

154

REVISTA ARGENTINA DE
MASTOLOGÍA

Órgano de la Sociedad
Argentina de Mastología

Volumen 42
Número 154
Junio 2023



SOCIEDAD
ARGENTINA DE
MASTOLOGÍA
1967 · 2017

SOCIEDAD ARGENTINA DE MASTOLOGÍA

COMISIÓN DIRECTIVA

PRESIDENTE

Dr. Luciano Cassab

VICEPRESIDENTE

Dr. Francisco Terrier

SECRETARIO

Dr. Carlos Martín Loza

PROSECRETARIO

Dr. Lucas Cogorno

TESORERO

Dra. Carola Allemand

PROTESORERO

Dr. Juan Isetta

DIRECTOR DE PUBLICACIONES

Dr. Gustavo Hauszpigiel

SUBDIRECTORA DE PUBLICACIONES

Dra. Sabrina Barchuk

SECRETARIA DE ACTAS

Dra. Verónica Fabiano

VOCALES TITULARES

1° Dr. Jorge Bustos

2° Dra. María Eugenia Azar

3° Dra. Gabriela Candás

4° Dr. Claudio Levit

5° Dr. Daniel Lehrer

VOCALES SUPLENTE

1° Dr. Roberto Billinghurst

2° Dr. Eduardo Cortese

3° Dr. Gastón Berman

ÓRGANO DE FISCALIZACIÓN

Dr. Juan Luis Uriburu

Dr. Eduardo G. González

Dr. Federico A. Coló

ÓRGANO DE FISCALIZACIÓN SUPLENTE

Dr. Roberto J. Elizalde

Dr. Roberto Castaño

Dr. Aníbal Núñez De Pierro

REVISTA ARGENTINA DE MASTOLOGÍA

DIRECTOR

Dr. Gustavo Hauszpigiel

DIRECTOR EDITORIAL

Dr. Gustavo Hauszpigiel

SUBDIRECTORA EDITORIAL

Dra. Sabrina Barchuk

SECRETARIA EDITORIAL

Dra. Priscila Holub

EDITORES ASISTENTES

Dra. Lucrecia Ballarino

Dr. Gastón Berman

Dra. María Florencia Calvo

Dra. María Victoria Costanzo

Dr. Alejandro Di Sibio

Dra. Guillermina Eidenson

Dra. Verónica Fabiano

Dra. Lucila Hansen

Dra. María Noel Hernández

Dr. Carlos Molina

Dra. Ana Mariela Motta

Dr. Juan Paris

Dra. María Angélica Pollina

Dra. Luciana Sabatini

Dra. Verónica Sanchoyena

Dr. Francisco Von Stecher

Dra. Valeria Vidales

Dra. Alejandra Wernicke

CONSEJO ASESOR HONORARIO

Dr. Antonio Lorusso

Dr. Edgardo T. L. Bernardello

Dr. Juan Margossian

Dr. Jorge Novelli

Dr. Héctor D. Vuoto

Dr. Aníbal Núñez De Pierro

Dr. Jorge R. Gori

Dr. Roberto Castaño

Dr. Roberto Elizalde

Dr. Federico Coló

Dr. Eduardo González

Dr. Juan Luis Uriburu

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

Sumario

EDITORIAL

- 7** Ganglio centinela en el cáncer de mama en estadio inicial: ¿Game over?
María Dolores Mansilla Figueroa

SESIONES CIENTÍFICAS TRABAJOS ORIGINALES

- 13** Impacto del Score de Recurrencia de 21 genes (Oncotype DX®) sobre la toma de decisión en tratamiento adyuvante: un estudio multicéntrico y colaborativo.
C. Allemand, A. Valerio, M. F. Calvo, G. Izbizky, I. Mc Lean, F. Terrier, J. Uriburu, F. Coló, F. Von Stecher, L. Benitez Gil
- 28** Biopsia radioquirúrgica asistida por radioscopia intraoperatoria. Descripción del método y nuestra experiencia en el Hospital Universitario Austral.
C. Condins Poussif, B. Morris, J. Barber, B. Garaycochea, C. Herbel, E. Beccar Varela, D. Montoya, C. Chwat, Darío Schejtman, M. Sanguinetti, P. García Suarez, E. Benedek, I. Ventura, C. Dellacanonica, E. Spengler, L. Mc Lean, I. Mc Lean
- 41** Adherencia de pacientes de alto riesgo heredo-familiar de cáncer de mama a “Programa de Vigilancia Activa”: experiencia de la Clínica de Alto Riesgo de Cáncer de Mama del Centro Mamario del Hospital Universitario Austral.
B. Garaycochea, D. Montoya, C. Herbel, L. Müller, J. Barber, B. Morris, E. Beccar Varela, C. Vallone, P. García Suarez, C. Chwat, I. Mc Lean

CASO CLÍNICO

59 Oncoplastia extrema: Cirugía conservadora en cáncer de mama multicéntrico. Presentación de caso clínico.
J. Cavallero, H. Ursino, M. D. Mansilla Figueroa, G. Berman, E. Armanasco, J. M. Ipiña, V. Cáceres, A. Aguilar, J. Gómez Escalante, B. Miller, R. Moreau y M. E. Azar

69 Reglamento de Publicaciones

Sumario

EDITORIAL

- 7** Ganglio centinela en el cáncer de mama en estadio inicial: ¿Game over?
María Dolores Mansilla Figueroa

SESIONES CIENTÍFICAS

TRABAJOS ORIGINALES

- 13** Impacto del Score de Recurrencia de 21 genes (Oncotype DX®) sobre la toma de decisión en tratamiento adyuvante: un estudio multicéntrico y colaborativo.
C. Allemand, A. Valerio, M. F. Calvo, G. Izbizky, I. Mc Lean, F. Terrier, J. Uriburu, F. Coló, F. Von Stecher, L. Benitez Gil
- 28** Biopsia radioquirúrgica asistida por radioscopia intraoperatoria. Descripción del método y nuestra experiencia en el Hospital Universitario Austral.
C. Condins Poussif, B. Morris, J. Barber, B. Garaycochea, C. Herbel, E. Beccar Varela, D. Montoya, C. Chwat, Darío Schejtman, M. Sanguinetti, P. García Suarez, E. Benedek, I. Ventura, C. Dellacanonica, E. Spengler, L. Mc Lean, I. Mc Lean
- 41** Adherencia de pacientes de alto riesgo heredo-familiar de cáncer de mama a “Programa de Vigilancia Activa”: experiencia de la Clínica de Alto Riesgo de Cáncer de Mama del Centro Mamario del Hospital Universitario Austral.
B. Garaycochea, D. Montoya, C. Herbel, L. Müller, J. Barber, B. Morris, E. Beccar Varela, C. Vallone, P. García Suarez, C. Chwat, I. Mc Lean

CASE REPORT

59 Extreme oncoplasty: Conservative surgery in multicentric breast cancer. Presentation of a clinical case.
J. Cavallero, H. Ursino, M. D. Mansilla Figueroa, G. Berman, E. Armanasco, J. M. Ipiña, V. Cáceres, A. Aguilar, J. Gómez Escalante, B. Miller, R. Moreau y M. E. Azar

69 Publications Regulations

GANGLIO CENTINELA EN EL CÁNCER DE MAMA EN ESTADIO INICIAL: ¿GAME OVER?

Dra. María Dolores Mansilla Figueroa

En el apasionante campo de la medicina, la constante innovación y el continuo cuestionamiento son fundamentales para impulsar el progreso. En este contexto, la biopsia de ganglio centinela, una técnica revolucionaria en su momento para el tratamiento del cáncer de mama, se encuentra desde hace varios años bajo escrutinio. ¿Es realmente necesario? ¿Podrían las imágenes ser clave para reemplazar la cirugía en esta área?. Hace 12 años, el destacado investigador italiano Oreste Gentilini y su equipo plantearon estas hipótesis al iniciar el ensayo SOUND, estudio que surge en medio de la agitación generada por el ensayo Z0011 y el fuerte cuestionamiento a la utilidad de la biopsia de ganglio centinela.

Tras más de una década de rigurosa investigación, el 17 de marzo de 2023, durante la 18ª Conferencia Internacional de Cáncer de Mama de St. Gallen en Viena, finalmente se revelaron los esperados resultados a 5 años del ensayo SOUND (Sentinel node vs Observation after axillary UltrasouND). Este estudio prospectivo, aleatorizado y controlado reclutó a mujeres mayores de 18 años con cáncer de mama en estadio inicial y candidatas a cirugía conservadora de mama más radioterapia. Las pacientes, con tumores menores a 2 cm y una evaluación ecográfica preoperatoria negativa de la axila, fueron asignadas aleatoriamente a dos grupos de tratamiento: biopsia de ganglio centinela +/- disección axilar versus no realización de estadificación quirúrgica axilar.

Los objetivos principales de este estudio eran tres: en primer lugar, determinar si en presencia de una evaluación axilar preoperatoria negativa, era posible evitar por completo la realización de la biopsia de ganglio centinela. Segundo, explorar si la decisión sobre el tratamiento médico adyuvante podía basarse únicamente en la biología del tumor, sin necesidad de la información patológica obtenida a través del ganglio centinela sobre el estado ganglionar. Por último, se investigaba si una evaluación axilar preoperatoria negativa podía mejorar la calidad de vida de las pacientes mediante un procedimiento quirúrgico menos invasivo. El ensayo estableció la supervivencia libre de enfermedad a distancia como el indicador clave para evaluar la eficacia de los tratamientos, ya que permite obtener resultados fiables en un período de tiempo más corto en comparación con la supervivencia global.

En Viena, frente a una audiencia expectante, Oreste Gentilini anunció los resultados del ensayo SOUND. Participaron aproximadamente 700 pacientes en cada grupo del estudio, con características similares en ambas ramas. La edad promedio de las pacientes fue de 60 años, el tamaño tumoral promedio fue de 1,2 cm y casi el 90% de las pacientes presentaban receptores hormonales positivos/HER2 negativo. En el grupo quirúrgico, el 84,6% de las pacientes tuvieron ganglio centinela negativo, el 13% presentó de 1 a 3 ganglios positivos, y solo se observaron 4 casos con más de 3 ganglios positivos en el vaciamiento axilar. No se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto al tratamiento adyuvante recomendado (endpoint secundario) ya sea uso de quimioterapia (20% en el grupo del ganglio centinela frente al 17% en el grupo sin cirugía), tratamiento endocrino o radioterapia. En el seguimiento a 5 años, Gentilini reportó 3 casos de recurrencia axilar aislada en la rama del ganglio centinela y 5 casos en la rama sin cirugía axilar, representando estos últimos un 0,7% de los casos. Se registraron 2 pacientes con recurrencia mamaria y axilar en el grupo del ganglio centinela, sin reportarse eventos de este tipo en el grupo sin cirugía. No se observaron diferencias significativas en recurrencias mamarias (1%), metástasis a distancia (2%), ni en muertes por cáncer de mama. A los 5 años, la supervivencia libre de enfermedad a distancia (endpoint primario del ensayo) fue del 97,7% en el grupo del ganglio centinela y del 98% en el grupo sin cirugía, demostrando la ausencia de diferencias significativas entre ambas ramas.

Entonces, ¿es el fin del juego para la biopsia de ganglio centinela a raíz de estos resultados? Gentilini se plantea esta pregunta y rápidamente lleva la discusión sobre varios ejes: 1. La información pato-

lógica proporcionada por el estado ganglionar se tiene en cuenta al decidir el tratamiento postoperatorio en pacientes jóvenes, especialmente en mujeres premenopáusicas y el carecer de estos datos podría afectar la elección del tratamiento postquirúrgico en este grupo de pacientes. 2. En el grupo de pacientes con HER2 positivo y triple negativo que se someten a cirugía primaria, la información sobre el estado ganglionar resulta relevante para las estrategias posteriores y la no cirugía axilar podría llevar a un infra o sobre tratamiento en estas pacientes. 3. La elección de duración del tratamiento endocrino adyuvante se adapta según el riesgo estimado y generalmente se prolonga después de 5 años en pacientes con enfermedad ganglionar. Por otro lado, la información del status axilar podría permitir la desescalada del tratamiento hormonal, especialmente en caso de efectos secundarios que afecten sustancialmente la calidad de vida. 4. Los tratamientos radiantes se adaptan con frecuencia en mujeres con compromiso nodal como complemento de la radioterapia mamaria, así como pacientes mayores de 70 años con axila negativa pueden evitar la irradiación sin que esto afecte su sobrevida, por lo cual la falta de estadificación quirúrgica de la axila podría dificultar la planeación del tratamiento radiante posterior a cirugía.

Ante los resultados presentados y luego de analizar sus fortalezas y limitaciones, los autores concluyen que omitir la cirugía axilar no es inferior a la realización de la biopsia de ganglio centinela en pacientes con tumores menores a 2 cm y axila ecográficamente negativa, siempre y cuando la falta de información patológica de la axila no afecte el tratamiento postoperatorio. Asimismo, destacan la excelente evolución de los pacientes del ensayo SOUND durante el seguimiento a 5 años, con un número extremadamente bajo de eventos relacionados con el cáncer de mama. Gentilini plantea también la necesidad de continuar investigando para mejorar los métodos de imágenes utilizados, respaldando además la reproducibilidad de la ecografía como un método simple y económico que debería aplicarse, a su entender, en todos los pacientes con cáncer de mama.

Como cierre de su presentación, el autor destaca que los datos del ensayo SOUND deben considerarse en el manejo multidisciplinario del paciente y en la toma de decisiones, con el fin de identificar aquellos pacientes que pueden omitir la realización de la biopsia de ganglio centinela sin afectar el plan de tratamiento posterior. Los resultados respaldan la seguridad de omitir la cirugía axilar al menos en mujeres arias, postmenopáusicas, RH+Her2- que cumplen los criterios del ensayo SOUND, siendo este grupo de mujeres más del 25% de las afectadas por cáncer de mama a nivel mundial y abogan-

do por la incorporación de estos datos a las guías internacionales de manejo, con el objetivo de reducir la necesidad de recursos humanos e infraestructura, sin afectar la seguridad oncológica.

El debate está abierto. La evidencia del SOUND se encuentra en línea con las múltiples guías internacionales que recomiendan omitir la biopsia de ganglio centinela en pacientes mayores de 70 años con cánceres luminales de pequeño tamaño cuyo plan de tratamiento adyuvante es claro y no incluye la adición de quimioterapia al tratamiento endocrino, así también como en pacientes que tienen tumores particularmente favorables, pacientes para quienes es poco probable que se vea impactada la selección de tratamiento adyuvante y/o radioterapia, o aquellos con condiciones comórbidas graves. Cabe aquí preguntarnos: ¿Podremos omitir la biopsia de ganglio centinela en pacientes mayores a 60 años, luminales que cumplan criterios SOUND? ¿Qué otro grupo de pacientes se ve impactado por los resultados de este ensayo? ¿Se restringe el SOUND a solo apoyar evidencia que ya teníamos?

Las limitaciones del estudio y el análisis de los datos que surgieron durante la presentación llevaron a la Dra. Mónica Morrow a destacar la falta de información sobre la radioterapia a la que fueron sometidas estas pacientes, ante lo cual el Dr. Gentilini responde que considera esa falta de información específica una limitación de su trabajo pero que, en su visión, no importa qué radioterapia hicieran, los pacientes del SOUND tuvieron una excelente evolución. Cuando analizamos este aspecto tengamos en cuenta que los trabajos que sostienen la observación de la axila son sobre pacientes con cirugía conservadora y tratamiento radiante. Esta misma observación se le hizo al ACOSOG Z0011 al momento de su presentación. ¿No estamos simplemente cambiando un tratamiento por otro en lugar de desescalar verdaderamente el tratamiento de la axila? ¿Estamos tratando las axilas con radioterapia?

Otra limitación del ensayo podría asentarse en la fuerte dependencia del operador en la realización de la ecografía axilar. ¿Se puede extrapolar la excelente evaluación de la axila de este trial evidenciada en la bajísima positividad de ganglios no centinelas positivos a ecografías realizadas en centros no especializados? ¿Tendremos algún otro método que no dependa tanto del factor humano para decidir qué axila es positiva y cuál no? ¿Los costos de la ecografía en determinados países pueden ir en detrimento de la realización de ecografía axilar en todos los pacientes con cáncer de mama? Gentilini explicó que está trabajando con su equipo en diferentes métodos imagenológicos para evaluar la axila, pero que considera a la ecografía la pie-

dra angular de la evaluación imagenológica de la axila y que se debe entrenar a especialistas para sacar el mayor provecho del método. En la Argentina tenemos una larga tradición de especialistas en ecografía y una amplia experiencia en este dominio, debemos apoyarnos en ellos.

Es de destacar también que la presentación careció de datos de calidad de vida, uno de los objetivos planteados al iniciar el ensayo y unos de los principales impulsores de desescalar la cirugía a nivel axilar. En publicaciones previas los autores analizaron los primeros 180 pacientes del SOUND reclutados utilizando cuestionarios especializados en la evaluación del miembro superior demostrando, tal como se esperaba, que los pacientes sometidos a biopsia de ganglio centinela tuvieron una mayor afectación en el postoperatorio temprano en comparación con los pacientes sin biopsia de ganglio centinela y los pacientes con vaciamiento axilar tuvieron una afectación mayor durante el período de seguimiento. Aguardamos los datos finales de morbilidad en el seguimiento a 5 años. ¿Qué alteraciones físicas presentaron las pacientes sometidas a biopsia de ganglio centinela? ¿Podemos encontrar un balance entre evitar morbilidad y no exponer a los pacientes a nuevos eventos oncológicos?

Mientras esperamos la presentación de nuevos estudios en la temática, como INSEMA a finales de 2024, junto a SOAPET en China, BOOG 2013-08 de Países Bajos y NAUTILUS de Corea para 2027, la comunidad médica se sumerge en una profunda reflexión sobre el impacto de los datos presentados, esperando ansiosamente los próximos avances en esta fascinante área de la medicina.

El SOUND fue recibido tibiamente en una sala repleta de especialistas poco adeptos a abandonar una maniobra tan elegante, simple y amada como el ganglio centinela. Pero tranquilos, ¡el juego no ha llegado a su fin! El avance científico implica tener una mente abierta a los nuevos desarrollos y cambios de paradigmas.

REFERENCIAS

Presentación Oral - 18ª Conferencia Internacional de Cáncer de Mama de St. Gallen - Viena Viernes 17 de marzo 2023 10:00–11:00 - Session 7: Controversies in the treatment of the axilla - SA 7.1

Omission of surgical staging of the axilla - O. D. Gentilini¹. - Breast Surgery, San Raffaele University and Research Hospital, Milano, Italy.

