

166

REVISTA ARGENTINA DE
MASTOLOGÍA

Órgano de la Sociedad
Argentina de Mastología

Volumen 45
Número 166
Junio 2026



SOCIEDAD
ARGENTINA DE
MASTOLOGÍA
1967 · 2017

SOCIEDAD ARGENTINA DE MASTOLOGÍA

COMISIÓN DIRECTIVA

PRESIDENTE

Dr.a. María Eugenia Azar

VICEPRESIDENTE

Dra. Gabriela Candás

SECRETARIO

Dr. Francisco von Stecher

PROSECRETARIA

Dra. Sabrina Barchuk

TESORERO

Dr. Roberto Billinghurst

PROTESORERO

Dr. Juan Isetta

DIRECTOR DE PUBLICACIONES

Dr. Gastón Berman

SUBDIRECTORA DE PUBLICACIONES

Dra. Soledad Del Castillo

SECRETARIA DE ACTAS

Dra. M. Dolores Mansilla Figueroa

VOCALES TITULARES

1º Dr. Carlos Martín Loza

2º Dra. Carola Allemand

3º Dra. Verónica Fabiano

4º Dra. Paola Pucci

5º Dra. M. Florencia Calvo

VOCALES SUPLENTE

1º Dr. Eduardo Beccar Varela

2º Dra. Victoria Costanzo

3º Dr. Hernán Ursino

ÓRGANO DE FISCALIZACIÓN TITULAR

Dr. Francisco Terrier

Dr. Luciano Cassab

Dr. Juan Luis Uriburu

ÓRGANO DE FISCALIZACIÓN SUPLENTE

Dr. Eduardo González

Dr. Federico Coló

Dr. Roberto Elizalde

REVISTA ARGENTINA DE MASTOLOGÍA

DIRECTOR

Dr. Gastón Berman

DIRECTOR EDITORIAL

Dr. Gastón Berman

SUBDIRECTORA EDITORIAL

Dra. Soledad Del Castillo

SECRETARIA EDITORIAL

Dra. Jorgelina Cavallero

EDITORES ASISTENTES

Dra. Lucrecia Ballarino

Dr. Leonardo Ciocca

Dra. María Victoria Costanzo

Dr. Alejandro Di Sibio

Dra. Verónica Fabiano

Dra. Dolores Mansilla Figueroa

Dra. Ana Mariela Motta

Dr. Juan Paris

Dra. María Angélica Pollina

Dra. Verónica Sanchotena

Dra. Valeria Vidales

Dra. Dalila Vidalle

Dr. Francisco Von Stecher

Dra. Alejandra Wernicke

CONSEJO ASESOR HONORARIO

Dr. Edgardo T. L. Bernardello

Dr. Roberto Castaño

Dr. Federico Coló

Dr. Roberto Elizalde

Dr. Eduardo González

Dr. Jorge R. Gori

Dr. Antonio Lorusso

Dr. Juan Margossian

Dr. Jorge Novelli

Dr. Aníbal Núñez De Pierro

Dr. Juan Luis Uriburu

Dr. Héctor D. Vuoto

EDICIÓN Y DISEÑO

Elizabeth Mallet

tiendabyeli@gmail.com

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)

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

DISCURSOS

7

Discurso de despedida del Dr. Terrier.

10

Discurso de la nueva Presidenta de la Sociedad Argentina de Mastología, Dra. María Eugenia Azar.

EDITORIAL

13

Inteligencia artificial en cáncer de mama: del tamizaje al seguimiento en la era de los sistemas multiagente.
Enrique Díaz-Cantón

SESIONES CIENTÍFICAS

TRABAJOS ORIGINALES

21

Utilidad de la ecografía axilar prequirúrgica en pacientes con cáncer de mama postneoadyuvancia.

Lila M. Blanco, Ángela M. Avegno, María C. Echeverz, Romina De la Casa, Franco C. Delia, Flavia Scibetta, Sofía Eraso, José Retamozo, Guillermina Améstica

46

Impacto del tratamiento quirúrgico en sobrevida global en pacientes con cáncer de mama invasor asociado a variantes patogénicas.

Daniela Latuada, Lisandro Benítez Gil, Alfonso Benítez Gil, Alejandro Alvarez Gardiol, Eduardo Alvarado Arichuluaga, German Soso, Carla Vildoza, Cristian Micheri, Sandra Sarancone, Luis Reñé, Ma. Soledad Muñoz, Lucas Carbone, Alejandro Carbone, Gonzalo Tabares

65

Correlación de la respuesta imageno-patológica de la resonancia magnética en cáncer de mama post neoadyuvancia.

*T. P. Ramilo, P. Elizalde, N. D. Farah, A. Sabatella, E.M. Meisen,
M. C. Lopez Fragoso, A. Camargo Graffigna, M. C. Barreto, G. Gomez Abuin,
C. A. Angeramo, L. F. Bianchi*

80

Reglamento de Publicaciones

Summary

SPEECHES

7

Dr. Terrier's farewell speech.

10

Inaugural Address by María Eugenia Azar, MD, President of the Argentine Society of Mastology.

EDITORIAL

13

Artificial Intelligence in Breast Cancer: From Screening to Follow-up in the Era of Multi-Agent Systems.
Enrique Díaz-Cantón

SCIENTIFIC SESSION

ORIGINAL ARTICLES

21

Utility of pre-surgical axillary ultrasound in breast cancer patients after neoadjuvant therapy.

Lila M. Blanco, Ángela M. Avegno, María C. Echeverz, Romina De la Casa, Franco C. Delia, Flavia Scibetta, Sofía Eraso, José Retamozo, Guillermina Améstica

46

Impact of surgical treatment on overall survival in patients with invasive breast cancer associated with pathogenic variants.

Daniela Latuada, Lisandro Benítez Gil, Alfonso Benítez Gil, Alejandro Alvarez Gardiol, Eduardo Alvarado Arichuluaga, German Soso, Carla Vildoza, Cristian Micheri, Sandra Sarancone, Luis Reñé, Ma. Soledad Muñoz, Lucas Carbone, Alejandro Carbone, Gonzalo Tabares

- 65** Correlation of the imaging-pathological response in magnetic resonance imaging in post-neoadjuvant breast cancer.
T. P. Ramilo, P. Elizalde, N. D. Farah, A. Sabatella, E.M. Meisen, M. C. Lopez Fragoso, A. Camargo Graffigna, M. C. Barreto, G. Gomez Abuin, C. A. Angeramo, L. F. Bianchi
- 80** Publications Regulations

RENOVACIÓN DE AUTORIDADES DE LA SAM

DISCURSO DE DESPEDIDA DEL DR. TERRIER.

Buenas noches a todos los presentes, tanto en forma física como virtual, que hay mucha gente ahí también.

Muchas gracias por participar de esta sesión inaugural de la Sociedad Argentina de Mastología.

Así como hace dos años en este mismo ámbito les decía que era para mí un gran honor y me producía una enorme satisfacción asumir el cargo de Presidente para el período 2024-2026, hoy les confirmo que fue un honor y un privilegio ocupar este puesto durante los últimos dos años.

No me corresponde a mí, obviamente, calificar a esta gestión con ningún adjetivo, pero sí rendirles cuentas de lo realizado en este período.

El extenso Informe de Secretaría presentado por el Dr. Cogorno fue, así y todo, comprimido y abreviado en su contenido para no cansarlos. No lo voy a repetir, pero sí quiero recordarles, algunos lo saben,

otros posiblemente no o se olvidan de eso, que detrás de cada uno de estos congresos, jornadas, cursos, consensos, acreditaciones y todas las actividades citadas, está el trabajo de múltiples integrantes y colaboradores de la Sociedad Argentina de Mastología, a nivel difusión, organización administrativa, grabación, transmisión, confección de programas, por supuesto preparación, dar las charlas, las conferencias, viajes en muchos casos, y finalmente el producto final, que es el visible a veces de cada evento, pero todo esto previo que les recuerdo.

También quiero detenerme brevemente en un hecho que se dio en esta gestión y que quedará como un hito dentro de la historia de nuestra Sociedad. En mayo del 2024, el Ministerio de Salud de la Nación reconoció a la Sociedad Argentina de Mastología como Entidad Científica Certificante de la Especialidad Mastología. Acaban de ver la entrega de numerosos títulos de especialistas a través del Ministerio. Si bien temporalmente sucedió en esta gestión, este fue el corolario de un trabajo de más de 40 años que desarrolló la Sociedad, y que atravesó a todas las comisiones directivas a lo largo de las últimas décadas, quiero que esto quede bien claro.

Toda esta enumeración, sobre la que podría extenderme muchísimo más, fue posible gracias al mejor capital que tiene esta Sociedad, que son sus integrantes, y el trabajo y el esfuerzo conjunto de todos ellos. Por eso quiero agradecerles profundamente a todos.

En primer lugar, a mis compañeros de Comisión Directiva, los doctores: María Eugenia Azar, Lucas Cogorno, Francisco von Stecher, Juan Isetta, Roberto Billingham, Sabrina Barchuk, Gastón Berman, Florencia Calvo, Gabriela Candás, Martín Loza, Verónica Fabiano, Carola Allemand, Victoria Costanzo, Andrés Del Castillo y Lisandro Benítez Gil. Les agradezco su acompañamiento.

A todos los integrantes de las subcomisiones que recién se detallaron, y el trabajo que se hace dentro de cada una de ellas, directores, autoridades, docentes de cursos presenciales y a distancia.

Al personal de la SAM que nos acompaña a diario en esta gestión, con el trabajo indispensable de Edith, Agustina y Silvia, además de la colaboración permanente de Mariano y de Hilda.

Al equipo contable que se incorporó en esta gestión, las contadoras Cynthia Buceta y Vanina Ventrici.

Al equipo jurídico, el Dr. Emilio Pintos y el escribano Matías Sabatini.

Al también incorporado recientemente equipo de comunicación y redes, dirigido por Julieta Turletto.

Finalmente, a la licenciada Inés Vuoto, quien organiza, como la mayoría sabe, y nos acompaña permanentemente en todos los eventos de la SAM.

Gracias también a la Industria por su apoyo para alcanzar nuestros objetivos.

Por último, quiero desearle el mayor de los éxitos a la Dra. María Eugenia Azar y a su Comisión Directiva para el trabajo de los próximos dos años, en los que descuento, sin ninguna duda, que nuestra Sociedad continuará transitando el camino de desarrollo y de éxitos que deseamos todos los que queremos a la SAM.

Muchas gracias.

Francisco Terrier

Junio 2026

RENOVACIÓN DE AUTORIDADES DE LA SAM

DISCURSO DE LA NUEVA PRESIDENTA DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE MASTOLOGÍA, DRA. MARÍA EUGENIA AZAR

Buenas tardes.

Qué emoción verlos y recibir su confianza.

Gracias a todos los que pensaron en mi para desempeñar este rol.

Gracias a la Comisión Directiva saliente, fue un placer trabajar con ustedes.

Gracias a todos los presidentes que me precedieron y a todos los que, con trabajo y pasión, hicieron posible el prestigio de nuestra Sociedad.

Gracias a mi familia, a quienes todo les debo.

Gracias a mis hijos Juan y Santiago, sepan que son lo mejor que me paso en la vida. Espero que estén orgullosos de su mama.

Asumo esta responsabilidad con humildad y con el compromiso firme de seguir impulsando la excelencia en la difusión del conocimiento, la discusión de ideas y la contención de quienes confían en nosotros.

Mi compromiso es claro: impulsar el trabajo multidisciplinario, creo que hoy más que nunca debemos fomentar la multidisciplina, sumando la participación activa de cirujanos, oncólogos clínicos, radiooncólogos, imagenólogos, patólogos y todas las disciplinas que cooperan en el manejo de la patología mamaria.

