esta enfermedad y poder realizar estudios prospectivos.

Referencias

1. Kessler E. Wolloch Y. Granulomatous mastitis: A lesion clinically simulating carcinoma. Am J Clin Pathol 1972; 58: 642- 46

2. Martinez-Ramos D., Simon Monterde L., Suelves -Piqueres C. et al. Idiopathic granulomatous mastitis: A systematic review of 3060 patients. The Breast Journal 2019; 00:1-6

3. Wang J., Zhang Y., Lu X., Xi C., Yu K., Gao R. and Bi K. Idiopathic granulomatous mastitis with skin rupture: a retrospective cohort study of 200 patients who underwent surgical and nonsurgical treatment. Journal of Investigative Surgery 2019; 10:1-6

4. Paiz M., Schwam J., Gomez A., Japaze H., Alvarez C., Brancato C., y Villarroel E. Mastitis granulomatosa crónica idiopática. Revista Argentina de Mastología 2014; 33 (119):166-173

5. Tonguc Utku Yilmaz, Bora Gurel, Sertac Ata Guler, Mehmet Ali Baran, Busra Ersan, Seda Duman, Zafer Utkan. Scoring granulomatous mastitis: an effective system for predicting recurrence? Eur J Breast Health 2018; 14: 112-116

6. D'alfonso T., Moo T., Arleo E., Cheng E., Antonio L. and Hoda S. Cystic neutrophilic granulomatous mastitis. Further characterization of a distinctive histopathologic entity not always demonstrably attributable to corynebacterium infection. Am J Surg Pathol 2015; 39(10): 1440-1447

7. Taylor G., Paviour S., Musaad S., Jones W. and Holland D. A clinicopathological review of 34 cases of inflammatory breast disease showing an association between corynebacteria infection and granulomatous mastitis. Pathology 2003; 35: 109-119

8. Renshaw A., Derhagopian R., and Gould E. Cystic Neutrophilic Granulomatous Mastitis: An underappreciated pattern strongly associated with gram positive bacilli. Am J Clin Pathol 2011; 136: 424- 427

9. Freeman CM, Xia BT, Wilson GC et al. Idiopathic granulomatous mastitis: A diagnostic and therapeutic Challenge. The American Journal of Surgery 2017; (214):701-706

10. Farrokh D., Alamdaran A., Sharifi Haddad A., Kheirollani M., Abbasi B.. Male granulomatous mastitis, a rarely encountered disorder. The breast 2019; 25 (3): 517-518

11. Durur-Subasi I. Diagnostic and interventional radiology in idiopathic granulomatous mastitis. The Eurasian Journal of Medicine 2019; 51(3): 293-297

12. Altunkeser A, Zeynep Arslan F. and Ali Eryilmaz M. Magnetic resonance imaging findings of idiopathic granulomatous mastitis: can it be an indirect sign of treatment success or fail? BMC Medical imaging 2019; 19(54): 1-5

13. Barreto D., Sedgwick E., Nagi C., Beneniste A. Granulomatous mastitis: etiology imaging, pathology, treatment and clinical findings. Breast Cancer Research and Treatment 2018; 171 (3):527-534

14. DeHertogh DA, Rossof AH, Harris AA, Economou SG. Prednisone management of granulomatous mastitis: surgery, treatment and reconstruction. N Engl J Med 1980; 303(14): 799-800

15. Chirappapha P., Thaweepworadej P., Supsamutchal C., Biadul N., Lertsithichai P. Idiopatic granulomatous mastitis: A retrospective cohort study between 44 patients with different treatment modalities. Annals of Medicine and Surgery 2018; 36: 162-167

16. Kaviani A. , Vasigh M., Omranipour R., Mahmoudzadeh H., Elahi A.,Farivar L., Zand S. Idiopathic granulomatous mastitis: Looking for the most effective therapy with the least side effects according to the severity of the disease in 374 patients in Iran. Breast Journal 2019; 00:1–6.

17. Saraiya N. and Corpuz M. Corynebacterium kroppenstedtii: a challenging culprit in breast abscesses and granulomatous mastitis. Current Opinion in Obstetrics and Gynecology 2019; 31 (5):325-332

18. Sangoi A. "Thick section" gram stain yields improved detection of organisms in tissue sections of cystic neutrophilic granulomatous mastitis. Am J Clin Pathol 2019; (XX): 1-5

19-Gautham I., Radford D., Kovacs C. et al. Cystic neutrophilic granulomatous mastitis: The Cleveland Clinic experience with diagnosis and management. The breast J. 2019; 25:80-85

20. Kivilcim T., Altıntoprak F., Memiş B., Ferhat Ferhatoğlu M., Kartal A., Dikicier E., Hakki Ciftçi I., Hüsniye Dilek F.. Role of Bacteriological Agents in Idiopathic Granulomatous Mastitis: Real or Not? Eur J Breast Health 2019; 15(1): 32-36