Gentilini O, Botteri E, Dadda P, et al. Physical function of the upper limb after breast cancer surgery. Results from the SOUND (Sentinel node vs. Observation after axillary Ultra-souND) trial. *Eur J Surg Oncol.* 2016;42(5):685-9.

Reimer T. Omission of axillary sentinel lymph node biopsy in early invasive breast cancer. *Breast.* 2023;67:124-128.

Hersh EH, King TA. De-escalating axillary surgery in early-stage breast cancer. *Breast.* 2022;62 Suppl 1(Suppl 1):S43-S49.

Impacto del Score de Recurrencia de 21 genes (Oncotype DX[®]) sobre la toma de decisión en tratamiento adyuvante: un estudio multicéntrico y colaborativo

Carola Allemand¹, Ana Clara Valerio¹, María Florencia Calvo¹, Gustavo Izbizky¹, Ignacio McLean², Francisco Terrier³, Juan Luis Uriburu⁴, Federico Coló⁵, Francisco Von Stecher⁶, Lisandro Benitez Gil⁷.

RESUMEN

En la actualidad, más de la mitad de las pacientes con cáncer de mama receptor hormonal positivo recibe algún esquema de quimioterapia adyuvante. Sin embargo, sólo algunas de ellas obtendrían un beneficio real en términos de supervivencia. Las plataformas genómicas permiten un mejor entendimiento de la heterogeneidad tumoral entre carcinomas con receptores hormonales positivos, Her2 negativos, habiendo sido validadas como herramientas para identificar aquellas pacientes que obtendrían un beneficio claro con el tratamiento quimioterápico. El objetivo de nuestro estudio es describir el uso de la plataforma genómica Oncotype Dx[®] y evaluar su impacto sobre la indicación del tratamiento adyuvante, evaluado principalmente a través del cambio de conducta en relación con la indicación final del tratamiento adyuvante

1 Hospital Italiano de Buenos Aires: MD Carola Allemand 0000-0001-9203-8935, Ana Valerio 0000-0001-6321-7790, María Florencia Calvo 0000-0002-2224-1564, Gustavo Izbizky 0000-0002-8511-5733

2 Hospital Universitario Austral, MD Ignacio McLean 0000-0002-4278-4638.

3 Hospital Italiano de La Plata, MD Francisco Terrier <https://orcid.org/0000-0001-9192-9090>.

4 Hospital Británico, MD Juan Luis Uriburu 0000-0001-6476-4067.

5 Instituto Alexander Fleming, MD Federico Coló 0000-0001-9572-233.

6 Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas "Norberto Quirno" (CEMIC), MD Francisco Von Stecher 0000-0001-9018-9449.

7 CEMA (Rosario), Lisandro Benitez Gil 0000-0003-2543-9178.

Correo electrónico:
maria.calvo@hospitalitaliano.org.ar

Material y método

Estudio multicéntrico observacional de cohorte llevado a cabo en distintas Unidades de Mastología de la República Argentina que utilizaran el Oncotype Dx[®] para esclarecer la indicación del tratamiento adyuvante en pacientes luminales Her2neu negativas en estadio

inicial. Se registraron las decisiones relacionadas con el tratamiento antes y luego de realizar la prueba genómica. El objetivo secundario consistió en describir los eventos en aquellas pacientes en quienes se solicitó dicho estudio.

Resultados

Entre enero de 2013 y diciembre de 2018, 211 pacientes con carcinomas luminales A o B, Her2neu negativas realizaron el Oncotype Dx® y fueron incluidas en el estudio. Según nuestros registros, 40% de las pacientes experimentó un cambio en la indicación del tratamiento adyuvante luego de realizada la plataforma genómica. De aquellas pacientes que tenían indicación inicial de hormonoterapia según parámetros tradicionales clínico-patológicos, 24% recibió adicionalmente quimioterapia. En relación con las pacientes que tenían indicación inicial de quimio y hormonoterapia, 49% experimentó un cambio en la indicación de su adyuvancia pudiendo realizar únicamente hormonoterapia. En relación a los eventos descritos en las pacientes participantes del trabajo, se registraron 4 muertes específicas por la enfermedad, una muerte por otra causa, 2 recaídas a distancia y un cáncer de mama contralateral.

Conclusiones

En nuestra población de estudio el uso del Score de Recurrencia (RS) resultó clínicamente significativo en relación al cambio de conducta en la toma de decisión para adyuvancia. En consecuencia, para este grupo de investigadores, ha demostrado ser una herramienta de significativa importancia en la decisión del tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama temprano, luminal, Her2neu negativo.

Palabras Clave

carcinomas luminales de mama, Oncotype DX®, plataforma genética, quimioterapia adyuvante.

ABSTRACT

Objective

Currently, over half of all patients diagnosed with hormone-receptor positive early stage breast cancer will receive some type of adjuvant chemotherapy (CHT), but only a few of them will actually benefit in terms of survival. Genomic platforms allow a better understanding of the heterogeneity among the different types of hormone receptor positive, her2 negative breast cancer, and have proven their validity as tools for identifying those patients who will obtain a clear benefit from CHT. The aim of our study was to analyze the use of the genomic platform Oncotype Dx® in our population and describe its impact on the decision of adjuvant treatment assessed through change in treatment decision.

Material and method

this was a real world collaborative observational study, which was performed across several Breast Units in Argentina. Patients who underwent Oncotype Dx® testing to determine adjuvant treatment were included. Decisions regarding treatment were settled before and after the oncotype was performed by the tumor boards of each Breast Unit.

Results

From January 2013 to December 2018, 211 patients with luminal A or B, her 2 negative breast cancer who underwent Oncotype Dx® testing were included. We found that treatment decisions were modified after Oncotype DX in approximately 40% of patients. In 24% percent of cases, chemotherapy was added to the initial treatment plan although endocrine therapy alone had initially been considered (potential subtreatment); and on the other hand, 49% of all patients were able to receive endocrine therapy only when, due to traditional prognostic factors, they would have received chemotherapy (potential over-treatment).

Conclusions

In our population, we found that the use of the Recurrence Score was associated with a significant change in treatment recommendation. We therefore consider it to be a very important tool and a decisive factor for the selection of adjuvant treatment in patients with hormone receptor positive, her2neu negative early breast cancer.

Key words

Breast cancer; Adjuvant chemotherapy; Early breast cancer; Estrogen receptor; Genomics.

INTRODUCCIÓN

A lo largo de los últimos años, el análisis genómico y molecular han adquirido un rol de gran relevancia en el tratamiento de las pacientes con cáncer de mama. En la actualidad, se estima que hasta 60% de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en estadio inicial que expresan receptores hormonales recibirá algún esquema de quimioterapia adyuvante; pero únicamente entre 2 y 10% de ellas obtendría algún beneficio en términos de supervivencia.^{1,2} Las pruebas genómicas permiten mejorar la comprensión de la heterogeneidad de los diferentes tipos de cáncer de mama.³ Estas pruebas han demostrado su validez como herramientas para identificar aquellas pacientes que obtendrán un claro beneficio que justifique la indicación del tratamiento quimioterápico.⁴ De esta manera se busca cumplir con premisas fundamentales en el tratamiento del carcinoma de mama: ajustar la adyuvancia al riesgo de recaída de cada paciente en forma individualizada evitando así la exposición a potenciales toxicidades y complicaciones no deseadas.^{4,5,6}

Dentro del abanico de pruebas genómicas disponibles, se encuentra el Oncotype Dx[®] que permite el cálculo de un índice pronóstico que varía en un rango de 0 a 100 (Recurrence Score[®], RS). Este valor representa una proyección teórica del riesgo de metástasis a distancia a 10 años. Históricamente, los parámetros clínicos y patológicos han sido los factores pronósticos tradicionales a partir de los cuales se ha determinado el tratamiento adyuvante. Ante la incorporación del RS a la planificación de adyuvancia, se ha descrito un cambio en la indicación muy variable, que oscila entre 27%-74% según las distintas guías.^{7,8}

El estudio TAILORx demostró que la mayoría de las pacientes con cáncer de mama luminal en estadio temprano no se benefician de la quimioterapia y establece al Oncotype como estándar de referencia.⁹ La publicación de los resultados del estudio prospectivo RxPONDER en pacientes con axila positiva, ha demostrado la validez del uso del RS para definir la indicación de adyuvancia en pacientes postmenopáusicas. Previamente a la publicación de dicho ensayo, ya varios grupos de trabajo habían publicado reportes de cambio de conducta en pacientes con axila positiva (1-3 ganglios) que alcanzaban incluso hasta un 51% de las decisiones. Para estas pacientes este cambio de conducta tiene un gran impacto ya que les evitaría la indicación de una quimioterapia probablemente no beneficiosa a pesar de presentar un factor pronóstico adverso como ha sido considerado clásicamente el compromiso axilar.^{10,11}

Planteado el interrogante de definir el mejor tratamiento adyuvante en las pacientes con carcinoma de mama de tipo luminal, Her2neu negativo, el objetivo primario de este trabajo fue analizar el uso del RS y su impacto en la indicación del tratamiento adyuvante, evaluado principalmente a través del cambio de conducta.

Secundariamente describiremos las características clínicas y patológicas de la población de pacientes en quienes se solicitó dicho estudio, los tratamientos adyuvantes indicados en los diferentes grupos y los eventos registrados durante el seguimiento.

Este trabajo se realizó de manera colaborativa entre algunos de los principales centros de Mastología de la Argentina, lo cual constituye en sí mismo un hecho novedoso de integración y participación conjunta de las distintas Unidades de Mastología de nuestro medio.

MATERIAL Y MÉTODO

El presente trabajo es un estudio de cohorte observacional multicéntrico. Realizado en las siguientes unidades de Mastología de la República Argentina: Unidad de Mastología del Hospital Italiano de Buenos Aires, Hospital Universitario Austral, Hospital Italiano de La Plata, CEMIC, Hospital Británico, Instituto Alexander Fleming, y Centro de Mastología de Rosario (CEMA).

El período de estudio comprendido fue de enero de 2013 a diciembre 2018. Las pacientes incluidas en el presente trabajo fueron las diagnosticadas, tratadas y seguidas con diagnóstico de cáncer de mama con inmunofenotipo Luminal A o B sin sobreexpresión del oncogén her2neu, que realizaron el estudio Oncotype.

Los datos clínicos y patológicos fueron obtenidos de la Historia Clínica de cada centro. Todas las pacientes fueron presentadas y discutidas en el Comité de Tumores semanal de la Unidad de Mastología correspondiente.

Con respecto a los parámetros histológicos, se consensuaron, sistematizaron y evaluaron según los siguientes lineamientos:

- Receptores hormonales: inmunohistoquímica automatizada y cuantificación según Score de Allred (intensidad + proporción).
- Her2neu: inmunohistoquímica automatizada y en caso de resultado equívoco fue confirmado mediante biología molecular con técnicas FISH, CISH ó SISH
- Ki67 fue tomado como parámetro para subdividir en inmunofenotipos Luminal A y B, evaluado promediando 3 campos.

En todos los casos se planteó inicialmente el tratamiento adyuvante según los datos clínico-patológicos previo a solicitar la plataforma genómica. Se dejó registro en el Libro de Actas de cada Unidad de Mastología de la indicación sugerida en el comité de tumores.

Luego de obtener el resultado de la prueba genómica (RS), se discutió nuevamente el caso en el comité de tumores, elaborando la nueva indicación de adyuvancia. Se dejó constancia en el Libro de actas dicha indicación, documentando en el mismo momento si existió un cambio de conducta a partir del RS.

En todos los casos se respetó la indicación que fue determinada a partir del resultado de la plataforma. En las pacientes con resultado de RS intermedio, se consensó el tratamiento según factores pronósticos tradicionales en conjunto con la paciente.

Análisis estadístico

Se presentarán las variables continuas como media y desvío estándar o mediana e intervalo inter cuartil para las variables cuantitativas. Se presentarán las variables categóricas como frecuencia observada y frecuencia relativa (porcentaje). Se considerarán estadísticamente significativas las probabilidades estimadas menores a 5%. El análisis estadístico se realizará con el software estadístico PSPP 0.8.

Consideraciones éticas

Por tratarse de una investigación Biomédica, todos los integrantes del proyecto se comprometieron a conocer y cumplir con todos los requisitos éticos, legales y jurídicos, establecidos en las normas bioéticas nacionales e internacionales como la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.

El presente es un estudio observacional que tuvo como objetivo final establecer si el score de recurrencia de 21 genes resultó determinante para definir el tratamiento quimioterápico adyuvante. Teniendo en cuenta que la información obtenida se obtuvo a partir de los registros de las historias clínicas, el comité de ética institucional no consideró necesario contar con un consentimiento informado. Asimismo, los resultados del presente estudio no afectarán bajo ninguna circunstancia el diagnóstico y/o tratamiento de las pacientes evaluadas. Todos los datos del estudio fueron tratados con máxima confidencialidad de manera anónima, utilizando una base de datos codificada (de cada centro) y con acceso restringido solo para el personal autorizado (Dra. Carola Allemand y Dra. Ana Valerio) a los fines del estudio de acuerdo con la normativa legal vigente Ley Nacional de Protección de Datos Personales 25.326 Ley de Habeas data.

RESULTADOS

Entre enero de 2013 y diciembre de 2018 se incluyeron 211 pacientes con cáncer de mama inmunofenotipo Luminal A o B sin sobreexpresión del oncogén Her2neu que realizaron el estudio Oncotype Dx. Todas ellas fueron diagnosticadas, tratadas y seguidas en diferentes Unidades de Mastología de Argentina. Las características clínicas e histopatológicas de estas pacientes se encuentran descritas en la Tabla 1. La mayoría de las pacientes fueron diagnosticadas en estadio I (72%) de tipo histológico ductal infiltrante no especial (76%). Se incluyeron sólo 24 pacientes (11%) con axila positiva.

Tabla 1. Características Clínico-Patológicas	N (%)	RS <11	11 . 25	>25	
Estadio					
I	148 (72)	27 (12.7)	83 (39.3)	38 (18)	
II	62 (29.3)	5 (2.3)	34 (16.1)	23 (10)	
III	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	p=0.16
Tipo Histológico		RS <11	11 . 25	>25	
Invasor NOS	162 (76.7)	18 (11.1)	88 (54.3)	56 (34.6)	
Lobulillar	30 (14.2)	6 (20)	20 (66.7)	4 (13.3)	
Mucinoso	3 (1.4)	2 (66.7)	1 (33.3)	0	
Otros	16 (7.5)	6 (2.8)	8 (3.7)	2 (0.9)	p=0.009
Receptor de Estrógenos		RS <11	11 . 25	>25	
Negativo	1 (0.5)	0	0	1	
Positivo	210 (99.5)	32 (15.2)	117 (55.8)	61 (29)	p=0.299
Receptor de Progesterona		RS <11	11 . 25	>25	
Negativo	21 (9.9)	0 (0)	6 (28.5)	15 (7.5)	
Positivo	190 (90.09)	32 (16.9)	111 (58.4)	47 (24.7)	p=0.0001
Compromiso Axilar		RS <11	11 . 25	>25	
Negativo	178 (84.3)	20 (15.5)	100 (53.5)	58 (31)	
ITC - micrometástasis	9 (4.2)	2 (22.2)	6 (66.7)	1 (11.1)	
Mactometástasis	12 (5.6)	0	9 (75)	3 (25)	
Perforación Capsular	4 (1.8)	1 (33.3)	3 (66.7)	0	p=0.45

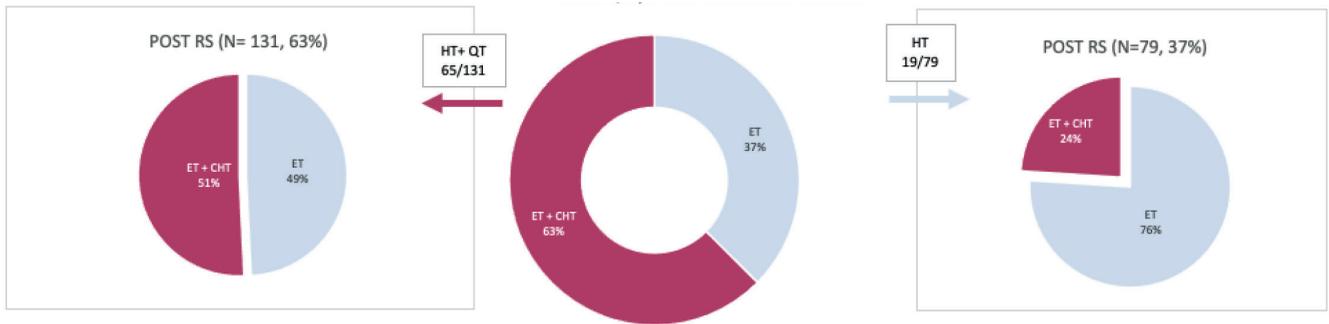
La distribución de resultados de Oncotype en base a la clasificación de Recurrence Score actual en toda la población estudiada (N: 211) fue la siguiente: 20% obtuvo un RS bajo (42 pacientes), 51% obtuvo un RS intermedio (107 pacientes) y un 29% obtuvo un RS alto (62 pacientes). Si analizamos los estudios solicitados previo al TAILORx en la población estudiada (N: 176), la distribución fue la siguiente: 52% obtuvo un RS bajo (92 pacientes), 30% obtuvo un RS intermedio (53 pacientes) y sólo 17% obtuvo un RS alto (31 pacientes).

La indicación del tratamiento adyuvante con hormonoterapia, sola o en combinación con quimioterapia, se realizó según los lineamientos de guías internacionales y normas de prácticas institucionales. Para analizar los resultados, se tuvo en cuenta el momento de solicitud de la prueba genómica, dado que muchas pacientes fueron definidas antes de la publicación del estudio TAILORx. De las 176 pacientes tratadas previo al TAILORx, se les ofreció: a aquellas con RS bajo, hormonoterapia; a las de RS alto, quimioterapia según lo consensuado en guías internacionales y normas de prácticas institucionales. Con respecto a las pacientes con RS en rango intermedio, se consensuó ofrecer quimioterapia en base a factores pronósticos tradicionales y a aquellas pacientes con RS mayor a 24.⁴

La conducta adoptada en las 35 pacientes incluidas luego de la publicación del TAILORx fue: aquellas con RS bajo hormonoterapia y a las de RS alto quimioterapia. Con respecto a las pacientes con RS en rango intermedio, se tuvo en cuenta la edad de la paciente al momento de la indicación. Las pacientes mayores de 50 recibieron hormonoterapia y a las pacientes menores de 50 se les ofreció quimioterapia en base a factores pronósticos tradicionales y con RS mayor a 21.