Continuar con nuestra tarea formativa en cursos y jornadas que siempre se caracterizaron por su excelencia académica pero que en estos tiempos representan un desafío ante la irrupción de nuevas tecnologías en los procesos de enseñanza-aprendizaje.

También creo debemos fomentar políticas que acerquen el conocimiento, el diagnóstico y el tratamiento a cada rincón del país, propiciando el federalismo. Entendemos que la problemática del interior poco tiene que ver con la de la ciudad de Buenos Aires.

Otro de nuestros ejes en el que creo debemos continuar, como se viene desde hace un tiempo, es lograr el reconocimiento de nuestro trabajo. En algún momento se dijo que la nuestra era una sociedad científica y no una entidad gremial. Hoy sabemos que no es así, en todos los foros científicos se debaten estas cuestiones porque sabemos que si no nos defendemos nosotros, no nos defiende nadie.

También debemos continuar en la difusión en la comunidad a través de redes y de foros para pacientes porque es la forma en que la sociedad nos reconozca y nos identifique como interlocutores. En tiempos de "fake news" e "influencers" que dicen barbaridades debemos ser la voz que aporte ciencia y claridad.

Les pido su apoyo, sus ideas y su crítica constructiva. Esta sociedad está abierta a vuestras propuestas.

Porque creo que ninguna organización crece por la fuerza de una persona, sino por la inteligencia de su comunidad.

Porque las sociedades más eficientes de la naturaleza no funcionan por liderazgo centralizado, sino por algo más sutil y más poderoso: la cooperación, la claridad de roles y la confianza en un propósito común.

En ese sentido, me inspira pensar nuestra institución como un sistema vivo, donde cada uno de nosotros tiene algo valioso que aportar y donde el verdadero potencial aparece cuando logramos articularlo.

Quiero que esta sociedad funcione como una red multidisciplinaria, donde las ideas circulen, donde las decisiones no se detengan, donde el conocimiento no se concentre, sino que se expanda.

Mi rol no será el de concentrar, sino el de facilitar; no el de indicar cada paso, sino el de asegurar que tengamos un rumbo claro y compartido.

Vamos a trabajar con una lógica de inteligencia colectiva.

Para ello tengo un dream team. Aprovecho para agradecer a todos los que desinteresadamente trabajan y me acompañan en esta tarea.

La idea es abrir espacios reales de participación, fortalecer las sub-comisiones, dar autonomía y responsabilidad. Porque cuando los roles son claros, las personas crecen; y cuando las personas crecen, crecen las instituciones.

Otro de mis compromisos centrales será generar sentido de pertenencia, tratar de acercar a las generaciones jóvenes, que esta sociedad sea un lugar donde valga la pena estar: por lo que aprendemos, por lo que construimos y por el impacto que generamos.

Los invito a que este sea un tiempo de construcción compartida. Donde cada uno encuentre su lugar, su voz y su manera de contribuir.

Muchas gracias.

María Eugenia Azar

Junio 2026

EDITORIAL

INTELIGENCIA ARTIFICIAL EN CÁNCER DE MAMA: DEL TAMIZAJE AL SEGUIMIENTO EN LA ERA DE LOS SISTEMAS MULTIAGENTE

Enrique Díaz-Cantón¹,

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en mujeres a escala global y la segunda causa de muerte por cáncer en ese grupo. En Argentina, según datos del Instituto Nacional del Cáncer, se diagnostican aproximadamente 21.000 nuevos casos anuales. La inteligencia artificial (IA) está modificando de manera sustancial cada etapa de su manejo clínico: desde la detección precoz hasta el seguimiento de largo plazo. En el transcurso de 2025 y 2026 se han acumulado evidencias de nivel I provenientes de ensayos aleatorizados y de implementaciones a escala nacional que justifican una actualización crítica de este panorama. La presente editorial sintetiza los avances más relevantes, con especial énfasis en el ensayo MASAI -cuya publicación final data de enero de 2026-, en los modelos predictivos de respuesta al tratamiento, en el ecosistema AlphaFold 3/IsoDDE para el descubrimiento de nuevos fármacos, y en las implicancias filosóficas de la emergencia de sistemas de IA multiagente en oncología.

Oncólogo Clínico. Profesor de Oncología e Inteligencia Artificial en Medicina, Instituto Universitario CEMIC, Buenos Aires, Argentina.

Director del Programa de Posgrado en Inteligencia Artificial y Medicina, Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, Argentina.

Miembro del Consejo Editorial, JCO Clinical Cancer Informatics, American Society of Clinical Oncology.

Correo electrónico: ediazcanton@iuc.edu.ar

1. Tamizaje mamográfico asistido por inteligencia artificial: el ensayo Masai

El ensayo aleatorizado MASAI (Mammography Screening with Artificial Intelligence), conducido en Suecia por Lång y colaboradores, representa hasta la fecha el estudio más robusto que evalúa la IA en tamizaje mamográfico. Su análisis de seguridad inicial, publicado en *The Lancet Oncology* en 2023, incluyó 80.033 mujeres y demostró que la lectura asistida por IA (sistema Transpara 1.7.0, ScreenPoint Medical) fue no inferior a la doble lectura estándar, con una tasa de detección de cáncer de 6,1 por 1.000 frente a 5,1 por 1.000 en el grupo control, y una reducción del 44,2% en la carga lectora radiológica.¹

El análisis de rendimiento y características de los tumores detectados, publicado en *The Lancet Digital Health* en 2025 con la población completa (105.000 mujeres), confirmó un incremento del 29% en la detección global (338 versus 262 cánceres), con preferencia por tumores de menor tamaño, ganglios negativos y carcinomas in situ de alto grado.²

Los resultados finales del ensayo MASAI, publicados en *The Lancet* en enero de 2026 con 105.915 participantes y seguimiento a dos años, constituyen el hito más relevante del período. La tasa de cánceres de intervalo fue de 1,55 por 1.000 en el brazo IA versus 1,76 por 1.000 en el control (cociente 0,88; IC 95%: 0,65–1,18), cumpliendo el criterio de no inferioridad. La sensibilidad fue del 80,5% con IA versus 73,8% con doble lectura estándar ($p = 0,031$), con especificidad idéntica del 98,5%. De particular relevancia clínica es la reducción del 27% en los cánceres de intervalo de subtipo no-luminal A, histológicamente más agresivos.³

Estudios contemporáneos complementan esta evidencia. El estudio prospectivo multicéntrico AI-STREAM, realizado en Corea del Sur con 24.543 mujeres en seis hospitales, documentó un incremento del 13,8% en la tasa de detección de cáncer con IA-CAD sin aumento significativo en las tasas de rellamado.⁴ El estudio alemán PRAIM, el mayor estudio prospectivo en el mundo real con 463.094 mujeres y 119 radiólogos en 12 centros, reportó un incremento del 17,6% en la detección sin incremento en el rellamado.⁵ El ensayo ScreenTrust-CAD, también sueco, confirmó la superioridad de la interacción humano-IA respecto a la lectura humana aislada.⁶ Un metaanálisis de 16 estudios con más de un millón de exámenes demostró que la IA alcanzó un AUC de 0,87 versus 0,81 para los radiólogos ($p = 0,002$), con ventajas aún más pronunciadas en tomosíntesis digital.⁷

2. Diagnóstico por imágenes: más allá de la mamografía

La aplicación de IA se extiende con solidez creciente a la ecografía y a la resonancia magnética (RM). En ecografía, Shen y colaboradores desarrollaron un sistema de aprendizaje profundo evaluado en 288.767 exámenes y 5,4 millones de imágenes que redujo los falsos positivos en un 37,3% y las biopsias innecesarias en un 27,8%, con un AUROC de 0,976.⁸ En RM mamaria, revisiones sistemáticas y metaanálisis recientes muestran que los modelos de aprendizaje automático alcanzan un AUC global de 0,87 y, en subgrupos de aprendizaje profundo, de 0,92 para la predicción de respuesta a neoadyuvancia.⁹ El modelo 3D-MMR multimodal basado en RM demostró un AUC de 0,90 para la predicción de sobrevida libre de enfermedad a dos años en una cohorte de validación de 1.199 pacientes.¹⁰ La integración de radiómica con ML en imágenes de RM ponderadas en T2 y con contraste permite además la predicción no invasiva de metástasis axilares con alta precisión diagnóstica.¹¹

En patología digital, los modelos de IA aplicados a imágenes de microscopía de campo completo (whole-slide images) permiten la determinación automatizada de biomarcadores, la gradación tumoral y la predicción de firmas moleculares con reproducibilidad superior a la evaluación humana convencional. Esta dimensión de la IA -que conjuga imagen, genómica y datos clínicos- inaugura la era del diagnóstico multimodal integrado en patología mamaria.¹²

3. Tratamiento: predicción de respuesta neoadyuvante y selección terapéutica

La capacidad de predecir la respuesta patológica completa (RPC) a la quimioterapia neoadyuvante constituye uno de los objetivos de mayor impacto clínico para la IA en oncología mamaria. El predictor multi-ómico de Sammut y colaboradores, publicado en Nature en 2022, integró datos clínicos, genómicos, transcriptómicos y de patología digital en 168 biopsias pretratamiento, alcanzando un AUC de 0,87 en validación externa.¹³ El sistema MIFAPS, publicado en Science Advances en 2025, combinó RM dinámica, imágenes histológicas y datos clínicos en 1.004 pacientes, obteniendo un AUC de 0,882 en validación externa y de 0,909 en una cohorte prospectiva.¹⁴ Estos resultados abren una perspectiva inédita: la posibilidad de intensificar o escalar el tratamiento sobre la base de un perfil predictor individual, antes que sobre criterios clínico-patológicos poblacionales.

En el dominio de la IA para ensayos clínicos, nuestro grupo ha explorado el rol de los sistemas de IA en el diseño de protocolos de neoadyuvancia en cáncer de mama, incluyendo la generación automatizada de criterios de elegibilidad, el modelado de endpoints y la

detección de sesgos en los datos de entrenamiento.¹⁵ La emergencia de herramientas capaces de generar hipótesis científicas verificables en laboratorio representa, en este sentido, un cambio paradigmático en la investigación traslacional: un estudio reciente publicado en el *Journal of the Royal Society Interface* demostró la validación experimental de hipótesis generadas por modelos de lenguaje de gran escala en el contexto del tratamiento de cáncer de mama.¹⁶

4. Seguimiento y vigilancia: detección de recaída y predicción de supervivencia

El seguimiento post-tratamiento es terreno en expansión para la IA. Un metaanálisis de 32 estudios publicado en *Frontiers in Oncology* en 2024 demostró una precisión media del 89,73% de los modelos de IA para la predicción de supervivencia en cáncer de mama, con ventaja de los modelos híbridos sobre los modelos unimodales.¹⁷ En el dominio de la biopsia líquida, la plataforma MRD-EDGE, basada en enriquecimiento de señal guiado por aprendizaje automático con un factor de ~300 veces, permitió la detección de enfermedad residual mínima meses o años antes que los métodos estándar en pacientes con cáncer de mama, entre otros tumores sólidos.¹⁸ Modelos de IA entrenados en mamografías preoperatorias han demostrado capacidad para predecir la recaída ipsilateral luego del tratamiento conservador del carcinoma ductal in situ, con implicancias directas para la indicación de radioterapia complementaria.¹⁹

El ctDNA en el contexto del estudio I-SPY2 demostró ser un biomarcador dinámico de respuesta neoadyuvante en tumores HER2-negativos de alto riesgo, con valor pronóstico independiente.²⁰ La convergencia entre biopsia líquida y modelos computacionales de predicción de recaída define el próximo estándar en la vigilancia activa del cáncer de mama tratado.