21. Johnstone K., Robson J., Cherian S., Cheong S., Kerr K., Bligh J. Cystic neutrophilic mastitis associated with corynebacterium including corynebacterium kroppenstedtii. Pathology 2017; 49(4):405-412

22. Brownson K., Bertoni D., Lannin D., Cohen P., Pronovost M. Granulomatous lobular mastitis - Another paradigm shift inTreatment. Breast Journal. 2019; 00:1-2

23. Irkorucu O. Granulomatous mastitis: a practical classification system. Ist Med Assoc J. 2016; 18(5): 307-308)

24. R. Yaghan, Hamouri S., Ayoub N., Yaghan L., Mazahreh T. A proposal of a clinically based classification for idiopathic granulomatous mastitis. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 2019; 20:929-934

25. Bouton ME, Jayaram L, O'Neill PJ, Hsu CH, Komenaka IK. Management of idiopathic granulomatous mastitis with observation. Am J Surg 2015 Aug; 210(2): 258-62.

26. Davis J., Cocco D., Matz S., et al. Re-evaluating if observation continues to be the best management of idiopathic granulomatous mastitis. Surgery 2019; 166(6): 1176-1180

27. Kokky K., Telisinghe P. Granulomatous mastitis: presentation, treatment and outcome in 43 patients. Surgeon. 2010; 8(4):197-201

28. Sangoi A. "Thick section" gram stain yields improved detection of organisms in tissue sections of cystic neutrophilic granulomatous mastitis. Am J Clin Pathol 2019; (XX): 1- 5

Debate

Dr. Uriburu: Muy interesante la minuciosa descripción que han hecho. Creo que está todo dicho, no ha quedado nada afuera de esta patología infrecuente. Cuando vemos en nuestra lista de espera a esta paciente, generalmente decimos: "¡Huy este caso otra vez!". Es uno de esos casos que uno quiere compartir y sobrellevarlo con un equipo de trabajo. Primero porque la paciente sufre, es una patología que es dolorosa, con una evolución tórpida, que parece que mejora pero empeora y si mejora luego recidiva. Entonces fue muy interesante el algoritmo, primero en cuanto al diagnóstico, para diferenciar entre la mastitis aguda y eventualmente el cáncer y de ahí la importancia de la punción biopsia, el recurso de la punción aspiración para hacer punciones iterativas evacuadoras de colecciones o eventualmente el drenaje incisional. En la breve experiencia que cada uno puede tener, creo recordar, aunque no tengo el minucioso análisis que han hecho ustedes, pero que en principio nos parece que la cirugía es el recurso último, extremo, nos parece más que nada para el tratamiento médico que usted bien ha descrito. Al respecto de esto, usted ha mencionado muy bien la alternativa entre la corticoterapia y el metotrexate, que lo estableció como alternativa para los casos que tienen tolerancia o que recaen, sin embargo me pareció ver, y esta es la pregunta, que casi la mitad de las pacientes recibieron corticoides más metotrexate. ¿Ese fue el tratamiento primario, están incluidas ahí todas las que no toleraron? Porque luego menciona a otra mitad que siguieron en mantenimiento solo con metotrexate. ¿Hay una indicación primaria del tratamiento combinado?

Dr. Fernández: Generalmente, al inicio, siempre se hace la meprednisona, que es la corticoterapia. A veces a las pacientes, por alguna cuestión de una comorbilidad o algo, no se les puede indicar, entonces se arranca con metotrexate de inicio. De hecho, ahora tenemos más pacientes tratadas con metotrexate, pero a veces eso depende de cada paciente en particular. Por eso el tratamiento es bien personalizado y lo consensuamos junto con la gente de reumatología, pero de preferencia siempre es la meprednisona. Como a veces uno tiene muchos efectos adversos con esta droga, obviamente no puede indicarla muchos meses seguidos porque trae sus comorbilidades, entonces si la paciente no ha mejorado, se va bajando la meprednisona, se le da el metotrexate y continúa con eso de mantenimiento que no tiene tantos efectos adversos.

Dr. Uriburu: Perfecto, me parecía haber interpretado que era el tratamiento combinado y no es así, es secuencial entonces.

Dr. Fernández: Exacto. Incluso ahora también además del metotrexate hay algunas drogas nuevas, como el micofenolato, que también se está utilizando. Tiene la desventaja que es una droga mucho más cara, o sea no es accesible para toda la población, sobre todo la hospitalaria.