En base a nuestros registros, se consideró que en 84 casos (40%) hubo un cambio de conducta en la indicación de tratamiento adyuvante luego del uso del Oncotype Dx. De ellas, 19 pacientes (24%) que por parámetros clínico-patológicos hubieran recibido únicamente hormonoterapia, ajustaron su tratamiento con el agregado de una quimioterapia. El restante 76% de cambios de conducta en la indicación tuvo que ver con la indicación únicamente de hormonoterapia cuando por parámetros tradicionales hubieran recibido algún esquema de quimioterapia. Antes del RS, 63% de las pacientes habían sido consideradas candidatas a quimio hormonoterapia adyuvante y 37% a hormonoterapia sola (gráfico compuesto 1,2,3). Luego de haber obtenido el RS, la mayoría de las pacientes pudo realizar únicamente hormonoterapia (59%). Al describir el impacto del RS en relación al cambio de conducta en la indicación del tratamiento adyuvante, podemos ver como 60% de las pacientes mantuvieron la indicación inicial y 40% la modificó.

Gráfico 1, 2 y 3. Plan terapéutico original.



En relación al global de los tratamientos indicados en el total de la población estudiada, 85 de las 211 pacientes hicieron adyuvancia con quimioterapia y hormonoterapia (40%). En ellas, la quimioterapia indicada fue CMF (Ciclofosfamida, Metotrexato y 5-Fluorouracilo) en 24 pacientes, Antraciclinas (AC) por 4 ciclos en combinación con Paclitaxel por 12 ciclos en 33 pacientes, únicamente AC por 4 ciclos en 7 pacientes y las restantes 23 realizaron otros esquemas alternativos según consideración del equipo tratante. La hormonoterapia indicada fue Tamoxifeno en 50 pacientes, Anastrozol en 23 pacientes y 8 pacientes realizaron Tamoxifeno o Anastrozol más análogos de LHRH (Goserelin). De las 130 pacientes a las que se les indicó únicamente endocrinoterapia: 78 se encuentran en tratamiento con tamoxifeno, 43 pacientes con inhibidores de aromatasa y 9 pacientes reciben hormonoterapia asociado a análogos de LHRH (Goserelin). Se incluyeron 24 pacientes con axila positiva, de las cuales 9 tenían micrometástasis del ganglio centinela y 15 macrometástasis. Se realizaron 2 linfadenectomías axilares, sin presencia de otros ganglios no centinela positivos. De las 24 pacientes con axila positiva, 4 completaron quimioterapia con antraciclinas y 11 hicieron tratamiento hormonal en base al RS.

Gráfico 4. Edad y RS



Teniendo en cuenta el resultado del RS se realizó un subanálisis según la edad, el tamaño tumoral, el grado tumoral y el Ki 67 (Gráficos 4, 5, 6 y 7 respectivamente). Al analizar la edad de las pacientes, 25% de las mujeres menores de 40 años tuvieron RS de alto riesgo (RS>25), 54 % intermedio (RS 11-25) y 21 % RS de bajo riesgo. En las mujeres mayores de 70 años, el 32% de las pacientes obtuvo un RS de alto riesgo. Con respecto al tamaño tumoral, 24% (42) de las pacientes con tumores menores a

Gráfico 5. Tamaño tumoral y RS

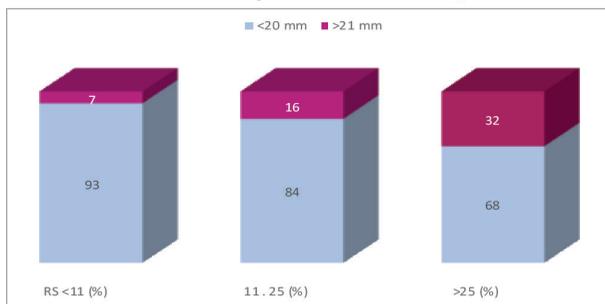


Gráfico 6. Grado histológico y RS

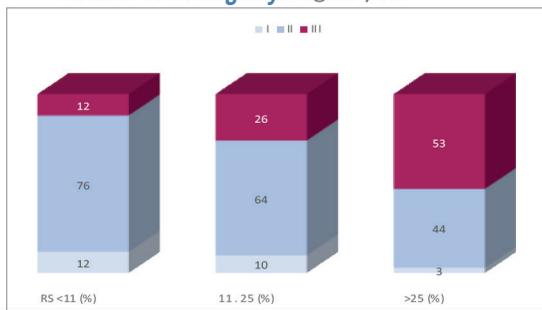
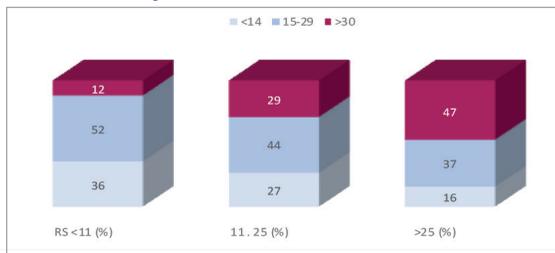


Gráfico 7. Ki-67 y RS



2 cm presentaron RS de alto riesgo de recurrencia, mientras que el 50% de las pacientes con tamaños tumorales mayores a 2 cm obtuvieron RS de alto riesgo (p=0,001). Al analizar el grado histológico, sólo 2 pacientes con tumores de bajo grado histológico tuvieron RS de alto riesgo, mientras que el 50% de los tumores de alto grado histológico tuvieron RS de alto riesgo (p=0,0001). En relación al índice de proliferación Ki-67, se puede observar cierta correlación entre este valor y el RS. No obstante, este hallazgo no es absoluto, al considerar que 16% de las pacientes con RS alto (RS>25) presentaron Ki-67<14% y 12% de las pacientes con Ki-67>30% obtuvieron RS de bajo riesgo. Estos resultados están en concordancia con los publicados en la literatura. Gluz et al. en el estudio Plan B ya describían cierta correlación, pero que aproximadamente un 15% de las pacientes con Ki-67 <20 presentaban RS de alto riesgo (>25) y por otra parte un porcentaje no despreciable de pacientes con Ki-67 >30 presentaban RS de bajo riesgo.¹²

Con respecto a los eventos documentados en las pacientes participantes del trabajo, se registraron 4 muertes específicas por la enfermedad, una muerte por otra causa, 2 recaídas a distancia y un cáncer de mama contralateral, con un seguimiento de 48-81 meses.

DISCUSIÓN

El tratamiento sistémico adyuvante ha reducido significativamente la mortalidad por cáncer de mama. Sin embargo, aún en condiciones óptimas de disponibilidad terapéutica, muchas pacientes no reciben el tratamiento más adecuado a sus necesidades. Esto a veces se debe a sobre- tratamientos (recibiendo citotóxicos de los cuales no obtendrán beneficio) como así también a sub- tratamientos.

Esto resalta la importancia de biomarcadores que ofrezcan la oportunidad de estratificar a las pacientes para poder indicar tratamientos con mayor precisión.^{6,13}

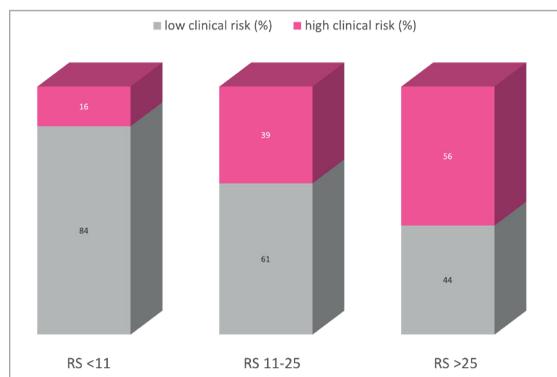
Hasta hace 10 años, la selección de tratamiento adyuvante se basaba primariamente en factores clínicos y patológicos tradicionales, anatómicos o biológicos determinados por la inmunohistoquímica. Con excepción del rol predictivo del receptor estrogénico o el status Her2neu para respuesta a la endocrinoterapia y terapias anti-her respectivamente, hasta el momento no se había descrito ningún factor específico que pueda predecir respuesta a tratamiento quimioterápico.

El Recurrence Score otorgado por la aplicación de la prueba genómica Oncotype Dx®, ofrecería una herramienta concreta para la estratificación de pacientes en base a su riesgo de recurrencia. El score ha sido validado clínicamente mediante estudios retrospectivos y prospectivos. Los estudios de validación retrospectiva estuvieron basados en el NSABP B-14 y NSABP B-20, los cuales evaluaron y siguieron a largo plazo a pacientes tratadas con tamoxifeno versus tamoxifeno más quimioterapia con ciclofosfamida, metotrexate y 5-fluorouracilo (CMF).^{7,8,14}

En la literatura publicada, se ha descrito un impacto variable del uso del Recurrence Score en la indicación de tratamiento sistémico adyuvante. Esta variabilidad se evidencia en el cambio de conducta a partir del uso del mismo, que oscila entre un 27% y un 74% dependiendo las series que sean tomadas en consideración, las guías de tratamiento adyuvante más habitualmente consultadas en cada población y también la disponibilidad de realizar el estudio genómico.^{10,15,11} A partir de la publicación de los resultados del RxPONDER y tomando como sustrato previo los estudios de validación retrospectiva que habían publicado reportes de cambio de conducta de hasta un 51% en pacientes con axila positiva (1-3 ganglios), evidenciamos que hasta en un 33% de las pacientes se podría evitar la indicación de quimioterapia potencialmente no beneficiosa aún en esta población de pacientes.^{16,17}

El estudio TAILORx publicado en 2018⁹, demostró que la mayoría de las pacientes no se benefician con el agregado de la quimioterapia por sobre la endocrinoterapia. De esta manera se establece al Oncotype cómo estándar de referencia para pacientes con carcinoma de mama inicial receptores hormonales (RH) positivos, Her2Neu negativo axila negativa, aportando claridad a las decisiones del tratamiento adyuvante. Entendiendo que los factores de riesgo clínico (grado histológico y tamaño tumoral) no son por sí solos suficientes para definir la adyuvancia, demostró que hasta un 73% de las pacientes con alto riesgo clínico tenían resultados de RS de 0-25 y podrían haber recibido sobretratamiento sin dicho resultado. Por otra parte, 43% de las pacientes con RS 26-100 tenían bajo riesgo clínico y podrían haber

Gráfico 8.



resultado subtratadas sin el resultado de la plataforma. Se interpreta, entonces, que de esta manera se puede identificar hasta 85% de mujeres a las que se les puede evitar la quimioterapia adyuvante, especialmente si son mayores de 50 años y tienen un RS menor de 25, y a mujeres menores de 50 años con un RS menor de 15. En nuestra serie pudimos observar que el 44% de las pacientes con RS>26 eran consideradas de bajo riesgo clínico, similar a lo reportado por Sparano. En el otro extremo, 16% de las pacientes con RS<10 eran consideradas de alto riesgo clínico (Gráfico 8).

Tal como mencionamos, en nuestra serie la distribución de resultados de Oncotype en base a la clasificación de Recurrence Score actual fue la siguiente: 20% obtuvo un RS bajo, 51% obtuvo un RS intermedio y un 29% obtuvo un RS de alto riesgo similar a lo publicado en el estudio TAILORx que fue del 27%, 43% y de 30% respectivamente.⁹

Con respecto a la tasa de cambio de conducta, 40% de las pacientes tuvieron una modificación en su tratamiento, la mayoría de ellas con una reducción significativa en la indicación de quimioterapia. Al analizar la planificación inicial de los tratamientos, 79 pacientes (37%) eran candidatas a recibir hormonoterapia como único tratamiento considerando factores clínico-patológicos. Por otra parte 131 pacientes (63%) tenían indicación de quimioterapia en combinación con hormonoterapia. Luego de realizar el RS, se constataron cambios en la recomendación de los tratamientos: 24% de las pacientes que inicialmente hubieran recibido solamente HT, ajustaron su tratamiento recibiendo quimioterapia adicionalmente. Por otra parte, 49% de las pacientes que inicialmente hubieran recibido quimioterapia, pudieron realizar únicamente hormonoterapia. En otras palabras, aproximadamente un cuarto de las pacientes en el grupo inicial de HT sola hubiese estado subtratada y casi la mitad de las pacientes con indicación inicial de quimioterapia hubiera estado sobretratada, considerando los resultados de la plataforma genética (gráfico 3).

Nuestra tasa de cambio de conducta se encuentra en concordancia con lo reportado en la literatura, aunque en el extremo superior, lo cual probablemente pueda atribuirse a un sesgo de selección. Como puede apreciarse a partir de la tabla 1, la mayoría de las pacientes incluidas en nuestra población de estudio fueron pacientes con tumores de inmunofenotipo Luminal B-like, estratificadas según Ki 67. Esta distribución probablemente represente uno de los motivos por los cuales la tasa de cambio de conducta sea ligeramente superior a lo publicado en la literatura, dado que las pacientes de menor ries-

go teórico (luminal-A-like por inmunohistoquímica) frecuentemente no tienen acceso a realizar la plataforma por motivos de cobertura del costo del estudio. En cambio, las pacientes Luminal B-like por inmunohistoquímica suelen contar con la cobertura de la prepaga de salud para realizar la plataforma.

En la actualidad, las pacientes con tumores luminales gracias a la hormonoterapia y las demás terapias sistémicas han reducido significativamente la tasa de eventos como las recaídas locales y a distancia. En nuestra población documentamos 4 muertes por la enfermedad y una recaída a distancia. Es probable que un mayor tiempo de seguimiento y ampliación de la población incluida nos permita obtener mayores conclusiones en relación al RS y el pronóstico a largo plazo en nuestra población.

CONCLUSIÓN

En nuestra población, el uso de la plataforma genómica Oncotype DX® y el Recurrence Score, resultó clínicamente significativa en relación al cambio de conducta de los tratamientos instaurados, resultando así un factor decisivo en la indicación de la adyuvancia en pacientes con receptores hormonales positivos y her2neu negativo. Si bien puede mencionarse un sesgo de selección a la hora de solicitar el estudio, esto se debe fundamentalmente a una limitante económica por falta de cobertura por las prepagas o posibilidad económica privada. Pese a esto, consideramos que el RS es una herramienta valiosa y en muchos casos deseable para poder ajustar y personalizar los tratamientos de nuestras pacientes, evitando en algunos casos una exposición innecesaria a efectos adversos de los tratamientos citotóxicos, como así también identificando a aquellas pacientes que con mayor certeza puedan obtener un beneficio con el tratamiento en términos de sobrevida.

REFERENCIAS

1. Effects of Chemotherapy and Hormonal Therapy for Early Breast Cancer on Recurrence and 15-Year Survival: An Overview of the Randomized Trials [Internet]. Vol. 106, *Obstetrics & Gynecology*. 2005. p. 407. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/01.aog.0000173956.06308.f7> ◀
2. Ribnikar D, Cardoso F. Tailoring Chemotherapy in Early-Stage Breast Cancer: Based on Tumor Biology or Tumor Burden? *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2016;35:e31–8. ◀
3. Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2004 Dec 30;351(27):2817–26. ◀
4. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Nov 19;373(21):2005–14. ◀◀
5. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015 Sep;26 Suppl 5:v8–30. ◀
6. Gradishar WJ, Anderson BO, Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison KH, et al. Breast Cancer, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020 Apr;18(4):452–78. ◀◀
7. Markopoulos C, van de Velde C, Zarca D, Ozmen V, Masetti R. Clinical evidence supporting genomic tests in early breast cancer: Do all genomic tests provide the same information? *Eur J Surg Oncol*. 2017 May;43(5):909–20. ◀◀
8. Mamounas EP, Tang G, Fisher B, Paik S, Shak S, Costantino JP, et al. Association between the 21-gene recurrence score assay and risk of locoregional recurrence in node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer: results from NSABP B-14 and NSABP B-20. *J Clin Oncol*. 2010 Apr 1;28(10):1677–83. ◀◀
9. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Jul 12;379(2):111–21. ◀◀◀
10. Lo SS, Mumby PB, Norton J, Rychlik K, Smerage J, Kash J, et al. Prospective multicenter study of the impact of the 21-gene recurrence score assay on medical oncologist and patient adjuvant breast cancer treatment selection. *J Clin Oncol*. 2010 Apr 1;28(10):1671–6. ◀◀
11. Partin JF, Mamounas EP. Impact of the 21-gene recurrence score assay compared with standard clinicopathologic guidelines in adjuvant therapy selection for node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2011 Nov;18(12):3399–406. ◀◀
12. Gluz O, Nitz UA, Christgen M, Kates RE, Shak S, Clemens M, et al. West German Study Group Phase III PlanB Trial: First Prospective Outcome Data for the 21-Gene Recurrence Score Assay and Concordance of Prognostic Markers by Central and Local Pathology Assessment. *J Clin Oncol*. 2016 Jul 10;34(20):2341–9. ◀
13. Mc Lean I et al PF. Comparación de la estratificación de riesgo de recurrencia de cáncer de mama con score IHC4+C y Score de Recurrencia de 21 genes. Estudio retrospectivo de evaluación de impacto teórico en toma de decisión. *Rev Arg Mastología*. 2015;34(125):41–51. ◀
14. Petracci F, Loza J, Coló F, Chacón R. Evaluación prospectiva de pacientes testeadas con Oncotype Dx® en Cáncer de Mama Temprano RE+/RP+/her2- en el Instituto Alexander Fleming. *Revista Argentina de Mastología*. 2016;36(127):90–102. ◀
15. Enewold L, Geiger AM, Zujewski J, Harlan LC. Oncotype Dx assay and breast cancer in the United States: usage and concordance with chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2015 May;151(1):149–56. ◀
16. Albanell J, González A, Ruiz-Borrego M, Alba E, García-Saenz JA, Corominas JM, et al. Prospective transGEICAM study of the impact of the 21-gene Recurrence Score assay and traditional clinicopathological factors on adjuvant clinical decision making in women with estrogen receptor-positive (ER+) node-negative breast cancer [Internet]. Vol. 23, *Annals of Oncology*. 2012. p. 625–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdr278> ◀
17. Oratz R, Kim B, Chao C, Skrzypczak S, Ory C, Bugarini R, et al. Physician survey of the effect of the 21-gene recurrence score assay results on treatment recommendations for patients with lymph node-positive, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Oncol Pract*. 2011 Mar;7(2):94–9. ◀

DEBATE

Dra. Azar: Primero felicitarte por el trabajo y a todos los que participaron en este trabajo multicéntrico. Así es como deberíamos trabajar en todo. Muy interesante esto de poder validar estas plataformas que a veces uno piensa si se adaptarán a nuestra población y ver que sí y que nos sirven a nosotros también. Eso me parece muy válido.