5. Ecosistema AlphaFold 3 e Isodde: el futuro del descubrimiento de fármacos en oncología mamaria

La publicación de AlphaFold 3 en *Nature* en 2024 por Abramson y colaboradores del equipo de Google DeepMind extendió las capacidades de predicción estructural de proteínas a interacciones con ácidos nucleicos, ligandos de bajo peso molecular, iones y modificaciones post-traduccionales, con una precisión sin precedentes para el diseño racional de fármacos.²¹ Su aplicación en oncología mamaria es directa: la predicción estructural de variantes missense de BRCA1 por sistemas basados en AlphaFold permite clasificar su patogenicidad con un 85% de precisión²², y el análisis de más de 1.000 variantes en 26 genes de susceptibilidad mamaria —incluyendo BRCA2,

ATM, PALB2 y CHEK2— abre la perspectiva del asesoramiento genético asistido por IA.²³

En febrero de 2026, Isomorphic Labs —el laboratorio de diseño computacional de fármacos derivado de Google DeepMind— presentó el reporte técnico del IsoDDE (Isomorphic Labs Drug Design Engine), sistema unificado de diseño de fármacos que duplica la precisión de AlphaFold 3 en benchmarks de generalización proteína-ligando, supera métodos de energía libre de perturbación (FEP+) en predicción de afinidad de unión (r de Pearson 0,85 versus 0,78), y logra mejoras de 2,3 veces sobre AF3 y de 19,8 veces sobre Boltz-2 (MIT) en predicción anticuerpo-antígeno.^{24,25} El IsoDDE es capaz de identificar bolsillos de unión novedosos a partir de la secuencia aminoacídica, sin requerir estructura experimental como punto de partida, lo que transforma el diseño de inhibidores de dianas oncológicas —incluyendo PIK3CA mutante, HER2, y receptores de estrógenos— en un proceso radicalmente más accesible y acelerado. La aprobación de inavolisib, inhibidor mutante-selectivo de PI3K α en cáncer de mama avanzado con mutación en PIK3CA²⁶, es un ejemplo concreto de la utilidad clínica de este paradigma.

6. La dimensión filosófica: de la IA estrecha a los sistemas multiagente en oncología

La IA en medicina oncológica está atravesando una transición cualitativa: de modelos estrechos y especializados —entrenados para una tarea única— hacia arquitecturas de agentes autónomos capaces de razonar, planificar y actuar en dominios abiertos. El agente autónomo de decisión clínica en oncología de precisión multimodal desarrollado por Ferber y colaboradores, basado en GPT-4 con herramientas especializadas, elevó la precisión decisional del 30,3% al 87,2% en 20 casos clínicos complejos.²⁷ Sistemas de comité tumor virtual basados en múltiples agentes de IA —framework AutoGen— alcanzaron un 93% de concordancia con guías ASCO y un 88% de precisión en preguntas clínicas.²⁸ EvoMDT, un sistema multiagente autoevolutivo para decisiones oncológicas estructuradas, representa la siguiente frontera en la automatización del juicio clínico.²⁹

Nuestro grupo ha desarrollado OncoAgent, un sistema multiagente basado en LangGraph que orquesta modelos de lenguaje de gran escala —Claude, GPT y Gemini— mediante mecanismos de consenso, recuperación aumentada (CRAG) e integración de guías NCCN, ESMO y ASCO, orientado a la asistencia en decisiones oncológicas complejas.³⁰ La publicación sobre el rol de los sistemas multiagente en oncología, explora el marco conceptual y los desafíos de implementación de estas arquitecturas en la práctica clínica.³⁰

Esta evolución tecnológica nos enfrenta a interrogantes filosóficos de primer orden. La emergencia de comportamientos no programados, o emergentes que son característicos de los sistemas complejos como la IA, replantea las categorías clásicas de agencia, intencionalidad y, en última instancia, consciencia. En el trabajo "De la Caverna a la Consciencia Artificial", enviado a *Frontiers in Artificial Intelligence*³¹, hemos propuesto que la transición desde representaciones del mundo estructuradas —análogas a las sombras en el mito platónico de la caverna— hacia modelos latentes del aprendizaje profundo puede leerse como una forma de "ascenso epistémico" artificial, y que el concepto de "gatitud" —neologismo que acuñamos para describir la categorización espontánea de similitudes estructurales en redes neuronales— establece un puente conceptual entre la Teoría de las Formas de Platón y los espacios de representación latente de la visión por computadora. La cuestión de si los sistemas multiagente de IA poseen o podrán poseer alguna forma de experiencia subjetiva trasciende la ingeniería y exige el diálogo entre la neurociencia cognitiva, la filosofía de la mente y la ética médica.^{32,33}

CONCLUSIÓN

La inteligencia artificial ha dejado de ser una promesa disruptiva para convertirse en una realidad clínica con evidencia de nivel I en tamizaje mamográfico y con resultados sólidos —aunque aún en consolidación— en diagnóstico por imagen, predicción de respuesta al tratamiento, seguimiento y descubrimiento de fármacos. Los resultados finales del ensayo MASAI, el ecosistema AlphaFold 3/IsoDDE³⁴ y la emergencia de los sistemas multiagente en oncología delinean el horizonte de la especialidad para los próximos años. La responsabilidad de los oncólogos y mastólogos es adoptar estas herramientas con rigor crítico, asegurar su implementación equitativa y sostener la reflexión ética sobre el lugar del médico —y del paciente— en un ecosistema clínico crecientemente mediado por máquinas.

DECLARACIÓN DE USO DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL

Para la elaboración de este trabajo editorial se utilizaron herramientas de inteligencia artificial generativa (Claude Opus 4.6, Anthropic) con las siguientes funciones: búsqueda y síntesis de literatura científica actualizada, verificación de datos bibliográficos y asistencia en la redacción preliminar de secciones. El contenido científico, la interpretación crítica, la selección de referencias, la revisión de exactitud y la versión final del manuscrito son responsabilidad exclusiva del autor.

CONFLICTOS DE INTERÉS

El autor declara no tener conflictos de intereses relacionados con el contenido de esta editorial.

REFERENCIAS

1. Lång K, Josefsson V, Larsson AM, Larsson S, Högberg C, Sartor H, et al. Artificial intelligence-supported screen reading versus standard double reading in the Mammography Screening with Artificial Intelligence trial (MA-SAI): a clinical safety analysis of a randomised, controlled, non-inferiority, single-blinded, screening accuracy study. *Lancet Oncol.* 2023;24(8):936–44. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00298-X. ◀
2. Hernström V, Josefsson V, Sartor H, Schmidt D, Larsson AM, Hofvind S, et al. Screening performance and characteristics of breast cancer detected in the Mammography Screening with Artificial Intelligence trial (MASAI). *Lancet Digit Health.* 2025;7(3):e175–83. doi: 10.1016/S2589-7500(24)00267-X. ◀
3. Gommers J, Hernström V, Josefsson V, Sartor H, Schmidt D, Hjelmgren A, et al. Interval cancer, sensitivity, and specificity comparing AI-supported mammography screening with standard double reading without AI in the MASAI study. *Lancet.* 2026;407(10527):505–14. doi: 10.1016/S0140-6736(25)02464-X. ◀
4. Chang YW, Ryu JK, An JK, Choi N, Park YM, Ko KH, et al. Artificial intelligence for breast cancer screening in mammography (AI-STREAM): preliminary analysis of a prospective multicenter cohort study. *Nat Commun.* 2025;16:2248. doi: 10.1038/s41467-025-57469-3. ◀
5. Eisemann N, Bunk S, Mukama T, Baltus H, Elsner SA, Gomille T, et al. Nationwide real-world implementation of AI for cancer detection in population-based mammography screening. *Nat Med.* 2025;31(3):917–24. doi: 10.1038/s41591-024-03408-6. ◀
6. Dembrower KE, Crippa A, Eklund M, Strand F. Human-AI interaction in the ScreenTrustCAD trial: recall proportion and positive predictive value related to screening mammograms flagged by AI CAD versus a human reader. *Radiology.* 2025. doi: 10.1148/radiol.242566. ◀
7. Yoon JH, Strand F, Baltzer PAT, Conant EF, Gilbert FJ, Lehman CD, et al. Standalone AI for breast cancer detection at screening digital mammography and digital breast tomosynthesis: a systematic review and meta-analysis. *Radiology.* 2023;307(5):e222639. doi: 10.1148/radiol.222639. ◀
8. Shen Y, Shamout FE, Oliver JR, Witowski J, Kannan K, Park J, et al. Artificial intelligence system reduces false-positive findings in the interpretation of breast ultrasound exams. *Nat Commun.* 2021;12:5645. doi: 10.1038/s41467-021-26023-2. ◀
9. He J, Wang SX, Liu P. Machine learning with magnetic resonance imaging for prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Br J Radiol.* 2024;97(1159):1243–54. doi: 10.1093/bjr/tqae098. ◀
10. Liu Y, et al. MRI-based multimodal AI model enables prediction of recurrence risk and adjuvant therapy in breast cancer. *Pharmacol Res.* 2025. doi: 10.1016/j.phrs.2025.107625. ◀
11. Fusco R, Granata V, Mattace Raso M, et al. Radiomics integrated with machine and deep learning analysis of T2-weighted and arterial-phase T1-weighted MRI for non-invasive detection of metastatic axillary lymph nodes in breast cancer. *Radiol Med.* 2025;130:2000–11. doi: 10.1007/s11547-025-02090-z. ◀
12. Artificial intelligence in digital pathology of breast cancer, new era of practice? PMC. 2025. PMC12626545. ◀