Dr. Billinghurst: Coincido con el Dr. Uriburu que son esas pacientes que a uno le caen casi por defecto o porque se las sacan de encima en otro lado y son esos casos complicados. Lo que no pondría de entrada, porque he tenido varios casos de estos y me han llovido varios, el tratamiento quirúrgico como inicial, porque en realidad hoy los diagnósticos los hacemos todos por punción. Si hacemos el del cáncer también esto. Es verdad lo de los diagnósticos diferenciales, estoy de acuerdo y solo limitaría el tratamiento quirúrgico a la complicación o sea al absceso. Tenemos que achicar el absceso para que responda al antibiótico, pero los casos que yo he tenido, tratados con prednisona 6 meses, que se empieza con altas dosis y que después se va descendiendo, han remitido al punto que eso que nos ha pasado con el Dr. Cortese, que pensábamos que eran carcinomas de mama en estadios que ya comprometían la piel, involucionar de tal manera que no quedara una sola secuela. Después hemos tenido recidivas, pero no pondría, como vi

que pusieron ustedes, tratamiento quirúrgico de una lesión. En realidad, si tengo una punción de una lesión única, tampoco le hago tratamiento quirúrgico, porque me va a responder al tratamiento. Solo lo limitaría para la complicación del absceso. Creo que hecho el diagnóstico diferencial del cáncer, la mastitis y el cáncer de mama inflamatorio es fundamentalmente de tratamiento médico. Pero el trabajo sí, es un caso complicado de manejar.

Dr. Fernández: Estoy de acuerdo en cierta forma con el Dr. Billinghurst, lo que pasa es que por ejemplo, si tenemos una paciente que viene con una lesión única bien delimitada que obviamente es BIRAD-4 o BIRAD-5 porque es sospechosa la imagen, se punza y viene mastitis granulomatosa, los 5 casos que tuvimos así, los operamos y no tuvimos ninguna recurrencia ni complicación. También otros autores han publicado lo mismo. Esos pacientes, si se les hubiera dado tratamiento farmacológico, quizás hubieran respondido, pero no lo sabemos porque no lo hicimos. Está publicado que si esperamos a que una paciente, si no responde al tratamiento y se complica, correrla de atrás después quirúrgicamente va a ser difícil. Los casos que tuvimos que se resecaron las lesiones que no se habían llegado a complicar, no tenían ni fístulas, ni úlceras, ni la piel estaba comprometida, resecadas completas con márgenes, anduvieron todas bien y otros trabajos publicados están también en esa tesitura. La frase que mejor describe a esta enfermedad es que es el cáncer de mama benigno y quizás tengamos que tratarla como tal. Cuando viene avanzado debemos hacer neoadyuvancia, en este caso vendría a ser la inmunosupresión, con medprednisona, metotrexate o todo el resto de las drogas y después si persiste alguna lesión residual que no ha respondido a la medicación ir y resecar ese foco, porque hemos visto que a veces pequeños focos pueden persistir, incluso a veces son imperceptibles para las imágenes y otra vez en unos meses la paciente vuelve con la piel de nuevo eritematosa, con el absceso, con la fístula y entonces es complicado.

Dr. Corrao: Primero quería agradecer la presentación de este trabajo porque es una patología que en general siempre vemos de segunda o tercera consulta y en general no tenemos buenas respuestas. Concuerdo con las opiniones de las limitaciones del tratamiento quirúrgico, porque en general, por lo menos las que se presentaron en el centro donde yo trabajo, son lesiones que involucran toda la mama y que tienen fístulas y pápulas infectadas por todo el volumen de la mama, lo que en general hace difícil el tratamiento quirúrgico. Puntualmente lo que quería preguntar es si tienen una interconsulta de rutina con infectología, porque siempre tenemos el temor, cuando llegamos a este diagnóstico, independientemente del Ziehl-Neelsen, si nosotros podemos empezar a tratar con corticoides una paciente donde un diagnóstico diferencial puede ser la tuberculosis, incluso por micobacterias atípicas. Nosotros en general siempre hacemos una interconsulta con infectología hasta que nos dan el visto bueno como para hacerle un tratamiento con corticoides, como para no "incendiarla" a la paciente. Entonces quería saber cómo se manejaban ustedes al respecto.

Dr. Fernández: Sí, en algunos casos hemos consultado. El problema con esta patología es que el Corynectacterium es muy rebelde y al no tener un cultivo positivo el infectólogo no puede aportar mucho. De los 24 casos, solamente tuvimos 6 cultivos positivos y hoy que tenemos casi el doble de pacientes solo 8 son cultivos positivos. Es muy difícil de obtener este bacilo en los cultivos. La mayoría de los trabajos hablan de tratamientos antibióticos empíricos. Las que hemos tenidos a veces con cultivo positivo de antibiograma, hicimos la consulta y nos han sugerido algún antibiótico por sobre otro porque tiene mejor biodisponibilidad en el tejido adiposo y esto hace que llegue más a donde tiene actuar. Porque el tema es que, al estar el Corynebacterium en el tejido adiposo, cuesta que el antibiótico llegue el tiempo y la concentración suficientes como para poder erradicarlo, por eso también se postulan tratamientos prolongados.

Para una mastitis se dan 15 días de antibióticos y acá hemos dado un mes o incluso más tiempo a veces y rotado dos o tres esquemas distintos de antibióticos.

Dr. Uriburu: Muchas gracias Dr. Fernández por su minuciosa presentación.

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 consideracionesy/o correcciones del Secretario o Director de Publicaciones.

Todos los artículos deberán ser escritos en español, con el corrrespondiente 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 resaltará 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. Galactorrhoea: 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 subtitulado. 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.