Dr. Terrier: Yo no opino del trabajo porque soy también autor pero, como dice Eugenia, creo que eso es lo más importante. La mayoría de los resultados ratifica lo de la literatura. Justamente, a veces, una de las críticas es “esto no está validado en nuestra población”. Así que me parece que es lo más importante.

Dra. Calvo: Creo que es nuestro desafío, somos una población que tiene como los dos extremos, muchos casos y muchas muertes, como lo peor de los dos mundos. Tenemos un estilo de vida muy occidentalizado con mucha incidencia y también muchas limitantes, con una tasa de sobrevida me-

nor a la de los países desarrollados. Me parece que está muy bueno que podamos analizar cómo se comporta nuestra población y cómo podemos hacer que estas intervenciones sean más accesibles para todos. Es una herramienta que ha demostrado su costo-efectividad en un montón de sistemas de salud, incluso tiene en sistemas de salud social. El Oncotype hoy por hoy en Canadá, Reino Unido es un estándar de cuidado y me parece que eso es algo que hay que pensar también a nivel local.

Dr. Terrier: La demostración del Oncotype es innegable, nosotros tenemos un problema de accesibilidad y por eso el sesgo que decías, en general todos los que lo hemos pedido, lo hacemos más en el más Luminal B malo que en el próximo al A.

Dra. Calvo: Sí totalmente de acuerdo.

Dr. Terrier: Muchas gracias, Dra. Damos por finalizada la 6ta. Sesión Científica.

SESIÓN CIENTÍFICA

Biopsia radioquirúrgica asistida por radioscopia intraoperatoria. Descripción del método y nuestra experiencia en el Hospital Universitario Austral.

Constanza Condins Poussif,
Bria Morris¹, Julia Barber¹,
Barbarita Garaycoechea¹, Cecilia
Herbel¹, Eduardo Beccar Varela¹,
Diana Montoya¹, Carina Chwat²,
Darío Schejtman, Marta
Sanguinetti, Pamela García Suarez,
Elide Benedek, Inés Ventura,
Cecilia Dellacanonica, Eunice
Spengler, Leonardo Mc Lean¹,
Ignacio Mc Lean¹

RESUMEN

Introducción

En la actualidad entre un 25 y 30% de los cánceres de mama se representan por lesiones no palpables. Es por eso que ha aumentado y se nos exige cada vez más en la detección de estas lesiones y posterior tratamiento de las mismas.

Presentamos en este trabajo nuestra experiencia desde 2014 a 2020 de la realización de Biopsia radio quirúrgica guiada por radioscopia intraoperatoria.

Objetivo

El objetivo de nuestro trabajo es evaluar si la BRQ asistida por radioscopia permitió mejorar ciertos parámetros, como la evaluación de márgenes quirúrgicos, tasas de re-tumorectomias, volumen de tejido resecado y tiempo quirúrgico empleado.

1 Servicios de Cirugía Mamaria, Radiología Mamaria y Anatomía Patológica, Centro Mamario, Hospital Universitario Austral.

2 Asesoramiento Académico, Hospital Universitario Austral.

Correo electrónico:
ccondins@cas.austral.edu.ar
centromamario@cas.austral.edu.ar

Material y método

Se realizó un estudio observacional retrospectivo de tipo corte transversal, incluyendo las pacientes con lesiones mamarias no palpables a las cuales se les realizó punción biopsia y colocación de clip metálico, y que luego fueron sometidas a BRQ en el Centro Mamario del Hospital Universitario Austral entre noviembre de 2014 a noviembre de 2020.

Resultados

Se incluyeron un total de 128 pacientes. En el 100% de las cirugías se logró la extracción del clip, colocado preoperatoriamente.

No encontramos diferencias estadísticamente significativas, entre ambos grupos con respecto a la edad de las pacientes, tipo de cirugía, piezas obtenidas, márgenes quirúrgicos y necesidad de re operación.

Sí se constató una diferencia estadísticamente significativa en cuanto al volumen total resecado, siendo esta menor en la técnica de BRQ con radioscopia, infiriendo un mejor resultado cosmético.

Conclusiones

La biopsia radioquirúrgica asistida por radioscopia es un procedimiento sencillo que permite extirpar las lesiones no palpables de la mama, minimizando la probabilidad de fallo del procedimiento, y con menor volumen de tejido mamario resecado. Con la sistematización de la técnica, se podrían mejorar otros parámetros, inclusive los costos del procedimiento, lo cual creemos que da un gran beneficio en la práctica diaria para la resección de estas lesiones.

Palabras Clave

Mama-Lesiones No Palpables-Biopsia Radioquirúrgica

ABSTRACT

Introduction

Currently, between 25 and 30% of breast cancers are represented by non-palpable lesions. That is why it has increased and we are increasingly required to detect these lesions and later treat them.

In this study we present our experience from 2014 to 2020 of performing intraoperative fluoroscopy-guided radio-surgical biopsy.

Objective

The objective of our work is to evaluate whether radioscopy-assisted BRQ allowed to improve certain parameters, such as the evaluation of surgical margins, re-lumpectomy rates, volume of resected tissue, and surgical time used.

Material and method

A retrospective cross-sectional observational study was carried out, including patients with non-palpable breast lesions who underwent a biopsy puncture and metal clip placement, and who then underwent BRQ at the Breast Center of the Austral University Hospital between November from 2014 to November 2020.

Results

A total of 128 patients were included. In 100% of the surgeries, the clip was extracted, placed preoperatively.

We did not find statistically significant differences between both groups with respect to the age of the patients, type of surgery, pieces obtained, surgical margins and need for reoperation.

A statistically significant difference was found in terms of the total volume resected, this being less in the BRQ technique with fluoroscopy, inferring a better cosmetic result.

The aesthetic result is very good.

Conclusions

Radioscopy -assisted radio surgical biopsy is a simple procedure that allows the removal of non-palpable breast lesions, minimizing the probability of procedural failure, and with a smaller volume of resected breast tissue. With the systematization of the technique, other parameters could be improved, including the costs of the procedure, which we believe is of great benefit in daily practice for the resection of these lesions.

Key words

Breast-Non-Palpable Lesions-Radio-Surgical Biopsy

INTRODUCCIÓN

Desde el comienzo del uso de la mamografía como método de detección poblacional del cáncer de mama, aumentó en forma significativa la detección de lesiones subclínicas, no palpables, que obligó al desarrollo de distintas técnicas quirúrgicas adaptadas a tal fin.¹⁻⁵ En la década del 60 se propuso el uso de clip metálico para la localización de lesiones no palpables, utilizándose agujas hipodérmicas rectas, agujas flexibles o la combinación de ambas, hasta que la llegada del arpón la convirtió en la técnica tradicional, con tasas de detección publicadas del 88 al 100%. En 1983 Svane describe la marcación mediante la inyección de carbón activado, argumentando una menor curva de aprendizaje y las ventajas de esta sustancia inerte que no difunde al tejido mamario periférico y que permanece estable días a semanas luego de su colocación. Las desventajas de este método son la aparición de granulomas por carbón, la dificultad que en ocasiones genera su presencia para el análisis histológico y los defectos cosméticos por la tinción cutánea.³⁻⁹

En 1997 se introdujo la técnica de *localización radioguiada de lesiones ocultas (roll)*. Mediante la misma, en un primer tiempo se realiza la localización de la lesión ya sea por ecografía o mamografía, con inyección de un radioisótopo y la obtención de imágenes gammagráficas. En un segundo tiempo, el radioisótopo será detectado intraoperatoriamente mediante una sonda isotópica portátil o sonda gamma.¹⁰⁻¹⁴

Las lesiones no palpables representan hasta el 30% de las lesiones detectadas por mamografía o ultrasonografía. Las mismas se representan con mayor frecuencia por grupos de microcalcificaciones y/o distorsiones parenquimatosas. En los casos que se requieren punción histológica y donde la imagen es extraída en su totalidad es de buena práctica la colocación de un clip metálico para la correcta identificación de la zona ante la posibilidad de una futura cirugía en base al resultado de anatomía patológica.¹⁵⁻¹⁸ Estos casos al realizar una biopsia radioquirúrgica es mandatorio reseca el clip y poder constatarlo a través de un estudio por imágenes, habitualmente una mamografía de la pieza quirúrgica. Sin embargo, hay lugares, donde no existen mamógrafos disponibles intraoperatorios o en la misma institución se suelen presentar demoras del procedimiento quirúrgico, sobre todo ante la necesidad de repetir estos estudios en diferentes piezas con la necesidad de constatar la presencia del clip.¹⁹ También, en ocasiones, no coinciden la marcación con carbón y el clip, encontrándonos en el quirófano con la disyuntiva hacia dónde continuar la disección. En estos casos la utilización de la radioscopia simplifica y acorta los tiempos operatorios, logrando fácilmente la extracción del mismo.

En 2014 incorporamos en el Hospital Universitario Austral, la utilización de radioscopia intraoperatoria con equipo de arco en C para la localización del clip, logrando de esta manera confirmar la extracción del mismo en la pieza quirúrgica de manera inmediata y muy sencilla.

OBJETIVO

El objetivo de nuestro trabajo es evaluar si la BRQ asistida por radioscopia permitió mejorar ciertos parámetros, como la evaluación de márgenes quirúrgicos, tasas de re-tumorectomias, volumen de tejido resecado y tiempo quirúrgico empleado.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio observacional retrospectivo de tipo corte transversal, incluyendo las pacientes con lesiones mamarias no palpables a las cuales se les realizó punción biopsia y colocación de clip metálico, y que luego fueron sometidas a BRQ en el Centro Mamario del

Hospital Universitario Austral entre noviembre de 2014 a noviembre de 2020. Se tomaron como criterios de exclusión aquellas pacientes con lesiones mamarias no palpables a las cuales no se colocó clip metálico luego de la punción biopsia preoperatoria. La comparación de grupos se realizó con test para variables continuas de distribución normal y wilcoxon para aquellas de distribución no normal, y Chi2 para variables categóricas. El análisis estadístico se realizó con STATA 14.2

Diseño de la técnica.

La técnica consiste en la realización de radioscopia intraoperatoria a través de un arco en C para localizar el clip metálico. Previo a la cirugía, se realiza la marcación del clip metálico, con 1 ml de carbón activado, Luego en quirófano y bajo anestesia general, a través de las diferentes orientaciones en los planos transversal y sagital se marca con agujas hipodérmicas de 21 gauges la localización del clip para comparar con la marca externa realizada durante la marcación preoperatoria. Eligiendo así la incisión correspondiente y con mejor resultado oncoplastico. Luego se realiza incisión en piel y mastotomía guiadas a través las agujas hipodérmicas y se constata que la pieza operatoria contenga el clip metálico. Se extrae la misma y se verifica nuevamente, en el mismo momento la presencia de los Clips ya mencionados. De esta manera se da por finalizado el procedimiento. Todas las piezas quirúrgicas fueron sometidas igualmente en estos casos, a mamografías post operatorias posteriores, como registro legal de la misma.

Del registro informatizado de historias clínicas PECTRA se obtuvieron datos de edad, sexo, tipo de cirugía, tiempo quirúrgico, tamaño de las piezas quirúrgicas, volumen resecado.

Se volcaron los datos en una base Excel encriptada, previamente autorizada por el Departamento de Desarrollo Académico y el comité de ética del Hospital Universitario Austral.

Para el reporte de las variables continuas se utilizó la media, desvío standard y rango, o mediana e intervalos intercuartílicos, de acuerdo a la distribución. Para las variables discretas se reportó el número y los porcentajes correspondientes.

Descripción de grupos

Se compararon las variables entre el grupo de pacientes en las cuales se llevó a cabo la técnica guiada bajo radioscopia (BRQ con radioscopia) versus aquellas en las cuales se realizó la técnica habitual con mamografía tradicional de la pieza quirúrgica (BRQ Clásica).

Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyó a pacientes femeninas, con lesiones no palpables de mama, con diagnóstico histológico previo, que presentaban indicación de cirugía conservadora y a las cuales se les había colocado clip metálico en el momento de la punción diagnóstica.

Se excluyó a las pacientes con lesiones palpables, y aquellas con lesiones no palpables, a las que no se les había colocado clip metálico preoperatorio, ya que es el elemento sobre el cual realizamos la guía radioscópica en nuestra técnica.

Tabla 1. Tipo de presentación imagenológica al momento del diagnóstico

	BRQ CLÁSICA	BRQ CON RADIOSCOPIA
	N=65	N=63
EDAD	52(10)	53(10)
MAMOGRAFÍA		
-DENSIDAD ASIMÉTRICA	4 (6%)	1(2%)
-DIST. TISULAR	3(5%)	3(5%)
-MICROCALCIFICACIONES	52(80%)	54(86%)
-NEGATIVA	2(3%)	2(3%)
-NÓDULO IRREGULAR	4(6%)	3(5%)
ECOGRAFÍA		
-NÓDULO REGULAR	6(10%)	1(2%)
-NEGATIVA	37(61%)	42(72%)
-NODULO IRREGULAR	18(30%)	15(26%)

RESULTADOS

En el periodo comprendido entre noviembre de 2014 y noviembre de 2020 se operaron 415 pacientes con diagnóstico de carcinoma ductal in situ y carcinoma invasor de mama, así como las lesiones proliferativas con criterio de biopsia quirúrgica. Se desestimaron 287 pacientes que no cumplieron con los criterios de inclusión o presentaron criterios de exclusión.

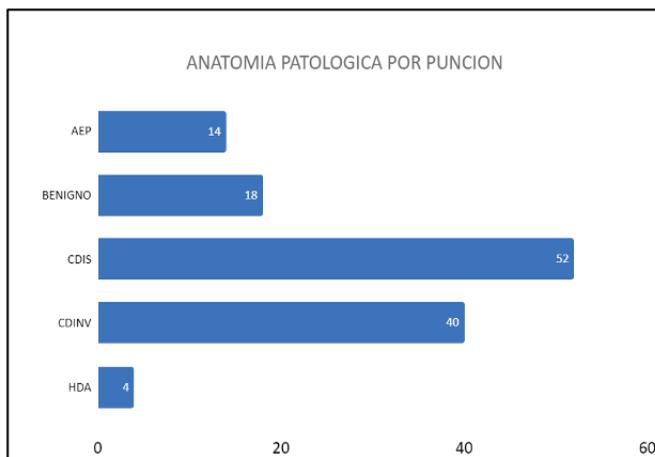
Se incluyeron un total de 128 pacientes. La media de edad fue de 51,8 años (DS 11,2), rango 26-80 años. En la tabla 1, se describen también el tipo de presentación imagenológica al momento del diagnóstico.

La BRQ clásica se realizó en 65 mujeres (50,8%) y en 63 se realizó BRQ con guía radioscópica (49,2%). En 92 pacientes (71,9%) se realizó BRQ sin otro procedimiento adicional.

En el gráfico 1 se describe el diagnóstico histológico obtenido por punción.

La anatomía patológica más frecuente que motivó las resecciones fue el Carcinoma Ductal In Situ (CDIS), que representó el 40.62% (N= 52) de las pacientes, seguida por Carcinoma Ductal Invasor (CDINV) que presentó un 31.25% (N= 40).

Gráfico 1: Diagnóstico histológico obtenido por punción



HDA: Hiperplasia Ductal Atípica, CDINV: Carcinoma Ductal Invasor, CDIS: Carcinoma Ductal In Situ, BENIGNO: Benigno, AEP: Atipia Epitelial Plana.

Doce pacientes requirieron re operación (9,4%) por márgenes comprometidos, sin diferencia entre ambos grupos.

Respecto al tiempo quirúrgico empleado, la mediana de tiempo quirúrgico fue de 75 minutos incluyendo las pacientes que se realizaron otra intervención en la cirugía. Si excluimos esas pacientes la mediana fue de 55 minutos (intervalo intercuartil 75/45).

Si bien el tiempo empleado en la BRQ con guía radioscópica Vs BRQ clásica se percibe como menor, no pudimos evidenciar esa diferencia en los registros de tiempo quirúrgico, probablemente secundario a un sesgo en los mismos y a la presencia de otros procedimientos concomitantes que prolongan el tiempo quirúrgico.

En el 100% de las cirugías se logró la extracción del clip, colocado preoperatoriamente.

A modo de resultados, en nuestra investigación desde noviembre de 2014 hasta noviembre de 2020, No encontramos diferencias estadísticamente significativas, entre ambos grupos con respecto a la edad de las pacientes, tipo de cirugía, piezas obtenidas, márgenes quirúrgicos y necesidad de re operación.

Tabla 2. Resultados según subgrupos.

	TÉCNICA CLÁSICA	TÉCNICA CON RADIOSCOPIA	P-VALUE
CIRUGÍA			0.19
BRQ	42 (65%)	50 (79%)	
BRQ+ BGC	18 (28%)	11 (17%)	
BRQ+IMPLANTE	0 (0%)	1 (2%)	
BRQ+ REDUCCION	1 (2%)	0 (0%)	
BRQ+ VAX	4 (6%)	1 (2%)	
ANATOMIA PATOLOGICA			0.91
AEP	5 (8%)	7 (11%)	
BENIGNO	8 (12%)	10 (16%)	
CDIS	21 (32%)	22 (35%)	
CDINV	19 (29%)	14 (22%)	
CLIS	2 (3%)	2 (3%)	
HDA	10 (15%)	8 (13%)	
PIEZAS QUIRÚRGICAS			0.16
1	39 (60%)	29(46%)	
2	22 (34%)	23 (37%)	
3	3 (5%)	10 (16%)	
4	1 (2%)	1 (2%)	
TAMAÑO DE LA PIEZA MAYOR (MM)	13	10	0.029
MARGENES QUIRURGICOS (MM)			0.44
0	32(49%)	36(57%)	
1	5(8%)	2(3%)	
2	28(43%)	25(40%)	
REOPERACION			0.25
SI	8(12%)	4(%)	
NO	57(88%)	59(94%)	

Tabla 2.

Sin embargo, nos parece muy importante destacar que Sí se constató una diferencia estadísticamente significativa en cuanto al volumen total resecado, siendo esta menor en la técnica de BRQ con radioscopia (29 versus 42 cm³), p 0,029 manteniéndose la diferencia estadísticamente al realizar el análisis multivariado.