13. Sammut SJ, Crispin-Ortuzar M, Chin SF, Provenzano E, Bardwell HA, Ma W, et al. Multi-omic machine learning predictor of breast cancer therapy response. *Nature*. 2022;601(7894):623–9. doi: 10.1038/s41586-021-04278-5. ◀
14. Mao N, Dai Y, Zhou H, Lin F, Zheng T, Li Z, et al. A multimodal and fully automated system for prediction of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Sci Adv*. 2025;11(18):eadr1576. doi: 10.1126/sciadv.adr1576. ◀
15. Narvaez D, Díaz Cantón E. Inteligencia artificial en el diseño de ensayos clínicos de neoadyuvancia en cáncer de mama. *Frontiers in Artificial Intelligence*. 2025 [manuscrito bajo revisión, ID: 1663821]. ◀
16. Abdel-Rehim A, et al. Scientific hypothesis generation by large language models: laboratory validation in breast cancer treatment. *J R Soc Interface*. 2025;22(227):20240674. doi: 10.1098/rsif.2024.0674. ◀
17. Javanmard Z, Zarean Shahraki S, Safari K, Omid A, Raoofi S, Rajabi M, et al. Artificial intelligence in breast cancer survival prediction: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Front Oncol*. 2025;14:1420328. doi: 10.3389/fonc.2024.1420328. ◀
18. Widman AJ, Shah M, Frydendahl A, Halmos D, Khamnei CC, et al. Ultrasensitive plasma-based monitoring of tumor burden using machine-learning-guided signal enrichment. *Nat Med*. 2024;30(6):1655–66. doi: 10.1038/s41591-024-03040-4. ◀
19. Yoon JH, et al. Commercially available artificial intelligence score on preoperative mammography for prediction of future breast cancer after DCIS treatment. *AJR Am J Roentgenol*. 2026. doi: 10.2214/AJR.25.34364. ◀
20. Magbanua MJM, Brown Swigart L, Ahmed Z, Sayaman RW, et al. Clinical significance and biology of circulating tumor DNA in high-risk early-stage HER2-negative breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy. *Cancer Cell*. 2023;41(6):1091–1102.e4. doi: 10.1016/j.ccell.2023.04.006. ◀
21. Abramson J, Adler J, Dunger J, Evans R, Green T, Pritzel A, et al. Accurate structure prediction of biomolecular interactions with AlphaFold 3. *Nature*. 2024;630(8016):493–500. doi: 10.1038/s41586-024-07487-w. ◀
22. Chen Y, et al. Artificial intelligence-based recognition for variant pathogenicity of BRCA1 using AlphaFold2-predicted structures. *Theranostics*. 2023;13(1):391–402. doi: 10.7150/thno.79362. ◀
23. Yazar M, Özbek P. Evaluation of AlphaFold structure-based protein stability prediction on missense variations in cancer. *Front Genet*. 2023;14:1052383. doi: 10.3389/fgene.2023.1052383. ◀
24. Isomorphic Labs Team. Accurate predictions of novel biomolecular interactions with IsoDDE [reporte técnico]. 10 de febrero de 2026. doi: 10.5281/zenodo.18606681. ◀
25. Callaway E. 'An AlphaFold 4' – scientists marvel at DeepMind drug spin-off's exclusive new AI. *Nature*. 19 de febrero de 2026. doi: 10.1038/d41586-026-00365-7. ◀
26. Turner NC, Im SA, Saura C, Ito Y, Cheah CY, Loi S, et al. Inavolisib-based therapy in PIK3CA-mutated advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2024;391(17):1584–96. doi: 10.1056/NEJMoa2404625. ◀
27. Ferber D, El Nahhas OSM, Wölflein G, Wiest IC, Clusmann J, et al. Development and validation of an autonomous artificial intelligence agent for clinical decision-making in oncology. *Nat Cancer*. 2025;6(8):1337–49. doi: 10.1038/s43018-025-00991-6. ◀
28. Wang J, et al. Virtual oncology collaborative tumor board using multiple artificial intelligence agents. *J Clin Oncol*. 2025;43(16_suppl):1563. doi: 10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.1563. ◀
29. EvoMDT: a self-evolving multi-agent system for structured clinical decision-making in multi-cancer. *npj Digit Med*. 2025. doi: 10.1038/s41746-025-02304-8. ◀
30. Díaz Cantón E, Díaz Cantón M. Sistemas multiagente de inteligencia artificial en oncología: arquitectura, consenso y aplicación clínica. *Cancer Science & Research*. 2026, 1. 1-5. ◀
31. Díaz Cantón E. De la caverna a la consciencia artificial: fundamentos filosóficos de la inteligencia artificial en la era de los modelos de lenguaje de gran escala. *Front Artif Intell*. 2026 [manuscrito enviado]. ◀
32. Wiese W. Artificial consciousness: a perspective from the free energy principle. *Philos Stud*. 2024. doi: 10.1007/s11098-024-02182-y. ◀
33. Masters K, Herrmann-Werner A, Festl-Wietek T, Taylor D. Preparing for Artificial General Intelligence (AGI) in health professions education: AMEE Guide No. 172. *Med Teach*. 2024;46(10):1258–71. doi: 10.1080/0142159X.2024.2387802. ◀
34. Diaz Canton E, From Protein Folding to Rational Drug Design: The Deep Mind-Isomorphic Labs Ecosystem and the Dawn of Computational Oncology. *Int J of Tumor Research*, 2026, 2 (1), 1-6. ◀

SESIÓN CIENTÍFICA

Utilidad de la ecografía axilar prequirúrgica en pacientes con cáncer de mama postneoadyuvancia.

Lila M. Blanco¹, Ángela M. Avegno², María C. Echeverz³, Romina De la Casa⁴, Franco C. Delia⁵, Flavia Scibetta⁶, Sofía Eraso⁷, José Retamozo⁸, Guillermina Améstica⁹

RESUMEN

Introducción

La ecografía axilar es una herramienta fundamental para evaluar la respuesta al tratamiento neoadyuvante y sustentar las decisiones terapéuticas posteriores en pacientes con cáncer de mama.

Objetivo

Este trabajo evalúa la utilidad de la ecografía axilar en pacientes con cáncer de mama postneoadyuvancia del Hospital D.F. Santojanni durante los años 2013 a 2022.

Materiales y método

Cohorte retrospectiva, analizándose pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante. Se evaluaron parámetros como la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de la ecografía axilar en esta población.

- 1 Blanco Lila M, Médica Staff de la Unidad de Mastología, Hospital D.F. Santojanni.
- 2 Avegno Ángela M, Médica Staff de la Unidad de Mastología, Hospital D.F. Santojanni.
- 3 Echeverz, María C, Médica Staff de la Unidad de Mastología, Hospital D.F. Santojanni.
- 4 De la Casa Romina, Jefa de Residentes en postbásica Mastología, Hospital D.F. Santojanni.
- 5 Delia Franco C, Médico Staff de la Unidad de Mastología, Hospital D.F. Santojanni.
- 6 Scibetta Flavia, Médica Staff, servicio Anatomía Patológica, Hospital D.F. Santojanni.
- 7 Eraso Sofía, Médica Staff del departamento de Ginecología y Mastología, Sanatorio Juncal.
- 8 Retamozo C José, Jefe de Unidad de sala, Unidad Mastología, Hospital D.F. Santojanni.
- 9 Améstica Guillermina, Jefa de Servicio de Ginecología y Unidad de Mastología, Hospital D.F. Santojanni.

Correo electrónico: Blanco.lila05@gmail.com

Resultados

En relación a la ecografía axilar como método diagnóstico, obtuvimos un valor predictivo negativo (VPN) de 77% y un valor predictivo positivo de 94%. A partir de estos resultados se calculó una sensibilidad (Tasa de verdaderos positivos) del 68%, una especificidad (Tasa de verdaderos negativos) del 96%.

Discusión

Se comparan resultados con bibliografía actualizada que evalúa su utilidad, resaltando su capacidad para identificar a pacientes con respuesta patológica completa y la de evidenciar enfermedad residual axilar.

Conclusiones

La ecografía axilar se posiciona como una herramienta fundamental en la evaluación prequirúrgica, permitiendo una mejor planificación terapéutica y una reducción de la morbilidad asociada a procedimientos quirúrgicos innecesarios.

Palabras Clave

Ecografía axilar, cáncer de mama, neoadyuvancia, estadificación, sensibilidad, especificidad.

ABSTRACT

Introduction

Axillary ultrasound is a fundamental tool for evaluating the response to neoadjuvant treatment and supporting subsequent therapeutic decisions in patients with breast cancer.

Objective

This study focuses on the utility of axillary ultrasound in breast cancer patients at the D.F. Santojanni Hospital following neoadjuvant therapy, during the years 2013 to 2022.

Materials and method

Retrospective cohort, analyzing patients treated with neoadjuvant chemotherapy. Parameters such as the sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value of axillary ultrasound were evaluated in this population.

Results

In relation to axillary ultrasound as a diagnostic method, we obtained a negative predictive value (NPV) of 77% and a positive predictive value of 94%. From these results, a sensitivity (True Positive Rate) of 68% and a specificity (True Negative Rate) of 96% were calculated.

Discussion

Our results are compared with current literature that supports its usefulness, emphasizing its capacity to identify patients with a pathological complete response and to demonstrate residual axillary disease.

Conclusions

Axillary ultrasound is positioned as a key tool in pre-surgical evaluation, allowing for better therapeutic planning and a reduction in morbidity associated with unnecessary surgical procedures.

Key words

Axillary ultrasound, breast cancer, neoadjuvant, staging, sensitivity, specificity.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es una de las neoplasias más frecuentes en mujeres; su manejo requiere una evaluación precisa del estado axilar, factor pronóstico que influye en las decisiones terapéuticas. El tratamiento ha evolucionado, basándose en el uso de quimioterapia neoadyuvante (QN) seguida de cirugía, estrategia utilizada con mayor frecuencia en la actualidad.

La neoadyuvancia se define como el tratamiento quimioterápico primario en pacientes con cáncer de mama triple negativo o con sobre-

expresión de Her 2 Neu en estadios iniciales o avanzados, y en tumores luminales de gran tamaño con compromiso axilar inicial. Este tratamiento contribuye al control locorregional, permite establecer el pronóstico según la respuesta patológica y mejora la posibilidad de conservar la mama. Aproximadamente un 32% de pacientes con metástasis axilar comprobada mostraron respuesta patológica completa tras la QN, llegando al 70-80% con nuevas terapias dirigidas.¹ La afectación residual ganglionar se asocia con un peor pronóstico y es marcador de riesgo de recurrencia y supervivencia.^{2,3} Dicha afección puede implicar cambios estratégicos como escalar el tratamiento a linfadenectomía axilar o adyuvancia específica.

La ecografía axilar es una herramienta no invasiva para la evaluación del estado y respuesta post-neoadyuvancia. Múltiples estudios buscan determinar su valor predictivo para detectar afectación residual y guiar decisiones terapéuticas. Aunque la valoración óptima para estadificación axilar post-QN no está clara, el estudio ecográfico es utilizado para diagnóstico, estadificación y seguimiento.⁴ Dado que en el Hospital D.F. Santojanni contamos con un porcentaje creciente de pacientes tratadas con neoadyuvancia, queremos validar la sensibilidad del método en nuestro medio para evaluar la región axilar y su implicancia en la conducta quirúrgica.

OBJETIVO

Valorar la utilidad diagnóstica de la ecografía axilar (sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y tasa de falsos negativos) en pacientes con cáncer de mama tratadas con QN en la Unidad de Mastología del Hospital D.F. Santojanni (2013-2022).

MATERIALES Y MÉTODO

Estudio de cohorte retrospectiva de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama de la Unidad de Mastología del Hospital D.F. Santojanni, tratadas con quimioterapia primaria y cirugía entre julio 2013 y abril 2022. Se utilizaron historias clínicas informatizadas y fichas de la unidad. De 789 pacientes diagnosticadas, 269 realizaron tratamiento neoadyuvante; se incluyeron 93 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión.

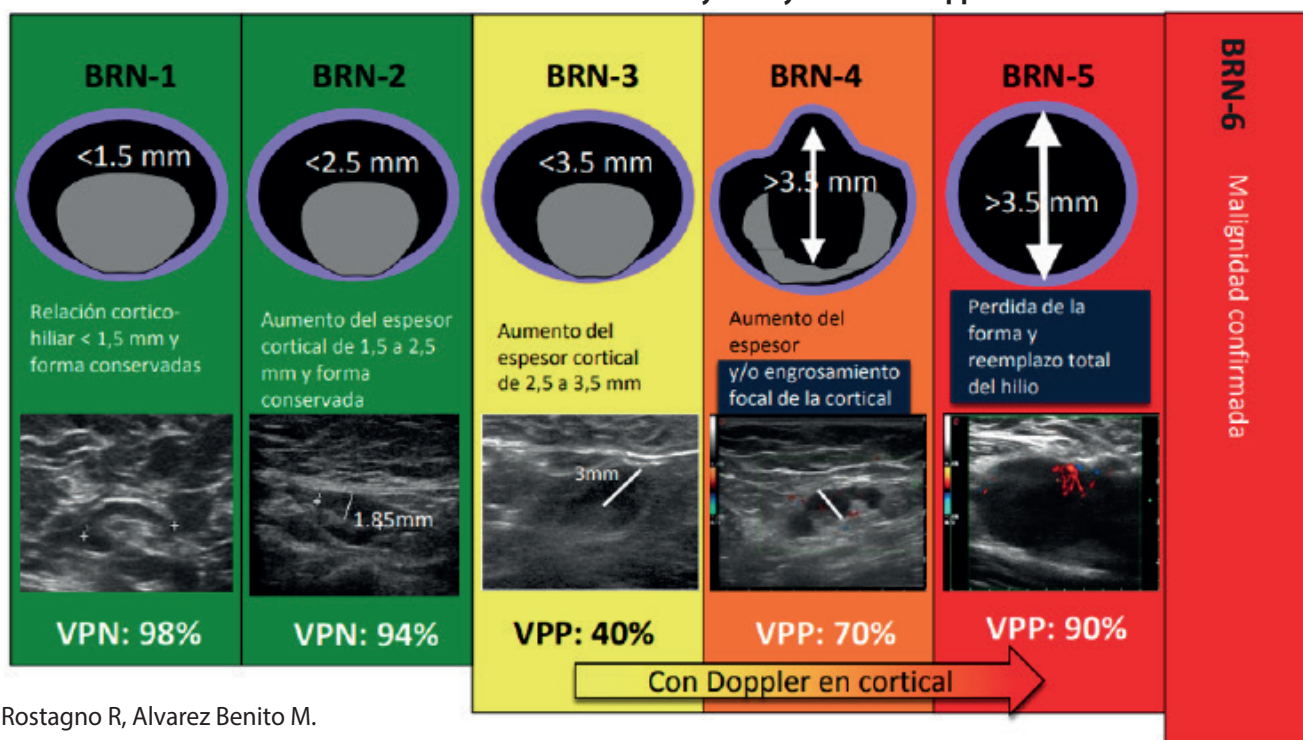
La QN fue aplicada según protocolo de la unidad. Las secuencias diagnósticas mamaria y axilar se corroboraron con médico ecografista del servicio de Ginecología con formación en imagenología mamaria. Los ganglios sospechosos por ecografía fueron biopsiados con

aguja fina y/o gruesa y marcados con carbón medicinal por el mismo profesional.