DISCUSIÓN

La biopsia quirúrgica de las lesiones mamarias no palpables puede ser un procedimiento sencillo o muy complicado dependiendo de las características de la mama, de la localización de la lesión, de la estrategia utilizada y experiencia del equipo tratante. Está descripto que en aproximadamente 2% de los casos, la BRQ puede fallar en resear la lesión en cuestión.²⁰⁻²⁵ Son situaciones poco frecuentes pero muy desafortunadas, en las cuales luego de varias resecciones en distintos sectores de la mama, no se logra extirpar la zona marcada o la lesión radiológica buscada.

La visualización directa por radioscopia del clip metálico facilita mucho la identificación del mismo y disminuye la probabilidad de fallo en el procedimiento. En esta primera experiencia pudimos constatar que en todas nuestras pacientes con clip metálico sometidas a BRQ asistida por radioscopia se pudo extraer el mismo y la lesión buscada de una forma sencilla y exitosa.

Cada vez son más los casos de cáncer de mama que son sometidas a tratamientos neoadyuvantes, con altos porcentajes de respuesta patológica completa, y donde el clip metálico juega un rol fundamental en la localización y resección del lecho tumoral. Este estudio incluye solamente lesiones mamarias, pero la asistencia de la radioscopia intraoperatoria también es de mucha utilidad para la exéresis quirúrgica de ganglios axilares clipados y lesiones postneoadyuvancia, lo cual será motivo de otro análisis.

Comparativamente, no se detectaron diferencias en relación con el número de resecciones realizadas en cada cirugía, en los márgenes quirúrgicos ni en el número de re-operaciones. No obstante, sí pudimos constatar que la técnica asistida por radioscópica disminuyó en forma significativa el volumen total de tejido resecado, lo que se podría traducir en una mejoría del resultado cosmético de la cirugía.

Si bien en este estudio no se realizó un análisis de costos, actualmente existiría una sumatoria de procedimientos que aumentarían los mismos. No obstante, creemos que el próximo paso consiste en no realizar mamografía de la pieza quirúrgica, evitando la marcación con carbón en casos seleccionados y enviando la muestra directamente a estudio histopatológico. También creemos que, con la sistematización de la técnica, se podrá reducir significativamente el tiempo quirúrgico.

CONCLUSIÓN

La biopsia radioquirúrgica asistida por radioscopia es un procedimiento sencillo que permite extirpar las lesiones no palpables de la mama, minimizando la probabilidad de fallo de procedimiento, y con menor volumen de tejido mamarios resecado. Con la sistematización de la técnica, se podrían mejorar otros parámetros, inclusive los costos del procedimiento, lo cual daría un gran beneficio en la práctica diaria para la resección de estas lesiones.

REFERENCIAS

1. Skinner KA, Silberman H, Sposto R, Silverstein MJ. Palpable breast cancers are inherently different from nonpalpable breast cancers. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 705–10. doi: <https://doi.org/10.1007/s10434-001-0705-1> ◀
2. Cady B, Stone MD, Schuler JG, Thakur R, Wanner MA, Lavin PT. The new era in breast cancer. Invasion, size, and nodal involvement dramatically decreasing as a result of mammographic screening. *Arch Surg* 1996; 131: 301–8. ◀
3. Nederend J, Duijm LE, Louwman MW, Groenewoud JH, Donkers-van Rossum AB, Voogd AC. Impact of transition from analog screening mammography to digital screening mammography on screening outcome in The Netherlands: a population-based study. *Ann Oncol* 2012; 23: 3098–103. doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mds146> ◀
4. Hooley RJ, Greenberg KL, Stackhouse RM, Geisel JL, Butler RS, Philpotts LE. Screening US in patients with mammographically dense breasts: initial experience with connecticut public act 09-41. *Radiology* 2012; 265: 59–69. doi: <https://doi.org/10.1148/radiol.12120621> ◀
5. Montrey JS, Levy JA, Brenner RJ. Wire fragments after needle localization. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 167: 1267–9. doi: <https://doi.org/10.2214/ajr.167.5.8911193> ◀
6. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twentyyear follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1233–41. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa022152> ◀
7. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1227–32. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa020989> ◀
8. Houssami N, Macaskill P, Marinovich ML, Dixon JM, Irwig L, Brennan ME, et al. Metaanalysis of the impact of surgical margins on local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breastconserving therapy. *Eur J Cancer* 2010; 46: 3219–32. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.07.043> ◀
9. Monti S, Galimberti V, Trifiro G, De Cicco C, Peradze N, Brenelli F, et al. Occult breast lesion localization plus sentinel node biopsy (SNOLL): experience with 959 patients at the European institute of oncology. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 2928–31. doi: <https://doi.org/10.1245/s10434-007-9452-2> ◀
10. Luini A, Zurrida S, Galimberti V et al. Radioguided surgery of occult breast lesions. *Eur J Cancer* 1998; 34 (1): 205-6. ◀
11. Rovera F, Frattini F, Marelli M, Corben AD, Vanoli C, Dionigi G, et al. Radio-guided occult lesion localization versus wire-guided localization in nonpalpable breast lesions. *Int J Surg* 2008; 6(Suppl 1): S101–S103. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijvsu.2008.12.010> ◀
12. Davis PS, Wechsler RJ, Feig SA, March DE. Migration of breast biopsy localization wire. *AJR Am J Roentgenol* 1988; 150: 787–8. doi: <https://doi.org/10.2214/ajr.150.4.787> ◀
13. Homer MJ. Transection of the localization hooked wire during breast biopsy. *AJR Am J Roentgenol* 1983; 141: 929–30. doi: <https://doi.org/10.2214/ajr.141.5.929> ◀
14. Ahmed M, van Hemelrijck M, Douek M. Systematic review of radioguided versus wire-guided localization in the treatment of non-palpable breast cancers. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 140: 241–52. doi: <https://doi.org/10.1007/s10549-013-2547-5> ◀
15. Meyer JE, Smith DN, Lester SC, Kaelin C, DiPiro PJ, Denison CM et al. Large-core needle biopsy of nonpalpable breast lesions. *JAMA* 1999; 281:1638-1641 ◀
16. Vega Bolívar A. Intervencionismo mamario. *Radiología básica de la mama*. SEDIM 2010; Capítulo 5: 1-22. ◀
17. Gutiérrez-Sánchez JB, Montemayor-Martínez A, OrnelasCortinas G, Elizondo-Riojas G, Guerra-Leal JD. Utilidad del carbón activado en el marcaje de mama. *Medicina Universitaria* 2009; 11(42): 55-59 ◀
18. Consenso Nacional Inter-Sociedades sobre Cáncer de Mama:Pautas para el Diagnóstico y Manejo de las Lesiones Mamarias Subclínicas,2006 ◀
19. 14. Dodd GD, Fry K, Delany W. Preoperative localization of occult carcinoma in the breast. In: Nealon TF, ed. Management of the patient with cancer. Philadelphia: W. B. Saunders Co; 1966. pp. 183. ◀
20. Frank HA, Hall FM, Steer ML. Preoperative localization of nonpalpable breast lesions demonstrated by mammography. *N Engl J Med* 1976; 295: 259–60. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM197607292950506> ◀
21. Goudreau SH, Joseph JP, Seiler SJ. Preoperative radioactive seed localization for nonpalpable breast lesions: technique, pitfalls, and solutions. *Radiographics* 2015; 35: 1319–34. doi: <https://doi.org/10.1148/rg.2015140293> ◀

22. Chan BK, Wiseberg-Firtell JA, Jois RH, Jensen K, Audisio RA. Localization techniques for guided surgical excision of non-palpable breast lesions. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; CD009206. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009206>. pub2 ◀
23. Krekel N, Zonderhuis B, Muller S, Bril H, van Slooten HJ, de Lange de Klerk E, et al. Excessive resections in breast-conserving surgery: a retrospective multicentre study. *Breast J* 2011; 17: 602–9. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1524-4741.2011.01198.x> ◀
24. Parvez E, Cornacchi SD, Hodgson N, Thoma A, Kong I, Foster G, et al. A cosmesis outcome substudy in a prospective, randomized trial comparing radioguided seed localization with standard wire localization for nonpalpable, invasive, and in situ breast carcinomas. *Am J Surg* 2014; 208: 711–8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2014.05.030> ◀
25. Jackman RJ, Marzoni FA. Needle-localization breast biopsy: why do we fail?. *Radiology* 1997, 204:677-84). ◀

DEBATE

Dra. Azar: Felicitarle, excelente el trabajo. Todos usamos el intensificador de imágenes y el arco en C cuando no encontramos el carbón o el clip y estamos media hora intentando encontrar la lesión. Me parece bárbaro que lo sistematicen y hagan esto. Creo que es una idea muy interesante.

Dra. Condins Poussif: Muchas gracias, Eugenia.

Dr. Terrier: Vos lo diste a entender en un momento del trabajo, pero, si esto lo sistematizan o lo llevan a la práctica en todo tipo de lesiones, deberían colocarle un clip a los nódulos no palpables cuando se hace la punción. Porque por lo que veo, la mayoría de los casos son calcificaciones que llevan el clip implícito.

Dra. Condins Poussif: También se hace en los nódulos que no son palpables. La estadística nos dio que en la ecografía la gran mayoría fueron negativas, pero se hace en los nódulos no palpables también.

Dr. Berman: Te felicito por el trabajo, muy prolijo e interesante. Hoy por hoy se habla de lo que se llaman incisiones de baja visibilidad. Ya el concepto de que la incisión tiene que ir si o si encima del tumor, es de alguna manera arcaico. Por supuesto que en algunos casos se sigue haciendo, pero en otros siempre tratamos de lograr una incisión de baja visibilidad o una incisión visible pero a veces tunelizando, porque por ejemplo, si tenemos un tu-

mor en puente superointerno o una lesión no palpable que tenemos que reseca, hay que tratar de respetar el escote social de la paciente. Entonces la pregunta es, no sé si ustedes tienen la evaluación del tipo de incisión que hacen con la biopsia radioquirúrgica estándar habitual versus esto, si la radioscopia les permite también hacer un cambio en relación con dónde van a ubicar la incisión.

Dra. Condins Poussif: Muchas veces nos permite hacer un cambio y también en el trabajo mostramos la biopsia radioquirúrgica clásica. En incisiones donde nos quedemos, por ejemplo, en un cuadrante inferointerno, quizá uno no utiliza la radioscopia, usa la biopsia radioquirúrgica clásica, buscando, obviamente, el fin oncoplastico también. Pero sí muchas veces con la estereotaxia que hacemos, igualmente logramos, difiriendo la incisión, reseca los clips.

Dra. Russo (online): ¿Se utilizó alguna protección para la irradiación durante el procedimiento?

Dra. Condins Poussif: Sí por supuesto. Siempre que usamos un intensificador de imágenes nos ponemos los chalecos de protección y los cuellos para protección tiroidea, como en cualquier otro procedimiento con radioscopia.

Dr. Terrier: El chaleco plomado es indispensable, el tiroideo hasta podría ser discutible. Está como de moda, es nada más que una "bufandita".

SESIÓN CIENTÍFICA

Adherencia de pacientes de alto riesgo heredo-familiar de cáncer de mama a “Programa de Vigilancia Activa”: experiencia de la Clínica de Alto Riesgo de Cáncer de Mama del Centro Mamario del Hospital Universitario Austral.

Barbarita M. Garaycochea¹,
Diana Montoya¹, Cecilia Herbel¹,
Lara Müller¹, Julia Barber¹, Brian
Morris¹, Eduardo Beccar
Varela¹, Constanza Vallone²,
Pamela García Suarez³, Carina
Chwat⁴, Ignacio Mc Lean¹

RESUMEN

Introducción

Las mujeres con predisposición genética-familiar presentan un riesgo más elevado de desarrollar cáncer de mama.

La vigilancia es una de las estrategias más efectivas para ofrecer a este subgrupo de mujeres, sin embargo la adherencia a la misma puede ser dificultosa.

Objetivo

Analizar la adherencia de las pacientes con Alto Riesgo Heredo-Familiar (ARHF) al programa específico de “Seguimiento de pacientes de Alto Riesgo” del Hospital Universitario Austral.

Centro Mamario, Hospital Universitario Austral,
Pilar, Provincia de Buenos Aires
1 Servicio de Cirugía Mamaria
2 Servicio de Genética Médica
3 Servicio de Radiología Mamaria
4 Servicio de Cirugía General

Correo electrónico:
bgarayco@cas.austral.edu.ar

Material y método

Se revisaron de forma retrospectiva datos de 104 mujeres sanas con ARHF que ingresaron al programa de vigilancia: "Seguimiento de pacientes de Alto Riesgo" del Hospital Universitario Austral en el período comprendido entre junio de 2016 a febrero de 2022.

Resultados

La adherencia al programa fue total en 38 pacientes (36,54%) y parcial en 42 (40,38%). Se observó falta de adherencia en 24 pacientes (23,07%). La causa más prevalente fue la incomodidad al realizar la resonancia (54,16%). Analizando la adherencia según el año de ingreso al programa se observa una caída significativa a partir del 3er año de seguimiento y solo 48,98% completaron la sexta ronda.

Conclusiones

La falta de adherencia observada fue significativa. Los datos demostrados apuntan a una necesidad de continuar desarrollando estrategias que faciliten el seguimiento.

Palabras Clave

Alto riesgo heredo-familiar. Programa de vigilancia en alto riesgo. Adherencia.

ABSTRACT

Introduction

Women with a genetic-familial predisposition have a higher risk of developing breast cancer. Surveillance is one of the most effective strategies to offer this subgroup of women, however adherence to it can be difficult.

Objective

To analyze the adherence of patients with High Risk of Familial-Hereditary (HRFH) breast cancer to a specific program: "Follow-up in High Risk patients" of the Austral University Hospital.

Material and method

Data from 104 women with HRFH who were admitted to the surveillance program: "Follow-up in High Risk patients" of the Austral University Hospital in the period from June 2016 to February 2022 were retrospectively reviewed.

Results

Adherence to the program was complete in 38 patients (36,54%) and partial in 42 (40,38%). 24 (23,07%) patients had lack of adherence. The most prevalent cause was discomfort when performing the resonance (54,16%). When we analyze adherence according to the year of admission to the program, a significant drop is observed from the 3rd year of follow-up and only 48,98% completed round six.

Conclusions

The observed lack of adherence was significant. The demonstrated data points to a need to continue developing strategies that facilitate monitoring.

Key words

High risk of familial-hereditary breast cancer. High risk surveillance program. Adherence.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la neoplasia maligna sólida más frecuente en las mujeres y representa la segunda causa más común de muerte relacionada con cáncer en mujeres.^{1,2}

En un 25-30% de los casos se observa una predisposición familiar a desarrollar la enfermedad y un 5-10% de todos los casos se producen por mutaciones heredadas que se transmiten a lo largo de generaciones. Dentro de los pacientes con predisposición familiar un 15-35% corresponden a cáncer de mama hereditario. Las mujeres con predisposición genética o familiar presentan un riesgo más elevado de desarrollar la enfermedad y en muchas ocasiones a edades más tempranas.³

Debido a la alta incidencia de la enfermedad es fundamental identificar a este subgrupo de pacientes para poder ofrecerles las distintas modalidades de prevención en el marco de un proceso de asesoramiento genético.

Las estrategias de Reducción de Riesgo son variadas e incluyen: quimio-prevención mediante hormonoterapia, cirugías de reducción de riesgo y vigilancia activa, siendo esta última una de las estrategias más efectivas y ampliamente aceptada por las pacientes.⁴⁻⁶

Con respecto a los protocolos de vigilancia en pacientes de alto riesgo, existen numerosas guías de recomendación para el seguimiento de las mismas. Si bien difieren en algunas cuestiones acerca de la periodicidad o edades de seguimiento, dichos protocolos realzan la importancia de incorporar la Resonancia Magnética Nuclear con Gadolinio (RMN) como elemento fundamental para la detección temprana de lesiones malignas. La utilización de la RMN se recomienda a partir de los 25 años, ya que ha demostrado una mayor sensibilidad comparada con la mamografía (MX) en este grupo etario. La MX anual es introducida a partir de los 30 años o 10 años antes de la edad del familiar más joven afectado. Se sugiere el seguimiento con examen físico semestral. Con respecto a la ecografía mamaria (ECO) la misma tiene un rol complementario en algunos casos.³

En el año 2015 el Centro Mamario del Hospital Universitario Austral decidió crear la Clínica de Alto Riesgo para Cáncer de Mama con el objetivo de canalizar la problemática de este grupo de pacientes. En el año 2016 iniciamos un "Programa de Seguimiento de pacientes de Alto Riesgo" en el cual las pacientes realizan en forma coordinada y programada la MX, ECO y RMN, accediendo a un informe conjunto de los mismos.

La eficacia de los programas de vigilancia se basa en la detección temprana de lesiones malignas que conllevan al mejor pronóstico de la enfermedad, sin embargo, no existe en nuestro medio datos que demuestren la adherencia de las pacientes a los mismos.

Varios factores pueden influir en el abandono o falta de cumplimiento. La temprana edad de inicio de los estudios, la periodicidad cercana entre los mismos, la necesidad de realizar dicho control durante toda la vida (ya que no hay una edad recomendada de finalización del screening) son elementos que contribuyen a la pérdida de continuidad en este esquema de control.^{5,7,8}

Nuestra intención es analizar la adherencia de las pacientes de alto riesgo a este programa específico de seguimiento con RMN, MX/ECO y examen físico semestral luego de 68 meses de seguimiento desde el inicio del mismo.

OBJETIVO

El objetivo del presente trabajo es evaluar la adherencia global de pacientes de alto riesgo incluidas en el “Programa de Seguimiento de pacientes de Alto Riesgo” del Hospital Universitario Austral en el período comprendido entre junio de 2016 a febrero de 2022. Describir la adherencia en el tiempo a dicho programa y las variables que pudieron influir en el cumplimiento. Como objetivo secundario se plantea evaluar la eficacia del programa en base a la tasa de identificación de carcinomas durante el seguimiento y el estadio tumoral al momento del diagnóstico.

MATERIAL Y MÉTODO

Se llevó a cabo un estudio observacional descriptivo, retrospectivo de corte transversal, que incluyó mujeres sanas consideradas de ARHF que ingresaron a un programa específico de vigilancia: “Seguimiento de pacientes de Alto Riesgo” de la Clínica de Alto Riesgo del Centro Mamario del Hospital Universitario Austral en el período comprendido entre junio de 2016 a junio de 2019. Se evaluó el seguimiento hasta febrero de 2022 incluido.