Se realizó valoración ecográfica axilar a toda paciente con sospecha clínica o candidata a neoadyuvancia. Se interpretó como ganglio sospechoso a cualquier morfología BI-RADS 4 (5ta edición) y BRN 4 a BRN 5 de la clasificación de Bedi modificada por Cho et al (Figura 1).^{5,6} Las categorizaciones BI-RADS 4 fueron recategorizadas según Bedi para el análisis. Los hallazgos ecográficos post-neoadyuvancia se compararon con la evaluación anatomopatológica postquirúrgica.

Figura 1. Clasificación de Bedi modificada por Cho et al.⁵

Clasificación de ganglios, aún no considerada en BIRADS 2013.
Sugerencia de clasificación por ultrasonido.
Modificado de los estudios de Nariya Cho y de Bedi + Doppler.



Rostagno R, Alvarez Benito M.

Revista de la Sociedad Latinoamericana de citopatología. 10/ 2014. 59-62.

Análisis estadístico:

Se utilizó STATA/SE versión 16.0. Sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) se estimaron con intervalo de confianza del 95% (IC 95%). La S se definió como la proporción de pacientes con enfermedad residual correctamente diagnosticadas; la E como la proporción de pacientes con respuesta completa identificadas. La tasa de falsos negativos (TFN) se calculó como pacientes con imagen negativa y enfermedad en el informe patológico.

co; la de falsos positivos (TFP) como imagen positiva sin enfermedad ganglionar. El VPP se definió como la proporción de imágenes sugestivas con enfermedad residual confirmada y el VPN como imágenes negativas con respuesta completa.⁷

Criterios de inclusión:

Pacientes con cáncer de mama y evaluación ecográfica axilar inicial y post-neoadyuvancia con posterior cirugía. Se incluyeron tumores luminales A y B, triples negativos y Her 2 Neu positivos, categorizados según consenso St. Gallen 2015⁸ y estadios I a III según AJCC 2018.⁹ Se incluyeron estadios iniciales, localmente avanzados y carcinomas inflamatorios.

Criterios de exclusión:

Sexo masculino, pacientes tratadas quirúrgicamente en otra institución, estadios metastásicos de inicio, óbitos intratratamiento e historias clínicas incompletas.

Clasificación de pacientes:

Se agruparon a las pacientes según el estado axilar, considerándose como axila positiva a aquellas pacientes en cuya evaluación ecográfica se observaba un BRN 4 o 5 o pudiendo presentar clínicamente ganglios palpables móviles o fijos, que luego se corroboraban con biopsia con aguja fina o gruesa. El resto de las categorizaciones del BRN fueron interpretadas como axila con baja sospecha o negativa.

Tratamiento quimioterápico neoadyuvante:

La QN inició entre 30-60 días post-diagnóstico, con una duración media de 6 meses. Los esquemas se asignaron según subtipo molecular:

- **Luminal A/B:** 4 ciclos de Doxorrubicina + Ciclofosfamida (cada 21 días) y 12 ciclos de Paclitaxel semanal.
- **HER2+:** 6 ciclos de esquema TCPH (Docetaxel, Carboplatino, Trastuzumab, Pertuzumab).
- **Triple Negativo:** Doxorrubicina + Ciclofosfamida seguido de Carboplatino + Paclitaxel.

Tratamiento Quirúrgico:

Realizado 4-6 semanas post-QN. El abordaje axilar se definió por la respuesta clínica:

- **Axila inicialmente negativa:** Técnica de ganglio centinela (GC) con azul patente y biopsia por congelación.
- **Axila inicialmente positiva:** Vaciamiento axilar ganglionar (VAG).

• **Conversión (Axila positiva a negativa post-QN):** Disección axilar dirigida (TAD) mediante marcación con carbón y posterior VAG (según protocolo del servicio).

Valoración de Respuesta:

Se utilizaron criterios RECIST para categorizar la respuesta mamaria y axilar en: Completa (ausencia de tumor), Parcial (reducción >30%), Estable o Progresión (>20%).^{10,11} El análisis se centró en la correlación ecográfica-patológica de la axila, evaluando microscópicamente cambios regresivos como fibrosis, necrosis y macrófagos con hemo-siderina.

RESULTADOS

Pacientes: La mediana de edad de las pacientes fue 50 años (RIC: 41-58). El 52% del total de pacientes analizadas eran menopáusicas al momento del diagnóstico. Se subdividió a las pacientes en 2 grupos: Pacientes sin metástasis axilares (N=49) y con metástasis (N=44). La mediana de seguimiento de las pacientes fue de 24 meses (RIC: 17- 42).

Tabla 1. Estadificación clínico anatómica inicial de pacientes.

Estadio clínico anatómico	Total de pacientes (N y %) (N=93)	Axila negativa postquirúrgica (N y %) (N=49)	Axila positiva postquirúrgica (N y %) (N=44)
E IA	3 (3.23)	2 (4.08)	1 (2.27)
E IIA	30 (32.26)	21 (42.86)	9 (20.45)
E IIB	26 (27.96)	14 (28.57)	12 (27.27)
E IIIA	13 (13.98)	7 (14.29)	6 (63.64)
E IIIB	19 (20.43)	5 (10.20)	14 (31.82)
E IIIC	2 (2.15)	-	2 (4.55)

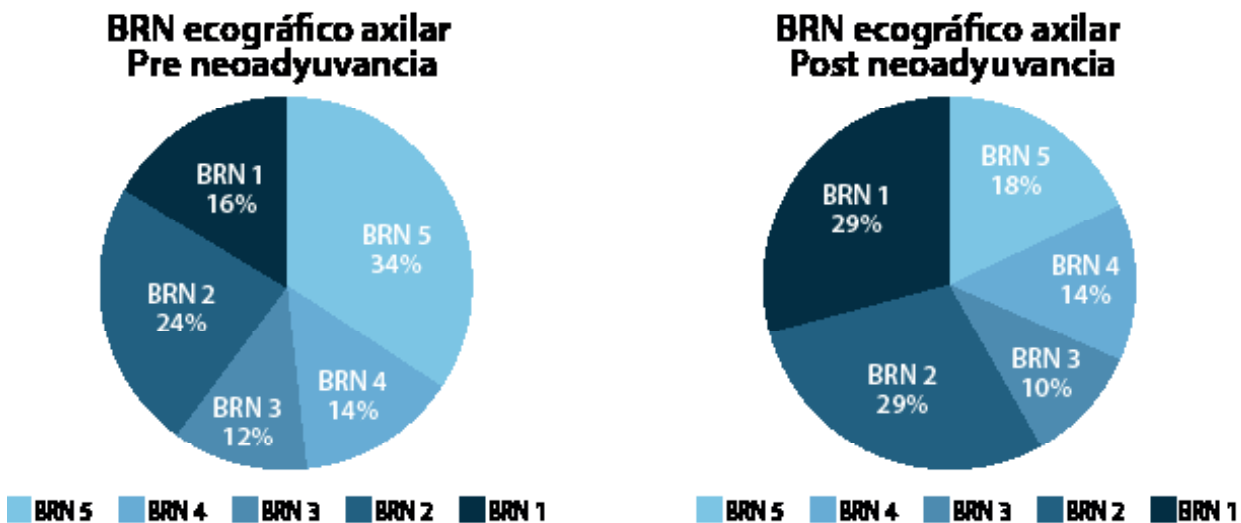
Tabla 2. Estadificación clínico pronóstica inicial de pacientes.

Estadio clínico pronóstico	Total de pacientes (z y %) (N=93)	Axila negativa postquirúrgica (n y %) (N=49)	Axila positiva postquirúrgica (n y %) (N=44)
E IB	9 (9.68)	7 (14.29)	2 (4.55)
E IIA	26 (26.88)	15 (30.61)	10 (22.73)
E IIB	13 (13.98)	9 (18.37)	4 (9.09)
E IIIA	6 (6.45)	4 (8.16)	2 (4.55)
E IIIB	37 (39.78)	13 (26.53)	24 (54.55)
E IIIC	3 (3.23)	1 (2.04)	2 (4.55)

Análisis de antecedentes personales y motivo de consulta: El motivo de consulta más frecuente fue el nódulo palpable en autoexamen, correspondiendo al 72 % de las pacientes analizadas, mientras que el 10% ya concurrió a la consulta con el diagnóstico ya realizado.

Evaluación axilar clínica e imagenológica: Con respecto a la evaluación clínica inicial de la axila, el 40% (37 casos) del total (N=93) presentaban axila negativa, mientras que el 52% (48 casos) presentaban ganglio móvil en 1er o 2do nivel axilar, 6% (6 casos) ganglios fijos y 2% (2 casos) afectación en región supraclavicular homolateral. En la evaluación inicial ecográfica axilar previa al diagnóstico, 48% (45 casos) del total de pacientes estudiadas presentaban axila sospechosa. A todas ellas se le realizó punción aspiración con aguja fina exceptuando solo a 2 pacientes (2%) en quienes se realizó biopsia con aguja gruesa axilar para confirmación de dicha sospecha. El 74% (33 casos) de las pacientes biopsiadas obtuvo confirmación histológica de afectación metastásica a nivel axilar. A pesar de no haber contado con confirmación por punción en el 26% restante, se las consideró igual como axila positiva inicial por la alta sospecha clínica e imagenológica.

Figura 2: Análisis comparativo de BRN ecográfico axilar pre y postneoadyuvancia.



Para un análisis más exhaustivo con respecto a la evaluación axilar pre y post QN (Figuras 2A y 2B), de las 45 pacientes con axila ecográficamente sospechosa, 26 (58%) de ese mismo grupo permaneció con categorización BRN 4 o 5 posterior a la quimioterapia. Los 19 restantes, correspondientes a un 42%, fueron clasificadas con BRN 2 o 3 luego de la quimioterapia. Dentro de los 48 casos que tuvieron axila negativa inicial imagenológica, permanecieron negativas 42 de ellas (87.5%). Los 6 casos restantes (12.5%) que, en su evaluación inicial, la

axila no presentaba enfermedad, dado que tuvieron retraso de entre 2 a 3 meses en iniciar la neoadyuvancia, progresaron previamente o al comienzo de la misma, permaneciendo positiva incluso posterior al tratamiento quimioterápico, corroborado por anatomía patológica en pieza quirúrgica.

En la evaluación clínica axilar post QN y prequirúrgica de las 49 pacientes con axila negativa final por anatomía patológica, 5 (10%) mujeres tenían ganglio palpable y solo 2 (4%) mostraban características de sospecha ecográfica. En quienes la axila mostró enfermedad en su estudio anatomopatológico postquirúrgico (44 pacientes), el 38% (27 pacientes) presentaba ganglio palpable en su evaluación post quimioterapia y el 68% (30 casos) evidenciaba ecografía postneoadyuvancia con alteraciones.