En junio de 2016 comenzó nuestro programa específico para pacientes consideradas de ARHF que luego de la consulta con el especialista en Mastología y evaluando las distintas estrategias de reducción de riesgo, decidieron realizar “Vigilancia Activa”. El programa fue diseñado con el fin de facilitar el acceso programado a las distintas modalidades de imágenes, obtener un informe conjunto de los mismos, y optimizar el seguimiento en el tiempo evaluando su efectividad y accesibilidad.⁹

A las pacientes se les indicó RMN, MX/ECO anual y examen físico en forma semestral a partir de los 25-30 años. Una base de datos fue diseñada específicamente para cargar los datos de las pacientes que ingresaron al programa y una secretaria fue entrenada para coordinar los turnos.

En base a este registro de datos, las pacientes fueron citadas vía mail anualmente para realizar en forma conjunta los tres estudios. Estos fueron evaluados por el mismo especialista en diagnóstico por imágenes, permitiendo de esta manera obtener un informe conjunto e integrado de los mismos. La evaluación semestral con examen físico fue realizada por el Mastólogo. En las pacientes BRCA positivas en vigilancia, consideradas de mayor riesgo, se coordinaron los estudios con intervalo semestral. Con respecto a la edad de finalización, no se definió de manera estricta debido a la variedad de criterios en las distintas publicaciones. La paciente de mayor edad incluida fue de 68 años.

Criterios de inclusión

Se incluyeron pacientes consideradas de ARHF que ingresaron al programa de "Seguimiento de pacientes de Alto Riesgo" de la Clínica de Alto Riesgo para Cáncer de Mama del Hospital Universitario Austral en el período comprendido entre junio de 2016 y junio de 2019. Para identificar a estas pacientes y ofrecerles vigilancia se tuvieron en cuenta los criterios de las guías internacionales de NCCN "Guidelines for genetic/familial risk assessment: Breast and ovarian" y el "Consenso Nacional Inter Sociedades para Alto Riesgo en Cáncer de Mama".^{3,10}

Criterios de exclusión

- Antecedente personal de carcinoma de mama y alto riesgo previo al inicio del programa.
- Pacientes que no deseaban realizar seguimiento con RMN.
- Pacientes que eligieron estrategias de reducción de riesgo previo al inicio del programa.
- Pacientes que no deseaban seguimiento en el programa.
- Mutación familiar conocida que luego del testeo no califica para seguimiento de alto riesgo.

La recuperación de los datos se llevó a cabo a través de una base de datos Excel específica del programa donde se habían incluido previamente pacientes en seguimiento y de la historia clínica informatizada en el sistema PECTRA del Hospital Universitario Austral. Los pacientes se codificaron de acuerdo a su historia clínica y se anonimizaron previo al análisis de los datos.

Las variables analizadas fueron: edad, antecedentes familiares de cáncer de mama y ovario, proceso de asesoramiento genético-oncológico, adherencia global al programa, adherencia a lo largo del tiempo, tasa de identificación de carcinomas y características de las pacientes y los carcinomas detectados.

Se identificaron subgrupos de pacientes distribuidos según edad ≤ 40 años, $\geq 40 - \leq 50$ años y ≥ 50 años.

Se definió como ronda completa a la realización de los estudios MX/ECO, RMN y controles indicados por el profesional en cada año del programa.

Se consideró adherencia total al cumplimiento de todas las rondas desde el inicio hasta el final del seguimiento, adherencia parcial a la omisión de una o dos rondas y falta de adherencia a aquellas pacientes que no realizaron tres o más rondas a lo largo del seguimiento o abandonaron el programa.

Las variables categóricas se resumieron como frecuencias (número de casos) y porcentajes (%). Se utilizó la media, rango y mediana e intervalos intercuartiles (IQR) para la descripción de variables continuas. Se utilizó el test de chi cuadrado o test exacto de Fischer para la comparación de variables categóricas y el t-test o Wilcoxon según corresponda para las variables continuas. Se consideró estadísticamente significativo una $p < 0,05$.

El análisis estadístico se realizó con STATA 14.2.

RESULTADOS

En 2016 se crea el programa "Seguimiento de pacientes de Alto Riesgo" y 104 pacientes sanas (100% corresponden a mujeres) ingresan al programa entre junio de 2016 a junio de 2019.

La edad media fue de 46 años (rango: 32 a 68) al momento del ingreso al programa. En la Tabla 1 se describe la distribución de las pacientes según la edad.

De las 104 pacientes ingresadas al programa, 91 pacientes (87,50%) presentaban antecedentes familiares de primer grado de cáncer de mama, 22 pacientes (21,15%) de cáncer de ovario tanto personal como familiar, 7 pacientes (6,73%) un antecedente familiar de cáncer de mama en hombres y 4 pacientes (3,84%) antecedentes familiares de cáncer de mama y ascendencia judío-Ashkenazi.

La mediana de seguimiento fue de 1737 días (IQR 1363 a 1988).

Tabla 1. Distribución de las pacientes según edad al ingreso

Edad	Total de pacientes n (%)
≤ 40 años	24 (23,07%)
$\geq 40 - \leq 50$	46 (44,23%)
≥ 50	34 (32,69%)

Se llevaron a cabo un total de 380 rondas de screening completas con MX/ECO y RMN en las 104 pacientes a lo largo del programa. 104 rondas corresponden al primer control y se realizan 276 rondas siguientes.

Gráfico 1: Distribución de la adherencia de pacientes a programa de vigilancia.

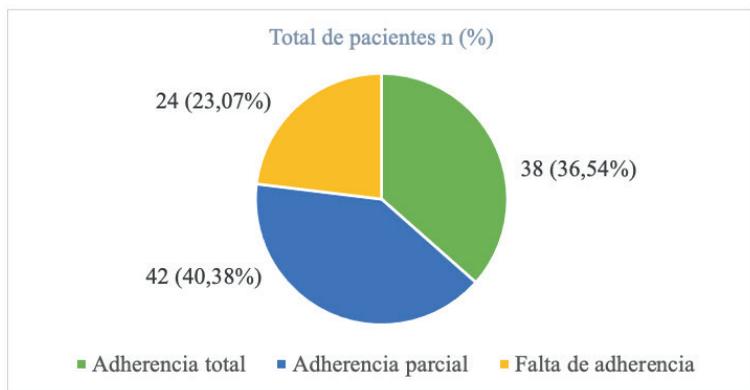
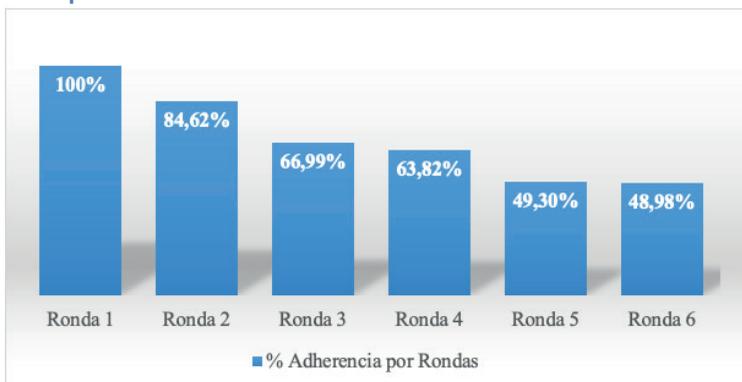


Gráfico 2: Distribución de la adherencia en el tiempo.



Referencias: Ronda 1: 104/104 pacientes, Ronda 2: 88/104, Ronda 3: 69/103, Ronda 4: 60/94, Ronda 5: 35/71, Ronda 6: 24/49.

Con respecto a la adherencia en el Gráfico 1 podemos observar la distribución de las pacientes en base al cumplimiento del programa. De las 104 pacientes ingresadas, 38 (36,54%) realizaron todos los estudios indicados durante el periodo analizado teniendo un adherencia total y 42 (40,38%) omitieron una o dos rondas de estudios, cumpliendo parcialmente.

Un 23,07% (24 pacientes) tuvo falta de adherencia. Las causas fueron: 13 (54,16%) claustrofobia o incomodidad en la RMN continuando solo con controles habituales con MX/ECO. 4 pacientes (16,66%) no realizaron más de tres rondas de estudios por decisión propia y 7 pacientes (29,16%) abandonaron los controles en el hospital o no consultaron más al servicio.

Teniendo en cuenta las pacientes que cumplieron total o parcialmente con el programa, la adherencia global fue de 76,92%. Si bien este porcentaje se puede considerar aceptable, al realizar el desglose por años se observa una caída significativa en la adherencia a partir del 3er año de seguimiento (Gráfico 2). Se analizó por año el cumplimiento de la ronda de estudios solicitados considerando el año de ingreso de la paciente al programa.

Un dato interesante que pudimos recabar fue que durante la pandemia COVID-19 en el año 2020, las pacientes que tenían una adherencia total al programa cumplieron con los controles indicados al 100% independientemente del año de ingreso al programa. Sin embargo, de las pacientes que lo cumplían de forma parcial, el 35,71% (15 pacientes) no realizó el control durante la pandemia.

Con respecto al proceso de Asesoramiento Genético Oncológico (AGO) todas las pacientes fueron informadas acerca de su riesgo y se les recomendó realizar la consulta. Dentro de nuestra población 61 pacientes (64, 21%) asistieron a la consulta con el genetista y 26 pacientes (48,14%) accedieron al testeo genético. 18 obtuvieron un test negativo (69,23%), 5 pacientes (19,23%) un test positivo (3 BRCA1 y 2 BRCA2) y en 3 pacientes (11,54%) se detectó una Variante de Significado Incierto. Debido al momento en que se realizó el testeo la mayoría de los estudios genéticos corresponden a secuenciación de próxima generación y búsqueda de grandes rearrreglos de los genes BRCA1/2. Durante el seguimiento 2 pacientes obtuvieron una prueba genética positiva para un gen de alto riesgo y optaron por una estrategia de reducción de riesgo quirúrgica: Mastectomía de Reducción de Riesgo (MRR). 1 paciente decidió someterse a una MRR con prueba negativa porque presentaba antecedentes familiares de cáncer de mama en su madre y padre con prueba negativa en ambos.

Tabla 2. Detalles y características de pacientes con carcinomas detectados en el programa.

Características	Paciente A	Paciente B	Paciente C	Paciente C
Edad	51	58	58	58
Tipo Tumoral	CDI	CDI	CDI	CDI
Subtipo tumoral	TN	Lu A	Lu A	Lu A
Grado histológico	3	1	2	1
Tamaño tumoral	10 mm	10 mm	8 mm	12 mm
Estado axilar	Neg	Neg	Neg	Neg
Ronda de detección	1	3	2	2
Tipo estudio genético	Sec. BRCA	Sec. BRCA	Panel	Panel
Estudio genético	BRCA 2	VUS (BRCA)	Neg	Neg

Referencias: CDI (carcinoma ductal invasor); TN (triple negativo); Lu A (luminal A); Neg. (negativo); Sec. BRCA (secuenciación de BRCA); VUS (variante de significado incierto).

Se identificaron 4 carcinomas de mama durante el seguimiento en 3 pacientes. En la Tabla 2 se describen las características de cada caso. Con respecto a la tasa de identificación de carcinoma corresponde a 10,52 carcinomas cada 1000 screenings realizados. Con una tasa de identificación en la primera ronda de 7,14 cada 1000 y de 10,86 en las subsiguientes rondas.

Con respecto a la adherencia del programa y las variables que pudieron influir en el cumplimiento, al analizar la edad, antecedente familiar de primer grado de cáncer de mama o familiar hombre, antecedente de cáncer de ovario propio o familiar y el conocimiento del status genético no se identificó una relación estadísticamente significativa. Se observó una tendencia en las pacientes que realizaron el proceso de asesoramiento completo independientemente del resultado ($p=0.014$).

DISCUSIÓN

Existen diversas estrategias de reducción de riesgo para pacientes con ARHF. Dentro de las mismas se incluyen: protocolos de vigilancia, quimioprevención y las cirugías de reducción de riesgo. Estas estrategias fueron ampliamente estudiadas en poblaciones con mutaciones probadas en genes de alta penetrancia, existiendo una tendencia a favor de estrategias quirúrgicas.^{6,11} Recomendaciones apropiadas para pacientes con ARHF con genes de menor penetrancia o sin una mutación probada, pero con riesgo empírico, son más difíciles de establecer y el manejo ideal para este tipo de pacientes todavía no es del todo claro. La vigilancia activa es en este grupo, la opción más aceptada tanto por pacientes como profesionales.^{12,13}

El objetivo principal de los programas de screening o vigilancia en poblaciones de alto riesgo es lograr identificar tempranamente un carcinoma de mama, resultando en un mejor pronóstico de la enfermedad. La introducción de la RMN con contraste al screening en este subgrupo de mujeres sanas con ARHF ha logrado mejorar las tasas de identificación de carcinomas y la detección en estadios más tempranos, debido a la mayor sensibilidad del método comparado con la mamografía, ya que muchas de ellas corresponden a mujeres jóvenes con mamas densas.^{14,15}

Tanto las guías internacionales de NCCN, ACS, ACR,^{10,14,16} como el Consenso Nacional Inter-sociedades³ recomiendan la RMN con contraste en vigilancia de alto riesgo a partir de los 25-30 años, combinada con mamografía anual a partir de los 30 años y examen físico semestral. Con respecto a la edad de finalización, no existe un consenso claro en la bibliografía. Las recomendaciones van desde los 50 años en pacientes sin mama densa a mujeres con menos de 10 años de expectativa de vida.¹⁷

Aún faltan estudios para afirmar que los programas de vigilancia de alto riesgo con RMN reducen la mortalidad y considerando la evidencia actual, no sería ético plantear estudios randomizados prospectivos que pudiesen investigar al respecto. Los estudios observacionales prospectivos existentes utilizan la detección en estadios más tempranos como parámetro comparable.¹²

En el análisis de nuestro programa la tasa de identificación de carcinomas fue de 4 carcinomas en 380 rondas de screening, que corresponde a 10,52 casos cada 1000 screenings realizados y una tasa de identificación para la primera ronda de 7,14. En el trabajo publicado por Bick y col. del German Consortium for Hereditary Breast and Ovarium Cancer (GC-HBOC) 18 reportaron los resultados tras 10 años de seguimiento de pacientes con ARHF incluidas en un programa de vigilancia con RMN, con tasas de detección de carcinomas cada 1000

screenings que varían según el subgrupo analizado entre 8.3 para pacientes sin mutación BRCA a 25.5 para pacientes BRCA1, con una tasa global de 14.0. Otras publicaciones consideran aceptable y como requisito para acreditar un programa de screening a la tasa de identificación global de carcinomas ≥ 5 para la primera ronda.^{14,19}

Con respecto a la identificación de tumores en estadios iniciales, los 4 carcinomas identificados en el seguimiento fueron menores de 15mm y no se observó compromiso axilar en ninguno de ellos, correspondiendo el 100% al estadio I. En el trabajo de Bick y col.¹⁸ el 84,5% de los carcinomas identificados a lo largo del programa correspondieron al estadio 0 o I, y solo el 11,8% presentaba compromiso axilar. Detectaron un mayor porcentaje de carcinomas en estadios tempranos comparado con los resultados publicados por la UK FH01 en mujeres premenopáusicas con antecedentes familiares que no realizaron screening o lo hicieron solo con mamografía anual. Estas cifras son similares a las reportadas por otros autores.^{14,19,20}

Si evaluamos la eficacia de nuestro programa, basándonos en la tasa de identificación de carcinomas, el estadio tumoral al diagnóstico y el compromiso axilar, podemos afirmar que nuestro programa fue eficaz logrando identificar carcinomas en estadios tempranos.

Sin embargo, el objetivo principal de este trabajo se centra sobre otro aspecto importante a considerar; que es la adherencia al mismo. En las evaluaciones de programas de vigilancia de alto riesgo se le otorga poca relevancia a la adherencia a la hora de analizar la eficacia del mismo. La bibliografía es escasa al respecto.

La Organización Mundial de la Salud describe la adherencia terapéutica como “El grado en que el comportamiento de una persona se corresponde con las recomendaciones acordadas de un prestador de asistencia sanitaria”.²¹

En nuestra serie analizada de forma retrospectiva observamos una adherencia global al programa de 76,92% (80/104) que podría considerarse aceptable, sin embargo solo el 36,54% (38 pacientes) cumplieron con el programa de forma total, respetando todos los controles indicados. La bibliografía al respecto es variada y escasa con tasas de adherencia que van desde el 57,9% como en el estudio publicado por Berg y col.²² hasta un 88%, haciendo referencia al mayor cumplimiento de las pacientes incluidas en programas específicos, con adecuado conocimiento de su riesgo y asesoramiento por parte del profesional.²³

Si analizamos el porcentaje de pacientes que abandonan el programa o no realizaron más de 3 estudios indicados, el mismo corresponde a un 23,07% (24 pacientes). Entre la causa de mayor prevalencia observamos que 54,16% (13/24) no deseaban continuar el seguimiento

con RMN por incomodidad del estudio o claustrofobia, siendo esta la principal causa de abandono del mismo. Si bien no fueron incluidas dentro de este análisis, 31 pacientes fueron reclutadas para el programa pero establecieron inicialmente que no deseaban un seguimiento con RMN. Cifras similares son reportadas por algunos autores.²² Sin embargo otras series lo reportan como un evento infrecuente.²⁴ Si evaluamos la adherencia a lo largo del tiempo, podemos observar un abandono o falta de cumplimiento del programa de hasta un 50% de las pacientes. A partir de la tercera ronda de screening solo el 66,99% cumple con las indicaciones. Hutton y colaboradores evalúan el impacto psicológico y la adherencia al método, en su análisis describen mayor angustia y ansiedad relacionada a la RMN comparado con el screening habitual. Una pérdida significativa de mujeres que eligen no continuar en el programa se observa a lo largo de la serie.²⁵

A pesar de la efectividad demostrada por la RMN se plantea el interrogante de si no estaremos ofreciendo una estrategia de reducción de riesgo difícil de sostener a lo largo de tiempo. Phillips y col. observan mayor adherencia de las pacientes al screening y a otras estrategias de reducción de riesgo cuando realizan asesoramiento genético y conocen su status.⁵ Si bien todas las pacientes del programas fueron derivadas al consultorio de Asesoramiento Genético en más de una oportunidad, solo el 64, 21% (61 pacientes) asistió a la consulta con el genetista, a 54 pacientes se les solicitó un test pero solo 26 pacientes lo realizaron, correspondiendo al 48,14%. El deseo expreso de la paciente de no realizar la consulta y la espera del resultado de test genético en un familiar cercano fueron las causas por las cuales el resto no concretó el asesoramiento. Con respecto al bajo porcentaje de pacientes que accedieron al test genético la limitante principal fueron los costos⁹ debido a la reticencia de las coberturas a autorizar testeos en mujeres sanas.