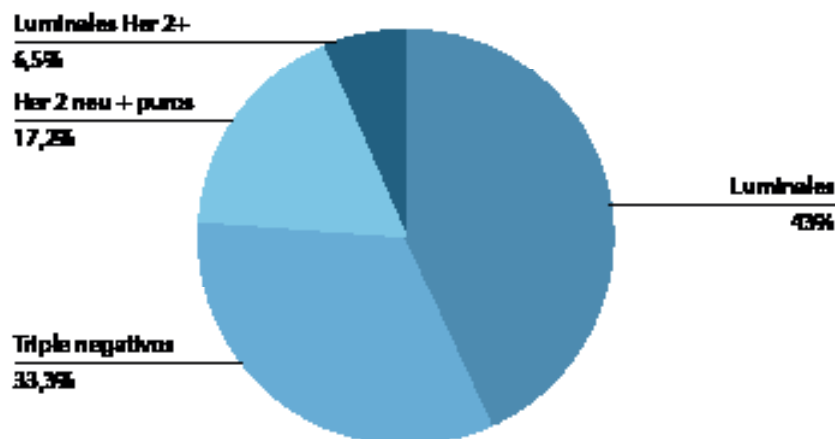
Tabla 3. Subtipos histológicos hallados en punción mamaria diagnóstica. Diagnóstico histológico del tumor mamario:

Diagnóstico histológico por punción mamaria	Total de pacientes (N y %)(N=93)	Axila negativa postquirúrgica (N y %)(N=49)	Axila positiva postquirúrgica (N y %)(N=44)
Carcinoma ductal invasor NOS	76 (81.72)	39 (79.59)	37 (84.09)
Carcinoma lobulillar invasor	5 (5.38)	2 (4.08)	3 (6.82)
Carcinoma medular invasor	2 (2.15)	1 (2.04)	1 (2.27)
Carcinoma ductal invasor + Carcinoma lobulillar in situ clásico.	1 (1.08)	1 (2.04)	-
Carcinoma ductal invasor + carcinoma ductal in situ.	5 (5.38)	3 (6.12)	2 (4.55)
Carcinoma ductal invasor con componente mucinoso.	1 (1.08)	1 (2.04)	-
Carcinoma ductal invasor apocrino.	3 (3.23)	2 (4.08)	1 (2.27)

Un 10% correspondía a grado 1 del score de Nottingham, un 70% a grado 2 y un 20% a grado 3. Del total, 97% presentó linfocitos intra-tumorales (TILs) en la muestra biopsiada para diagnóstico y un 76% tenía invasión linfovascular presente. En el análisis inmunohistoquímico (IHQ) se evidenció que el 50.5% del total de pacientes contaba con receptor de estrógeno positivo y 45% con receptor de progesterona positivo. En cuanto a la sobreexpresión de Her 2 Neu, en el 23% del total fue positivo (correspondiendo a un 34% de las 49 pacientes que finalmente tuvieron axila negativa en la anatomía postquirúrgica y un 11% de las 44 mujeres que si tuvieron afección axilar post cirugía). Solo 2 pacientes precisaron de realización de técnicas de FISH, con resultado positivo. Y con respecto al índice de proliferación (Mib-1/Ki 67) se obtuvo una mediana de 42 con rango intercuartil entre 20 y 72.

Figura 3. Inmunohistoquímica de punción mamaria pre neoadyuvancia

Inmunohistoquímica postpunción mamaria (IHQ) (N=93)



Tratamiento:

Figura 4. Esquemas de Neoadyuvancia utilizados en N=93 pacientes.

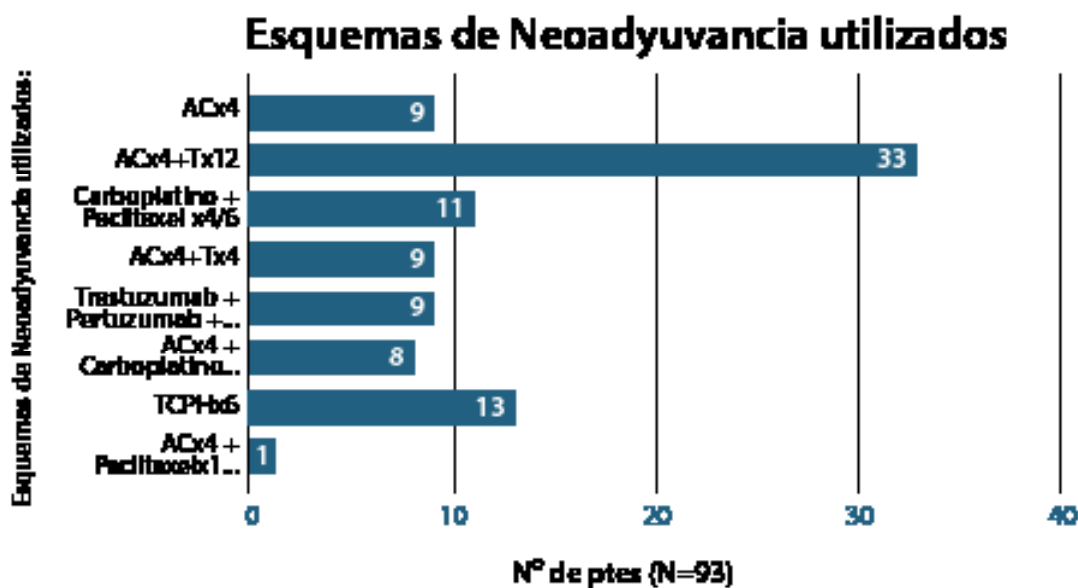


Figura 5. Respuesta imagenológica en el total de pacientes evaluadas. (N=93).

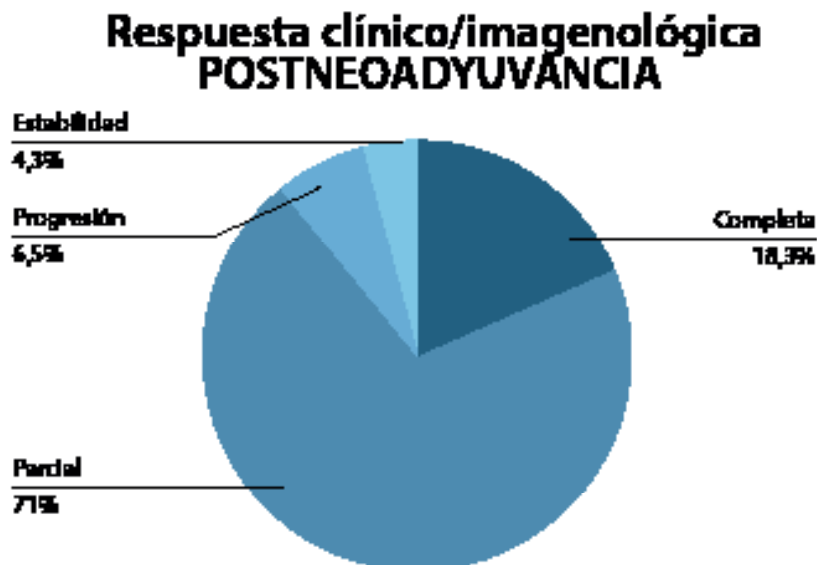
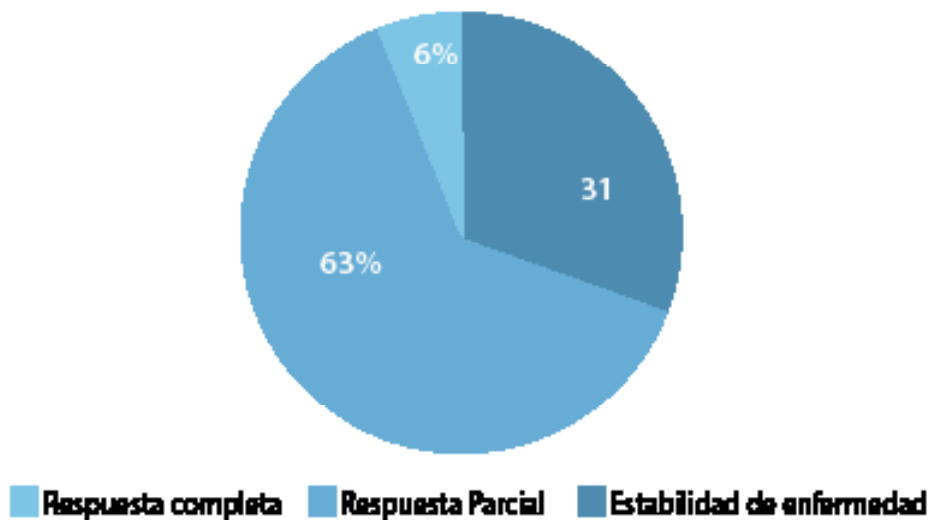


Figura 6. Respuesta imagenológica en subgrupo con axila positiva postquirúrgica (N=44).

Respuesta clínico/imagenológica POSTNEOADYUVANCIA en pacientes c/ axila POSITIVA postquirúrgica



Como se mencionó previamente, de 45 pacientes con axila imagenológicamente sospechosa de inicio (BRN 4 o 5), luego de la quimioterapia neoadyuvante permanecieron con ecografía sugerente de afectación metastásica 26 (58%) pacientes, de las cuales 2 (4%), a pesar de categorizarse con un BRN 4 prequirúrgico, tuvieron axila libre de enfermedad. De estos 2 casos no coincidentes, 1 se trataba de un tumor her 2 neu positivo y el otro de un tumor luminal B.

Dentro del grupo de 45 pacientes con axila imagenológicamente sospechosa de inicio, luego de la QN se constató que 19 de ellas (42%) contaba con evaluación axilar ecográfica no sospechosa. 7 de ellas fueron no concordantes con el resultado anatomopatológico final, dado que presentaron micro (6 pacientes) y macrometástasis (1 paciente).

Observamos que del total analizado N=93, 42 de ellas (45%) presentaba axila libre de enfermedad en su estadificación ecográfica inicial y permaneció de esa manera incluso luego de la neoadyuvancia, pero a pesar de esto, en 7 de ellas se evidenció presencia de metástasis en pieza quirúrgica. (2 casos se trataban del subtipo triple negativo, 2 Her 2 neu positivo y 3 lumbinales).

Del total de pacientes tratadas, al 32% (30 pacientes) se les realizó cirugía conservadora de la mama y a un 68% (63 pacientes) mastectomía, de las cuales 7% (5 pacientes) fueron con reconstrucción (3 DIEP abdominal, 1 DIEP dorsal y 1 colgajo TRAM). Con respecto al tratamiento quirúrgico axilar, el 23% (21 pacientes) correspondieron a ganglio centinela con azul patente y al 77% (72 pacientes) a vaciamiento axilar.