Durante el seguimiento tres pacientes decidieron cambiar de estrategia de reducción de riesgo y optaron por la MRR, dos de ellas luego del conocimiento de una mutación en BRCA y una por alto riesgo familiar luego de test negativo en ambas ramas.

CONCLUSIÓN

Los programas de screening de alto riesgo mejoran las tasas de identificación de carcinomas en estadios más tempranos mejorando el pronóstico de la enfermedad, sin embargo la adherencia a los mismos no es perfecta.

A pesar de los esfuerzos implementados para facilitar a las pacientes el seguimiento, la pérdida o falta de adherencia observada fue significativa. Estos datos podrían ser aún más alarmantes en otras poblaciones con mayores dificultades para acceder al estudio.

Como profesionales nos plantea un desafío con respecto a cuál es la mejor estrategia de reducción de riesgo para ofrecer a las pacientes que no desean continuar con la vigilancia o simplemente no pueden mantenerla a lo largo del tiempo.

Los datos demostrados apuntan a una necesidad de continuar desarrollando estrategias que faciliten el seguimiento, suministrar información y apoyo a las pacientes para identificar las posibles causas y optimizar la reinscripción o evitar el abandono completo de los controles.

REFERENCIAS

1. DeSantis C, Ma J, Bryan L, Jemal, A. Breast cancer statistics, 2013: Breast Cancer Statistics. CA: A Cancer Journal for Clinicians 2013; 64(1): 52–62. ◀
2. Siegel R, Naishadham D, & Jemal A. Cancer statistics. CA: A Cancer Journal for Clinicians 2012; 62(1): 10–29. ◀
3. Alto Riesgo para Cáncer de mama. Consenso Nacional Inter Sociedades. Octubre 2014 (<http://www.samas.org.ar/archivos/consaltorios.pdf>). ◀◀
4. Antill Y, Reynolds J, Young MA, et al. Risk-reducing surgery in women with familial susceptibility for breast and/or ovarian cancer. European Journal of Cancer 2006; 42(5): 621–628. ◀
5. Phillips KA, Jenkins MA, Lindeman GJ. Risk reducing surgery, screening and chemoprevention practices of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective cohort study. Clin Genet 2006; 70: 198–206. ◀◀◀
6. Chai X, Friebel TM, Singer CF, et al. Use of risk-reducing surgeries in a prospective cohort of 1,499 BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Breast Cancer Res Treat 2014; 148: 397–406. ◀◀
7. Katapodi MC, Lee KA, Facione NC, Dodd MJ. Predictors of perceived breast cancer risk and the relation between perceived risk and breast cancer screening: a meta-analytic review. Preventive Medicine 2004; 38(4): 388–402. ◀
8. Antill YC, Reynolds J, Young MA. Screening behaviour in women at increased familial risk for breast cancer. Fam Cancer 2006; 5: 359–368. ◀
9. Montoya D, Morris B, Costantino F, et al. Asesoramiento genético y estrategias de reducción de riesgo: experiencia de la Clínica de Alto Riesgo de Cáncer de Mama y Ovario del Centro Mamario del Hospital Universitario Austral. Rev Argent Mastología 2019; 38(139): 62-79. ◀◀
10. National Comprehensive Cancer Network: Guidelines for genetic/familial risk assessment: Breast and ovarian. Version 3. 2019-January 18, 2019. ◀◀
11. Heemskerk-Gerritsen BA, Menke-Pluijmers MB, Jager A, et al. Substantial breast cancer risk reduction and potential survival benefit after bilateral mastectomy when compared with surveillance in healthy BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: A prospective analysis. Ann Oncol 2013; 24: 2029–2035. ◀
12. Bick, U. Intensified surveillance for early detection of breast cancer in high-risk patients. Breast Care 2015; 10(1): 13–20. ◀
13. Kotsopoulos J, Metcalfe K, Alston J, et al. Prospective study of high-risk, BRCA1/2-mutation negative women: the “negative study”. BMC Cancer 2014; 14:221. ◀
14. Saslow D, Boetes C, Burke W, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. CA Cancer J Clin 2007 57: 75-89. ◀◀
15. Kurian AW, Sigal BM, Plevritis SK. Survival analysis of cancer risk reduction strategies for BRCA1/2 mutation carriers. J Clin Oncol 2010; 28(2): 222-231. ◀
16. Mainiero MB, Lourenco A, Mahoney MC, et al. ACR appropriateness criteria breast cancer screening. J Am Coll Radiol 2016; 13(11S): R45-R49. ◀
17. Lee TC, Reyna C, Shaughnessy E, Lewis, JD. Screening of populations at high risk for breast cancer. Journal of Surgical Oncology 2019; 120(5): 820–830. ◀
18. Bick U, Engel C, Krug B, et al. German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer (GC-HBOC). High-risk breast cancer surveillance with MRI: 10-year experience from the German consortium for hereditary breast and ovarian cancer. Breast Cancer Research and Treatment 2019; 175(1): 217–228. ◀
19. Bennett I, Tourani S, Cockburn L, et al. Breast cancer screening in women at high risk of hereditary breast cancer: An Australian experience. ANZ Journal of Surgery 2021; 91(4): 685–690. ◀
20. Riedl CC, Luft N, Bernhart C, et al. Triple-modality screening trial for familial breast cancer underlines the importance of magnetic resonance imaging and questions the role of mammography and ultrasound regardless of patient mutation status, age, and breast density. Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology 2015; 33(10): 1128–1135. ◀
21. Organización Mundial de la Salud. Adherencia a los tratamientos a largo plazo: Pruebas para la acción. Ginebra: Organización Panamericana de la Salud. 2004. ◀
22. Berg WA, Blume JD, Adams AM, et al. Reasons women at elevated risk of breast cancer refuse breast MR imaging screening: ACRIN 6666. Radiology 2010; 254(1): 79–87. ◀◀

23. Ehsani S, Strigel RM, Pettke E, et al. Screening magnetic resonance imaging recommendations and outcomes in patients at high risk for breast cancer. *The Breast Journal* 2015; 21(3): 246–253. ◀

24. Leach MO, Boggis CRM, Dixon AK, et al. Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS). *Lancet* 2005; 365(9473): 1769–1778. ◀

25. Hutton J, Walker LG, Gilbert FJ, et al. UK Study Group for MRI Screening in Women at High Risk Study. Psychological impact and acceptability of magnetic resonance imaging and X-ray mammography: the MARIBS Study. *British Journal of Cancer* 2011; 104(4): 578–586. ◀

DEBATE

Dr. Cogorno: Felicidades doctora, muy bueno e interesante el trabajo. Ustedes mostraron alrededor de un 23%, creo, de baja adherencia en el seguimiento, encontraron 4 carcinomas y la causa más frecuente, por la baja adherencia, fue realizar la resonancia. Yo te hago dos preguntas, en estos 4 casos que encontraron de cáncer ¿Fue importante la resonancia en ellos, no se hubieran visto si no se hacía la resonancia? y la segunda pregunta es ¿Qué método de resonancia usan, si es la abreviada?

Dra. Garaycochea: En el caso de la paciente que tuvo el carcinoma bilateral, una de las lesiones fue encontrada por un second look, luego de la resonancia y en otra de las pacientes también fue encontrada de la misma forma. Hay otra que se vio la lesión también por ecografía. Todas son menores a 12 mm. En dos casos podemos decir que la resonancia fue útil. No utilizamos en el hospital el método abreviado por el momento.

Dr. Uriburu: Felicidades doctora y al grupo por el trabajo, muy prolijo. Siguiendo con lo que decía el Dr. Cogorno, es interesante, entre los datos que mostraron, haber identificado el por qué de un buen porcentaje de la falta de adherencia y eso era por la negativa a realizar la resonancia. La pregunta es, obviamente no es de elección, porque tiene un programa de seguimiento que incluye la resonancia, pero en caso de necesidad o plan B, ante la perspectiva de perder pacientes, si no se plantearon incluir en el plan B que hagan solo mamografía y ecografía, pero que continúen el seguimiento y no perder a esas pacientes.

Dra. Garaycochea: Muchas de ellas, esas 13 pacientes que son las que no desearon continuar con la resonancia, siguieron los controles habituales con mamografía y ecografía. Lo que sucede es que cuando lo observamos a lo largo del tiempo es que muchas se cansan de hacer la resonancia y entonces empiezan a saltarse estudios, no abandonan el programa pero no lo cumplen prolijamente. Si bien son un 23% los que tienen falta de adheren-

cia, hay un 40% que lo cumple de forma irregular y tal vez hay un año que no hacen mamografía y ecografía porque no quieren hacer la resonancia, entonces a veces eso también dificulta un poco el seguimiento.

Dr. Terrier: Me sumo a las felicitaciones, muy bueno el trabajo. Encadenado a las preguntas de los doctores que me precedieron, una alternativa antes que perderla, podría ser, hay muy poca experiencia, recién inicial en todos lados pero, pensar en una mamografía con contraste. Por lo poquito que he visto en el grupo, la aceptación de las pacientes de la mamografía con contraste es excelente. Lo digo más como una sugerencia.

Dra. Garaycochea: No tenemos experiencia al respecto.

Dr. Cassab: Yo tenía la misma observación porque había visto que se estaban perdiendo muchas pacientes y por eso te quería preguntar a qué lo atribuían, solo a que no quieren hacerse la resonancia o había otras causas. Otra cosa ¿Ustedes las llamaban por teléfono, había un seguimiento para ver por qué no cumplían?

Dra. Garaycochea: Sí, hay una secretaria que es la que coordina los turnos y el registro de la historia clínica de por qué la paciente no desea más realizar la resonancia. Si bien no hicimos un análisis específico en encuestar a estas pacientes para averiguar por qué abandonaron el tratamiento, es algo que podríamos realizar a futuro. Pero sí se hizo un registro de la historia clínica y hay una secretaria que manda los mails para coordinar los estudios.

Dr. Cassab: Entiendo que hacer la resonancia debe ser bastante tedioso para las pacientes. Pero por ahí, todos estos estudios o métodos complementarios que se pueden ofrecer como para no perderlas, creo que es algo importante. Te quería preguntar otra cosa. Si bien no es la finalidad del trabajo, el agregado de la resonancia magnética, sabemos que tiene muchos falsos positivos, agregó el núme-

ro de biopsias innecesarias a las pacientes.

Dra. Garaycoechea: Si bien muchas de las publicaciones que mencioné lo estudian, nosotros no abarcamos ese análisis. No sabría decirle si agregó a un mayor número de biopsias innecesarias.

Dr. Cassab: Ustedes tuvieron tres luminales A y un triple negativo. ¿Es habitual encontrar tantos luminales A en este tipo de pacientes jóvenes con mutaciones o de alto riesgo?

Dra. Garaycoechea: Las pacientes que tenían los carcinomas luminales eran pacientes mayores de 50 años. La que tenía el triple negativo fue la paciente que tenía un BRCA positivo. Depende más que nada de que hay mayor porcentaje de carcinomas luminales A que de triple negativos. Tal vez uno puede encontrar más en estas pacientes triple negativos por el hecho de que muchas pueden tener mutación en BRCA1 o BRCA2.

Dr. Dávalos Michel: Primero las felicito por el trabajo, deja una enseñanza importante, que es cómo debe ser seguida una mujer de alto riesgo. Pienso, no sé como lo harán ustedes, que los dos exámenes imagenológicos por excelencia no se deberían hacer al mismo tiempo. Se hace en un momento la resonancia y en otro la mamografía, porque yo he visto pedir al mismo tiempo, los dos estudios y creo que eso es un error. Se hace la resonancia o la mamografía primero y la resonancia a los seis meses. Esto es un comentario porque creo que es así, no sé cómo lo hacen ustedes. Después va la pregunta ¿La mamografía que hacen en este grupo de alto riesgo, es la mamografía convencional o la 3D.

Dra. Garaycoechea: Es la mamografía convencional. Con respecto a lo otro, lo hacemos de forma anual al screening. A veces se puede plantear en las pacientes BRCA mutadas, tal vez intercalarla con ecografía.

Dr. Dávalos Michel: Lo que quiero preguntarles es si la resonancia y la mamografía la hacen el mismo día o la hacen cada seis meses.

Dra. Garaycoechea: La hacemos en el mismo día.

Dr. Dávalos Michel: A mí me parece que están perdiendo el tiempo, porque utilizar los dos diagnósticos, mamográfico y resonancia, y hacerlo recién al año siguiente al otro, me parece que queda un año sin uno de los estudios de control importantes, yo no estoy de acuerdo con eso.

Dra. Garaycoechea: Lo que se trata también al hacerlos en conjunto, es que la paciente tenga mayor adherencia, porque si viene dos veces al año, más la visita al mastólogo, son como demasiados controles en un año para la paciente y hay mayor probabilidad de que se saltee algún estudio.

Dr. Dávalos Michel: Pero estos pacientes tienen más riesgo de hacer cáncer de intervalo, entonces dejar un año sin imagenología no me parece.

Dra. Mansilla: Se ha estudiado específicamente esto que usted plantea doctor, se han cambiado las Guías hace poquito tiempo, se ha visto que en realidad no hay, salvo en pacientes BRCA1 donde se plantea hacer resonancia cada seis meses y algo muy discutido, en otro grupo de pacientes no está demostrado que sea necesario y es más un efecto placebo que la paciente se siente más segura por hacerle estudios cada seis meses, pero no está demostrado que tenga un impacto real en el diagnóstico. Está en discusión y sobre todo esto: BRCA1 es la preocupación los cánceres de intervalo y se plantea la resonancia cada seis meses. Lo que pasa que es un estudio, como bien demostró la doctora, poco tolerado. Una pregunta más que quería hacerle a la doctora, ¿Le hicieron quimioprevención, se le sugirió a la paciente de alto riesgo la toma de tamoxifeno?

Dra. Garaycoechea: Tenemos muy baja adherencia con las pacientes hacia la quimioprevención, generalmente les hablamos más de vigilancia antes de plantearles una quimioprevención a la mayoría. Tenemos muy pocas pacientes que han recibido quimioprevención en toda nuestra serie de alto riesgo.

Dra. Mansilla: Se ve muy habitualmente, por ahí la quimioprevención tendría que ser también un mea culpa nuestra. Tendría que ofrecerse más y está visto que tiene un impacto en las pacientes aún en BRCA1, biológicamente tendría también un impacto en esas pacientes.

Pequeño comentario en relación con lo que dijo recién el Dr. Dávalos Michel, que la resonancia magnética entre otras cosas tiene como objetivo reducir el cáncer de mama del intervalo, porque se adelanta en el tiempo.

CASOS CLÍNICOS

Oncoplastia extrema: Cirugía conservadora en cáncer de mama multicéntrico.

Presentación de caso clínico.

Jorgelina Cavallero¹, Hernán Ursino², María Dolores Mansilla Figueroa³, Gastón Berman², Eduardo Armanasco², Juan Martín Ipiña², Valeria Cáceres⁴, Andrea Aguilar⁵, José Gómez Escalante⁶, Bárbara Miller⁷, Romina Moreau⁸ y María Eugenia Azar⁹.

RESUMEN

Introducción

La conservación mamaria ha evolucionado y cada vez se utilizan más técnicas oncoplásticas para obtener mejores resultados cosméticos. Además, esta técnica permite escisiones más amplias que previenen deformidades mamarias mediante la reconstrucción de grandes defectos de resección.

Objetivo

Reportar con un caso clínico: estrategia quirúrgica de una paciente con cáncer de mama multicéntrico y cirugía conservadora oncoplástica de la mama.

Caso clínico

Paciente de 72 años con mamas grandes ptosis Grado III con diagnóstico de carcinoma mamario derecho multicéntrico Estadio IA mT1cN0 luminal A anatómico – pronóstico. Deseos de la paciente de conservar la mama. Se decide mastoplastía terapéutica + Ganglio centinela (GC) + mastopexia y reducción contralateral. Anatomía pa-

1 Ginecóloga-Mastóloga Instituto Oncológico A. Roffo

2 Cirujano oncológico- Mastólogo Instituto Oncológico A. Roffo

3 Cirujana-Mastóloga Instituto Oncológico A. Roffo

4 Oncóloga- Jefa de Departamento de Oncología. Instituto Oncológico A. Roffo

5 Oncóloga- Jefa de UTF de oncología clínica. Instituto Oncológico A. Roffo

6 Médico Patólogo Instituto Oncológico A. Roffo

7 Médica especialista en Diagnóstico por imágenes e Imagenóloga mamaria e intervencionismo mamario Inst. Oncológico A. Roffo

8 Médica especialista en Diagnóstico por imágenes Acreditada SAR-SAM. Jefa de División de Diagnóstico por imágenes. Inst. Oncológico A. Roffo

9 Mastóloga- Jefa de Departamento de Mastología. Instituto Oncológico A. Roffo.

Correo electrónico: jor_cavallero@yahoo.com.ar

Unidad de Mastología: Instituto Oncológico Angel H. Roffo
Universidad de Buenos Aires

tológica: mama derecha: carcinoma ductal infiltrante multicéntrico GC 0/3. Mama izquierda: 1 foco de 2 mm carcinoma lobulillar infiltrante de tipo clásico score II de nottingham. margen libre. Inmuno-histoquímica: RE 95%, RP 95%, Her2 neu negativo score 0 y ki67 2%. Se discute caso en unidad de mastología, se decide: Radioterapia 3D bilateral y hormonoterapia con anastrozole.

Discusión

La Mastoplastia terapéutica es considerada una opción de tratamiento estándar para pacientes seleccionados garantizando la conservación mamaria con seguridad oncológica aceptable, adecuados resultados estéticos y similar supervivencia. Permite la escisión tumoral con márgenes de resección más amplios y resultados oncológicos y estéticos aceptables. Creemos que es esencial brindar información precisa para ayudar a la paciente en la toma de decisiones sobre las consecuencias específicas de cualquier técnica oncoplástica.

Conclusiones

La oncoplastia extrema debe ser utilizada solamente para casos seleccionados. Deberá ser evaluado por un equipo multidisciplinario, idealmente en el contexto de una unidad de mastología integrada por: cirujanos mastólogos, radioterapeutas, imagenólogos, oncólogos, anatomopatólogos y psicooncólogos. La técnica quirúrgica debe ser realizada preferentemente por cirujanos de mama con formación oncoplástica y reconstructiva de la mama.

Palabras Clave

cáncer de mama multifocal/multicéntrico – cirugía oncoplástica mamaria

ABSTRACT

Introduction

Breast conservation has evolved and more oncoplastic techniques are used to obtain better cosmetic results. In addition, this technique allows wider excisions that prevents breast deformities by reconstructing large resection defects.

Objetivo

Report with a clinical case: surgical strategy of multicentric breast cancer and oncoplastic breast-conservative surgery.

Clinical case

A 72-year-old patient with large breasts with Grade III ptosis diagnosed with multicentric right mammary carcinoma Stage IA mT1cN0 luminal A anatomical – prognosis. The patient's wishes to preserve the breast. Therapeutic mastoplasty + sentinel node (SLN) + mastopexy and contralateral reduction was decided. Pathology: right breast: multicentric infiltrating ductal carcinoma GC 0/3. Left breast: 1 focus of 2-mm infiltrating lobular carcinoma of the classic Nottingham score II type. free margin. Immunohistochemistry: RE 95%, RP 95%, Her2 neu negative score 0 and ki67 2%. The case is discussed in the mastology unit, and we decided: Bilateral 3D radiotherapy and hormone therapy with anastrozole.

Discussion

Therapeutic mastoplasty is considered a standard treatment option for selected patients, guaranteeing breast conservation with acceptable oncological safety, adequate aesthetic results and similar survival. It allows tumor excision with wider resection margins and acceptable oncological and cosmetic results. We believe that it is to provide accurate information to help the patient in making essential decisions about the specific consequences of any oncoplastic technique.

Conclusions

Extreme oncoplasty should only be used for selected cases. It must be evaluated by a multidisciplinary team, ideally in the context of a mastology unit made up of: breast surgeons, radiotherapists, imaging specialists, oncologists, pathologists and psycho-oncologists. The surgical technique should preferably be performed by breast surgeons with oncoplastic and reconstructive training of the breast.

Key words

multifocal/multicentric breast cancer – oncoplastic breast surgery

INTRODUCCIÓN

La conservación mamaria ha evolucionado y cada vez se utilizan más técnicas oncoplásticas para obtener mejores resultados cosméticos. Además, esta técnica permite escisiones más amplias que previenen deformidades mamarias mediante la reconstrucción de grandes defectos de resección.

EL mayor uso de tratamientos neoadyuvantes para reducir el estadio del tumor primario permite la realización de una cirugía conservadora de la mama cuando previamente habría sido necesaria una mastectomía. Existe en la actualidad, un cambio de paradigma: de la mastectomía hacia una cirugía más conservadora.

En este sentido nos parece muy importante evaluar la seguridad oncológica a pacientes con cáncer de mama multifocal y multicéntrico con deseos de conservación mamaria. Se define al cáncer de mama MULTIFOCAL como el que se sitúa en un mismo cuadrante (20 y 50 mm) y MULTICENTRICO en diferentes cuadrantes (>50 mm). (Lynch SP, 2012) LA AJCC 2010 lo definió como múltiples cánceres en una misma mama. Según la bibliografía su incidencia varía entre un 5-60% y es más común en los Carcinomas lobulillares. Existe un aumento en su incidencia probablemente debido a las mejoras en las imágenes, ya sea Resonancia mamaria bilateral con gadolinio (RMN) y Tomosíntesis.

Es menester considerar diferentes aspectos en el enfoque del CÁNCER DE MAMA MULTIFOCAL/MULTICENTRICO MF/MC:

- La precisión en el Diagnóstico por imágenes
- El riesgo de recurrencia local y a distancia

- La factibilidad de la realización del Ganglio Centinela.
- Los resultados cosméticos en cirugía conservadora

OBJETIVO

Reportar con un caso clínico: la estrategia quirúrgica de una paciente con cáncer de mama multicéntrico y cirugía conservadora oncoplastica de la mama.

Figura 1: paciente primera consulta



CASO CLÍNICO

Paciente de 72 años de edad que consulta por cáncer de mama derecha. Al examen físico: mamas grandes ptosis Grado III, se palpa en cuadrante superointerno mama derecha área pseudonodular 2 x 2 cm y H9 área pseudonodular 3 x 3 cm axila clínicamente negativa. (Figura 1)

Adjunta mamografía ACR C. En mama derecha 3 imágenes nodulares espiculadas y Clip metálico asociado a una de ellas. Axilas sin particularidades (Figura 2). Ecografía mamaria: MD tres nódulos hipocogénicos, sólidos, espiculados: H1 18 x 13 x 18 mm a 5 cm del pezón y 8 mm de la piel, en H9 16 x 13 x 17 mm a 4 cm del pezón y 8,5 mm de la piel y H11 11 x 11 x 10 mm a 5 cm del pezón a 15 mm de la piel. Axilas s/p. BIRADS VI. (Figura 3)

Figura 2. Mamografía Bilateral

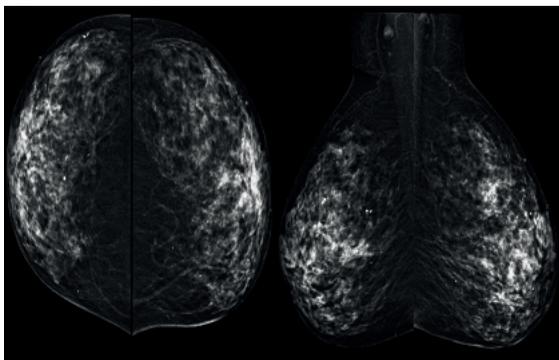


Figura 3. Ecografía mamaria

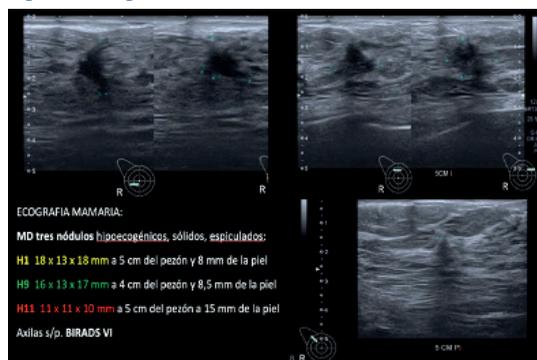
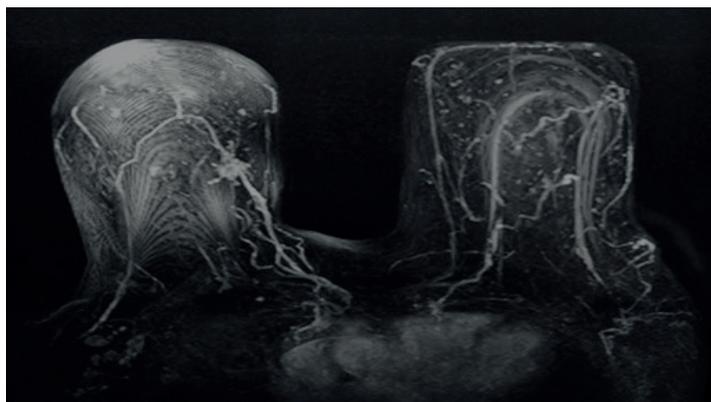


Figura 4. RMN mamaria bilateral



Adjunta punción histológica con aguja gruesa MD H1: Carcinoma Ductal Invasor NST Grado II Score de Nottingham. IHQ RE 90% RP 80% Her2 negativo (score 0) negativo Ki67 5% LUMINAL A y MD H11: Carcinoma invasor NST Grado I Score de Nottingham con microcalcificaciones endoluminales IHQ RE 95% RP 95% Her2 negativo (score 0) Ki67 2% LUMINAL A y punción asistida por vacío bajo guía mamográfica MD PA Ext H9: Neoplasia lobulillar in situ con microcalcificaciones endoluminales e hiperplasia ductal atípica. RMN mamaria bilateral con gadolinio: Imágenes nodulares de márgenes espiculados en MD: CSE de 1 x 1,5 cm y CSI 1,6 x 1,7 cm. y MD RA plano posterior de 1,1 x 0,5 cm. BI-RADS VI. (Figura 4)

Se realiza medición de la distancia entre lesiones x ecografía para evaluar resección H 11 y H 1 a 5 cm de distancia H 9 y H11 a 6 cm de distancia. Se realizan estudios de extensión: Centellograma oseo corporal total y Tomografía axial computada tórax abdomen y pelvis con contraste EV: negativo para secundarismo. Con dichos estudios se presenta en UNIDAD de MASTOLOGIA: Resumen 72 años. CARCINOMA DERECHO MULTICENTRICO E IA mT1cN0 luminal A Anatómico - Pronóstico. Deseos de la paciente de conservar la mama. Se discute riesgos y complicaciones de cirugía conservadora y mastectomía con reconstrucción. Se decide en conjunto con la paciente mastoplastia terapéutica (marcación con carbón de lesión no palpable y por ecografía proyección en piel para determinar extensión de resección) utilizando pedículo posteroinferior + Ganglio centinela + mastopexia y reducción contralateral. Se realiza Planificación quirúrgica con la paciente en decúbito (Figura 5). Se evalúan los siguientes parámetros:

- Evaluación del volumen forma y asimetrías. Distancia CAP (ubicación divergencia convergencia)
- Marcación sentada, dinámica y medición precisa para optimización de resultados.
- Utilización de instrumental adecuado.
- Preferencia pedículo posteroinferior.
- Clips en lecho de tumorectomía para RT.

Figura 5. Marcación prequirúrgica - Clips lecho -Pieza Anatomía patológica.



SEGUIMIENTO POP buena evolución. Intercurre con Herpes zoster torácico derecho en su evolución postoperatoria con respuesta a tratamiento médico. (Figura 6)

Figura 6. Evolución postoperatoria. Día 4 – Día 10 – Día 25.



Se recibe anatomía patológica:

MAMA DERECHA: CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE MULTICENTRICO 2 focos 1,5 x 1,5 x 1 cm (HORA 1) Score 2 de Nottingham. 1 x 1 x 0,9 cm (HORA 11) Score 1 de Nottingham y HORA 9 marcada con carbón: hematoma organizado y granuloma. CDIS asociado bajo grado N2 de tipo sólido asociado a microcalcificaciones. Márgenes libres. ILV negativa. GC 0/3

MAMA IZQUIERDA: 1 FOCO de 2 mm CARCINOMA LOBULILLAR INFILTRANTE de tipo clásico Score II de Nottingham. Margen libre. IHQ: RE 95%, RP 95%, Her2 neu negativo Score 0 y Ki67 2%. Se discute caso en unidad de mastología, se decide: Radioterapia 3D bilateral en volumen mamario sin boost por edad de la paciente y hormonoterapia con Anastrozole.

DISCUSIÓN

La Mastoplastia terapéutica es considerada una opción de tratamiento estándar para pacientes seleccionados garantizando la conservación mamaria con seguridad oncológica aceptable, adecuados resultados estéticos y similar supervivencia. Permite la escisión tumoral con márgenes de resección más amplios y resultados oncológicos y estéticos aceptables. (O.C. Iwuchukwu, 2012)

En 2016 Z.E. Winters et al publicaron una revisión sistemática del impacto de Cirugía conservadora en cáncer de mama multicéntrico multifocal ipsilateral. El objetivo principal fue comparar los resultados clínicos después de cirugía conservadora versus mastectomía para los cánceres multifocales y multicentricos, definidos en conjunto como cánceres de mama múltiples ipsilaterales (MIBC). Se resumieron las características y los resultados de los estudios identificados. Se incluyeron 24 estudios retrospectivos: 17 estudios comparativos y 7 series de casos. Incluyeron 3537 mujeres con MIBC sometidas a cirugía conservadora: los cánceres de mama se definieron como MF en 2677 mujeres, MC en 292 y se informaron como MIBC en 568.6 estudios evaluaron MIBC tratado con cirugía conservadora o mastectomía, con tasas de recurrencia locorregional (LRR) de 2 a 23% después de cirugía conservadora con una mediana de seguimiento de 59.5 meses. (56-81) Cirugía conservadora y mastectomía mostraron tasas aparentemente equivalentes de LRR (RR 0.94, IC95% 0.65-1.36). 13 estudios compararon cirugía conservadora en mujeres con MIBC versus aquellas con cánceres unifocales, informando tasas de LRR de 2-40% después de cirugía conservadora con una mediana de seguimiento de 64 (57-73) meses. Un estudio de alta calidad informó tasas de LRR a 10 años de 5.5% para cirugía conservadora en 300 mujeres versus 6.5% para mastectomía entre 887 mujeres. Este estudio concluye que los estudios disponibles fueron principalmente de calidad moderada y de bajo poder estadístico, con un seguimiento limitado y una selección de casos sesgada a favor de la cirugía conservadora en lugar de la mastectomía para pacientes de bajo riesgo. La evidencia no fue concluyente, lo que debilitó el apoyo al consenso de St Gallen y apoyó un futuro ensayo aleatorizado. (Z. E. Winters, 2016)

Neri et al. publicaron un estudio retrospectivo con 1158 mujeres operadas con cáncer de mama estadio I-III. Se investigó el impacto de los cánceres de mama MF/MC, patrones de recurrencia y la supervivencia específica del cáncer de mama (BCSS) en relación con el tipo de tratamiento quirúrgico. Los cánceres MF/MC fueron 131 casos (11,3%) y 60 casos (5,2%) respectivamente y fueron tratados más frecuentemente con mastectomía (55 cánceres MF y 60 MC, 81,2%) que con

cirugía conservadora de la mama (36 cánceres MF, 18,9%; $p < 0,001$). Los cánceres de mama MF/MC se asociaron con un peor pronóstico con un BCSS de 154 meses en comparación con los 204 meses de los cánceres unicéntricos ($p < 0,001$). En el análisis multivariado, los cánceres MF/MC fueron factores pronósticos independientes para BCSS junto con un mayor número de ganglios axilares metastásicos, ausencia de receptores de estrógeno y alta actividad proliferativa. Los cánceres MF/MC se relacionaron con un BCSS significativamente más corto en pacientes sometidas a mastectomía, así como en aquellas sometidas a cirugía conservadora de la mama. La recaída en cualquier sitio fue mayor en el subgrupo de cánceres de MF/MC, pero la incidencia de recurrencias locorregionales y a distancia no difirió entre las pacientes tratadas con mastectomía o cirugía conservadora de la mama. Como conclusión los autores indican que los cánceres MF/MC tienen un impacto negativo en el pronóstico y se relacionan con una mayor recidiva locorregional y a distancia independientemente del tipo de cirugía realizada. (Alessandro Neri, 2015)

En el trabajo publicado por Masannat et al. en contraposición al trabajo anterior, ellos aseveran que con la mejor evidencia actualmente disponible que indica que el cáncer de mama MF/MC tiene un pronóstico similar al de los cánceres unifocales y con más de 30 años de experiencia en cirugía conservadora de la mama en el manejo de cánceres unifocales, sigue existiendo una consideración válida para un enfoque conservador en el cáncer de mama MF/MC. En particular, no hay evidencia de que el abordaje quirúrgico afecte el pronóstico, siempre que los tumores se extirpen por completo. La evidencia actual apunta a que la conservación de la mama es segura para el cáncer de mama MF/MC (cuando sea técnicamente factible y siempre que se puedan lograr resultados estéticos aceptables). Si bien algunas pacientes pueden optar por la mastectomía en lugar de la conservación de la mama, su elección no debe estar limitada por la falta de habilidad quirúrgica y experiencia local en cirugía oncoplástica del seno (Masannat, 2020).

De Lorenzi et al (Francesca De Lorenzi, 2022) fue un estudio retrospectivo comparativo que incluyó 100 pacientes entre 2000-2015 con cáncer de mama MC/MF donde se comparó cirugía oncoplástica versus mastectomía. Su objetivo fue evaluar sobrevida libre enfermedad (SLE), sobrevida global (SG), recurrencia locorregional (RL) y a distancia. La SG y la SLE fueron similares entre los dos grupos. La incidencia de eventos locales fue mayor en el grupo oncoplástico, mientras que la incidencia de eventos regionales fue ligeramente mayor en el grupo de mastectomía. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. La incidencia acumulada de eventos distantes fue similar

entre los dos grupos. Como conclusión, según el conocimiento de los autores, el estudio actual proporciona la mejor evidencia disponible que sugiere que el abordaje oncoplástico es un tratamiento seguro y confiable para el manejo de los cánceres de mama MF/MC invasivos.

Creemos que es esencial brindar información precisa para ayudar a la paciente en la toma de decisiones sobre las consecuencias específicas de cualquier técnica oncoplástica. Es esencial contar con enfermeras capacitadas en este tipo de técnicas que desempeñan un papel imprescindible en la educación del paciente y cuidados postoperatorios.

CONCLUSIÓN

La oncoplastia extrema debe ser utilizada solamente para casos seleccionados. Deberá ser evaluado cada caso por un equipo multidisciplinario, idealmente en el contexto de una unidad de mastología integrada por: cirujanos mastólogos, radioterapeutas, imagenólogos, oncólogos, anatomopatólogos y psicooncólogos. La técnica quirúrgica debe ser realizada preferentemente por cirujanos de mama con formación oncoplástica y reconstructiva de la mama. Siempre se debe respetar el deseo del paciente.

La cirugía oncoplástica conservadora en cáncer de mama multifocal - multicéntrico, la radioterapia y terapia sistémica neoadyuvante puede resultar en tasas bajas de recurrencia en la mama.

REGLAMENTO DE PUBLICACIONES

REVISTA ARGENTINA DE MASTOLOGÍA

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

CATEGORÍA DE LOS DOCUMENTOS

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

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

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

- **Editoriales.**

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

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

Su extensión no superará las 2.500 palabras.

- **Trabajos originales.**

Incluye trabajos de investigación no publicados previamente.

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

- **Artículos de revisión.**

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

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

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

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

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

- **Monografías.**

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

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

- **Cartas de lectores.**

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

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

GENERALIDADES

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ESTRUCTURA DEL DOCUMENTO

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

Generalidades

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

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

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

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

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

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

SECUENCIA DE ORGANIZACIÓN DEL DOCUMENTO

Resumen

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

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

Deberán excluirse las citas bibliográficas.

Palabras clave

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

Introducción

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

Objetivo

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

Material y método

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

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

Resultados

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

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

Discusión

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

Conclusiones

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

Citas bibliográficas (Referencias)

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

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

Artículos de Revistas

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

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

Capítulo en un libro

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

Libro

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

Internet

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

Tablas/Cuadros, Gráficos, Figuras, Ilustraciones

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

Tablas/Cuadros

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

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

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

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

Gráficos

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

Ilustraciones

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

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