Tabla 4. *TNM postneoadyuvancia según la AJCC 8ª edición. (ypT e ypN). Anatomía patológica postquirúrgica:*

TNM postneoadyuvancia según AJCC 8ª edición	"Total de pacientes (n y %)(N=93)"	Axila negativa postquirúrgica (n y %)(N=49)	Axila positiva postquirúrgica (n y %)(N=44)
ypT0 no hay evidencia de tumor primario	23 (24,73)	21 (42.85)	2 (4.55)
YpTis carcinoma in situ pTis	1 (1,07)	1 (2,04)	-
ypT1 tumor de 2 cm o menos en su mayor dimensión	7 (7.69)	6 (12.77)	1 (2.27)
ypT1a tumor mayor a 1 mm pero menor o igual a 5 mm	8 (8.79)	6 (12.77)	2 (4.55)
ypT1b tumor mayor a 5 mm pero menor o igual a 10 mm	4 (4.40)	2(4.26)	2 (4.55)
ypT1c tumor mayor a 10 mm pero menor o igual a 20 mm	7 (7.69)	4 (8.51)	3 (6.82)
ypT2 el tumor mide más de 2 cm, pero no más de 5 cm	26 (28.57)	7 (14.89)	19 (43.18)
ypT3 el tumor mide más de 5 cm	10 (10.99)	1 (2.13)	9 (20.45)
ypT4b ulceración y/o nódulos satélites homolaterales y/o edema	5 (5.49)	-	5 (11.36)
ypN0 Ganglios axilares sin metástasis	49 (52.68)	49 (100)	-
ypN1mi Micrometástasis	4 (4.30)	-	3 (6.82)
ypN1a Metástasis(mts) en 1-3 ganglios axilares incluyendo al menos una mayor de 2mm	20 (21.5)	-	20 (45.45)
ypN2a Mts en 4-9 ganglios axilares, incluyendo al menos una mayor de 2mm	16 (17.2)	-	16 (36.36)
ypN3/ypN3a Mts en 10 o más ganglios axilares	4 (4.30)	-	4 (9.09)

Figura 7. Histología tumoral mamaria de pieza quirúrgica postneoadyuvancia.

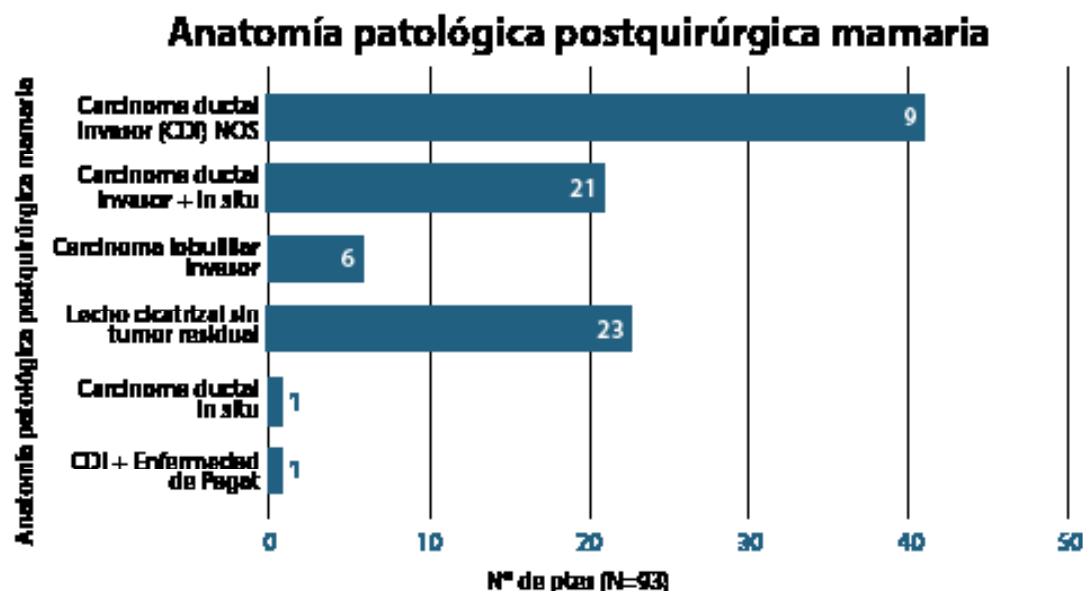
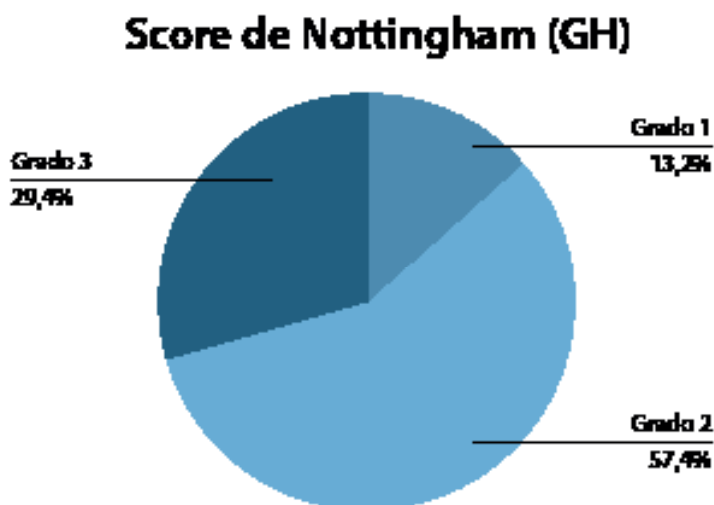


Figura 8. Grado histológico (Score de Nottingham) postquirúrgico.



El tamaño tumoral en la evaluación anatomopatológica postquirúrgica fue de 3 cm (RIC 2-4.5). El 67% del total de pacientes presentaba TILs y el 57% contaba con invasión linfovascular presente. El 24% del total de pacientes obtuvo respuesta completa patológica.

En la inmunohistoquímica se pudo evaluar que el 56% de las pacientes presentó receptor de estrógeno positivo, un 52% receptor de progesterona positivo y un 16% sobreexpresión de Her 2 Neu. La mediana en relación al factor pronóstico MIB-1/KI 67 evaluado en la pieza

quirúrgica postneoadyuvancia fue de 25 (RIC 6-60). De esta manera, se pudo observar que de las IHQ informadas en el postquirúrgico el 14% correspondía a luminales A, 38% a luminales B, un 8% luminales Her 2 positivo, otro 8% a Her 2 neu puros y por último un 23% a triples negativo.

Con respecto al compromiso axilar postneoadyuvancia, solo el 5% tenía compromiso periganglionar, 33% macrometástasis, 20% micrometástasis, mientras que solo un 2% con células tumorales aisladas. La mediana del total de ganglios resecados fue de 9 (RIC 6-14). Del subgrupo analizado con axila positiva final, la mediana de ganglios positivos resecados fue de 3 (RIC 2-6).

En un análisis más exhaustivo con respecto a la discordancia que presentaron 16 pacientes entre el BRN categorizado en la ecografía axilar postneoadyuvancia y el resultado anatomopatológico postquirúrgico, se observó que 7 de ellas contaba con un BRN 2 ecográfico axilar pero que en el informe se constató presencia de 6 micrometástasis y en 1 caso, células tumorales aisladas. En 7 pacientes con BRN 3 prequirúrgico se evaluó presencia de 6 micrometástasis y una macrometástasis. Por último, solo en 2 casos con axila negativa final contaban con BRN 4. (Tabla 5).

Tabla 5. Discordancia entre BRN ecográfico prequirúrgico y hallazgo anatómico patológico.

BRN Prequirúrgico	N° de Pacientes	Hallazgo Anatomopatológico Final
BRN 2	7	6 micrometástasis, 1 célula tumoral aislada
BRN 3	7	6 Micrometástasis y 1 macrometástasis
BRN 4	2	Axila libre de enfermedad

En relación al test diagnóstico, se calculó una sensibilidad del 68% (IC 95% 52-81), una especificidad del 96% (IC 95% 86-99), un valor predictivo positivo (VPP) de 94% (IC 95% 79-99) y un valor predictivo negativo (VPN) del 77% (IC 95% 64-86).

Tabla 6. Características diagnósticas de ecografía axilar. Valores en relación a resultados obtenidos.

Características diagnósticas de ecografía axilar			
Jul 2013 - abr 2022, N=93	Ecografía axilar c/enfermedad residual	Ecografía axilar sin enfermedad residual	
Sin respuesta axilar postneoadyuvancia	Verdaderos positivos, VP: 30 Falso positivo, FP: 2	Falso negativo, FN: 14 Verdadero negativo, VN: 47	Sensibilidad : 68,2% Especificidad: 95,9%
Con respuesta axilar postneoadyuvancia	Valor predictivo positivo, VPP: 93,8%	Valor predictivo negativo, VPN: 77%	

Tratamiento adyuvante:

El 77% realizó radioterapia como tratamiento adyuvante y un 51% completó tratamiento con hormonoterapia, en su gran mayoría con tamoxifeno (49%), mientras que el 31% lo hizo con anastrozol, un menor porcentaje con letrozol (10%) y ciertos casos en particular se asoció al uso de leuprolide u ooforectomía. Un 22% realizó quimioterapia adyuvante, predominando el grupo que finalmente obtuvo axila comprometida postneoadyuvancia. Los esquemas más utilizados fueron en base a capecitabina, mientras que en los casos de tumores Her 2 neu positivos, un 23% continuó con 18 ciclos de trastuzumab y un 3% lo hizo con TDM1.

Recurrencias, sitio de recurrencias y óbitos:

Del total de pacientes analizadas, el 14% presentó recidivas durante el período estudiado, siendo estas en mayor número en el grupo de axila positiva postquirúrgica (11 pacientes) y predominantemente se trató de recurrencias locorregionales, aunque en menor medida hubo otras localizaciones a distancia como óseas, hepáticas, pulmonares y dérmicas. (Figura 9 y 10). La inmunohistoquímica prevalente de las recidivas fue el subtipo Luminal B. Por último, un 5% de las mujeres falleció durante el período de seguimiento.

Figura 9. Recidivas locorregionales y a distancia.

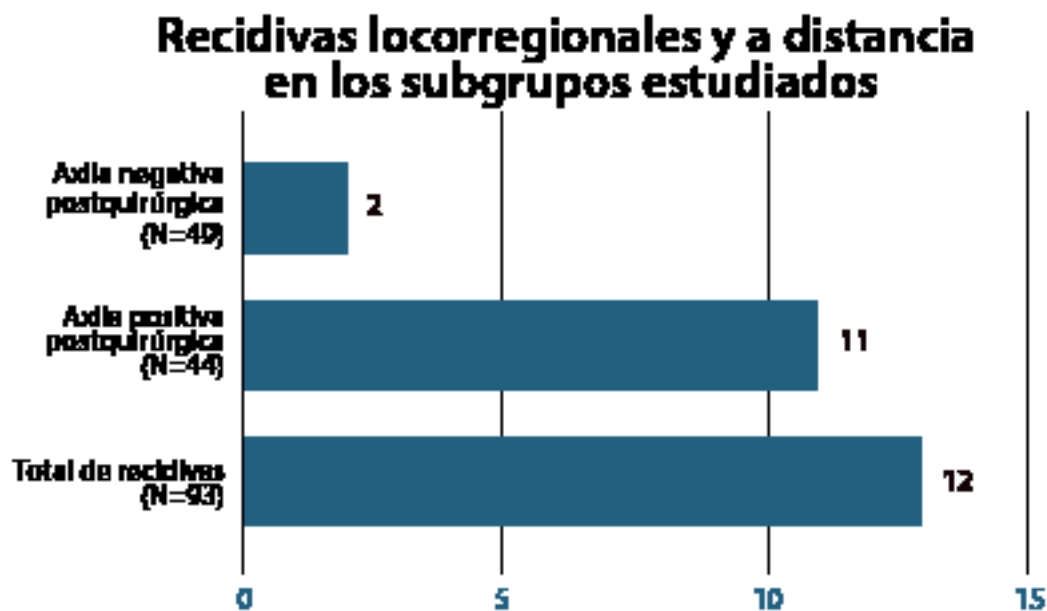
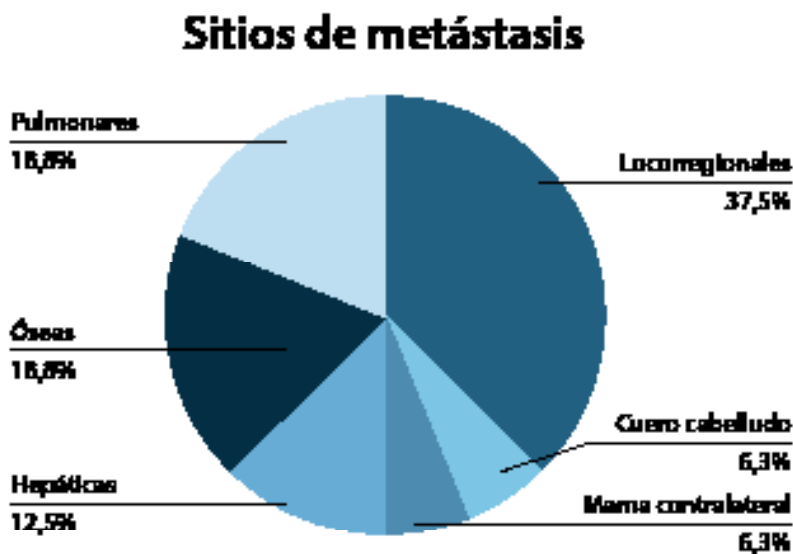


Figura 10 Localizaciones de metástasis



DISCUSIÓN

Según un estudio del Doctor Valenzuela y colaboradores, publicado en la revista de la Asociación Argentina de Mastología, la ecografía axilar ha demostrado una alta sensibilidad en la detección de metástasis ganglionares después de la quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama. Además, la especificidad de esta técnica ha sido reportada como moderada, lo que sugiere que puede haber casos de falsos positivos. Sin embargo, a pesar de esta limitación, la ecografía axilar, se considera valiosa debido a su capacidad para identificar a aquellos pacientes con respuesta patológica completa, que podrían evitar una linfadenectomía axilar innecesaria.¹² En otro estudio publicado en la misma revista, se resalta la importancia de la ecografía axilar en la evaluación preoperatoria de dichas pacientes. Se menciona que esta técnica permite detectar lesiones metastásicas axilares de manera no invasiva y con alta sensibilidad. Además, se destaca su utilidad para guiar la selección del abordaje quirúrgico y evitar la disección axilar ganglionar completa.¹³

En otros estudios se ha observado que la sensibilidad de la ecografía axilar ronda entre un 50% a 70% y su especificidad 87% a 95% para detección de metástasis ganglionares en cáncer de mama.¹⁴⁻¹⁷ Estos hallazgos son respaldados en la bibliografía actualizada, donde se resalta la utilidad de la misma y se enfatiza en que ofrece una alta sensibilidad para detectar afectación ganglionar residual. Los hallazgos patológicos ecográficos se correlacionan luego con el análisis

sis anatómico patológico postquirúrgico con la identificación de enfermedad residual nodal. El estudio Z1071 demostró que casi el 72% de las pacientes que evidenciaban ganglios sospechosos en la ecografía, tenían enfermedad residual nodal luego de completar la NAC.¹⁸

Por otro lado, permanece incierta la eficacia del estudio ecográfico axilar según cuántos ciclos de quimioterapia realiza la paciente y cuál sería el momento adecuado para su realización. Boughey et al describieron en su análisis, que el uso de ecografía preoperatoria es un recurso potencialmente útil para predecir el estatus axilar en pacientes que reciben 4 ciclos de NAC, en comparación con aquellas que reciben 6 ciclos, evaluando en este último grupo que la tasa de falsos negativos es mayor con respecto al de 4 ciclos. Si bien, en dicho estudio se identificó una diferencia significativa en cuanto a la exactitud del método y al momento para realizarlo, en general, la persistencia de enfermedad residual axilar en pacientes con hallazgos ecográficos normales es baja. Por lo tanto, el método debiera utilizarse para la estadificación prequirúrgica y podría incluso combinarse con la valoración mediante otros métodos como la resonancia magnética, en aquellas pacientes que completan 6 ciclos de NAC y deben ser sometidas a cirugía axilar.¹⁶

Dado que la evaluación clínica de la axila cuenta con baja sensibilidad y especificidad a la hora de predecir presencia de enfermedad metastásica, es necesario valerse de estudios imagenológicos no invasivos que permitan una correcta estadificación. A raíz de esa predicción, se deciden las diferentes conductas quirúrgicas a realizarse, y que estas, en la actualidad tienden a ser cada vez menos agresivas. En los últimos tiempos, el diagnóstico de cáncer de mama suele ser en estadios más precoces, y por lo tanto con menor chance de afectación a nivel axilar. Si bien en nuestro medio pudimos ver que, en contraposición a lo dicho anteriormente, vemos estadios avanzados de inicio, con el advenimiento de la quimioterapia neoadyuvante logramos un importante downstaging a nivel axilar, por lo que también podríamos aplicar terapias menos invasivas a la hora de optar por una estrategia terapéutica en las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama. Es por eso que el rol de la ecografía en este contexto toma gran relevancia.

En una revisión sistemática y metaanálisis del Dr. Samiei y colaboradores del 2021 se tuvo como propósito de estudio evaluar la performance de estudios imagenológicos no invasivos como la ecografía axilar para estadificación axilar posterior a pacientes con cáncer de mama postneoadyuvancia con axila positiva de inicio. Como metodología de estudio se basaron en búsqueda de estudios en Pubmed

que compararan la observación axilar imagenológica con ecografía axilar, resonancia mamaria con contraste y PET-TC en mujeres con cáncer de mama postneoadyuvancia que presentaran compromiso axilar comprobado previo a la quimioterapia. Con esa información pudieron realizar un metaanálisis calculando la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, obteniendo como resultados que de un total de 2380 pacientes que fueron incluidas, 1322 tuvieron su estadificación axilar prequirúrgica con ecografía. Encontraron que la sensibilidad para ecografía axilar era de un 65%, con especificidad de 69%, un valor predictivo positivo de 77% y negativo de 50%. Concluyeron en base a esos resultados que la ecografía es limitada para determinar con precisión el estado axilar y valorar respuesta a la quimioterapia en pacientes con cáncer de mama y axila positiva de inicio.¹⁹

En comparación con esta revisión, el único valor semejante al reportado es el de sensibilidad, mientras que tanto en especificidad como VPP y VPN diferimos, dado que para ellos obtuvimos 96%, 94% y 77% respectivamente. Debe considerarse que, en nuestro estudio, dichos cálculos se realizaron teniendo en cuenta tanto pacientes con axila positiva de inicio, como en el metaanálisis, pero también con axila negativa de inicio.

Vidalle et al, encontraron en su estudio del 2019 de "Rendimiento de ecografía axilar en cáncer de mama", una sensibilidad del 67% (IC 59-74), especificidad del 98% (IC 96-99), un VPP del 92% (IC 87-98) y VPN de 88% (IC 84-91).²⁰ Si bien estos valores se asemejan más a los hallados en nuestro análisis, debe tenerse en cuenta que el trabajo de la Dra Vidalle fue diseñado para evaluar la eficacia ecográfica a nivel axilar prequirúrgica en pacientes que recibían tratamiento quirúrgico de inicio, a diferencia de nuestro estudio, donde nos enfocamos principalmente en el rendimiento de un estudio diagnóstico prequirúrgico, pero en contexto de tratamientos neoadyuvantes. En el análisis de la Dra Moliner et al. en su estudio "Aporte de la ecografía axilar en la estadificación de pacientes con cáncer de mama"²¹, tuvieron como hallazgo una sensibilidad del 63%, con una especificidad del 97%, VPP 93%, VPN 82%, una tasa de falsos negativos de 37% y finalmente una tasa de falsos positivos del 3%. Dichos hallazgos se asemejan a los hallados al trabajo de Vidalle et al, ya que además en ambos trabajos excluyeron a aquellas pacientes que realizaron quimioterapia de inicio. Otra diferencia a resaltar es que en ambos trabajos consideraron al BRN 3 de la clasificación de Bedi, como ganglio ecográficamente sospechoso (ganglio con cortical mayor a 3 mm en combinación a presencia de doppler positivo cortical).^{20,21}

Según la bibliografía, el engrosamiento cortical sería el cambio morfológico que puede manifestarse de manera temprana, pero que cuenta con bajo valor predictivo positivo. Incluso dentro de los cambios en la cortical, el engrosamiento difuso es el menos específico de todos. El hallazgo con mayor valor predictivo positivo son la desaparición parcial o total del hilio graso, el engrosamiento focal cortical y ganglios con marcada hipoecogenicidad. Sin dudas el tamaño ganglionar no es de relevancia a la hora de considerar si dicho ganglio presenta o no enfermedad metastásica, dado que podríamos encontrarnos ante el escenario de unas adenomegalias con infiltración grasa, mientras que un ganglio pequeño puede ser patológico. Esto es algo que tuvimos en cuenta a la hora de evaluar a los ganglios axilares y categorizarlos, y es por eso que enfocamos en considerar como sospechoso a aquellos con características que los encuadren como BRN 4, BRN 5 o BRN 6.²¹⁻²³

Como justificativo del porqué se decidió considerar sospechosos a los BRN 4 y 5 fue que debimos priorizar la especificidad, optando por un valor de corte más alto (BRN 4 y 5) y minimizando en consecuencia los falsos positivos. Como se menciona anteriormente el engrosamiento cortical difuso (una característica clave del BRN 3) es el hallazgo menos específico, dado que ganglio puede presentar engrosamiento por causas reactivas o inflamatorias, no solo metastásicas. Al excluir el BRN 3, se reducen la cantidad de biopsias innecesarias en pacientes cuyos ganglios no tienen las características morfológicas de mayor VPP, como la desaparición del hilio graso o el engrosamiento focal.

Con respecto a otro estudio primordial en el manejo de este grupo de pacientes analizado, es de suma relevancia la realización y valoración tanto pre como postneoadyuvancia con resonancia magnética nuclear mamaria. Dado que el acceso en salud pública era acotado al momento del estudio, la mayoría de las pacientes fueron estudiadas con mamografía y ecografía.

Para finalizar consideramos importante mencionar las siguientes limitaciones encontradas en este trabajo:

- Estudio Retrospectivo

- Evaluación de un único centro hospitalario y de dependencia de un único operador ecográfico del servicio.

- Tamaño muestral, que a pesar de considerar que N=93 es número significativo para estudio de único centro, un tamaño muestral mayor podría influenciar y acotar los intervalos de confianza.

-Al momento del estudio, contábamos con menor disponibilidad para la realización de biopsias con aguja gruesa y marcación con clip metálico. Actualmente accedemos con mayor facilidad al instrumental y dispositivos necesarios para el cuidado de nuestras pacientes.

Figura 11. Comparación de resultados test diagnóstico ^{2,16-21,24}.

Estudio	País/Región	Contexto	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)	Notas Clave
Blanco et al. (2024)	Argentina	Post-Neoadyuvancia	68	96	94	77	Resultados propios - Htal Santojanni.
Boughey et al. (Z1071) (2015)	EE. UU.	Post-Neoadyuvancia	-	-	71	43	Resultados del sub-estudio de US post-QTN (Alliance).
Peppe et al. (2017)	Reino Unido	Post-Neoadyuvancia	71	88	79	83	Estudio de re-estadificación axilar post-QTN en pacientes cN1+.
Ye et al. (2017)	China	Post-Neoadyuvancia	57	75	-	-	Resultados para 6 ciclos de QTN.
Samiei et al. (2021)	Países bajos	Post-Neoadyuvancia	65	69	77	50	Metanálisis de US.
Moliner et al.	Argentina	Cirugía de inicio	63	97	93	82	Análisis en instancia prequirúrgica sin QT neoadyuvante
Vidalle et al.	Argentina	Cirugía de inicio	67	97	93	88	Análisis en instancia prequirúrgica sin QT neoadyuvante

CONCLUSIÓN

La ecografía axilar es una herramienta útil y precisa para la estadificación prequirúrgica en pacientes post-quimioterapia neoadyuvante. En este estudio, presentó una sensibilidad del 68% y una especificidad del 96%, demostrando una alta capacidad para descartar enfermedad residual en pacientes con axila negativa (solo dos falsos positivos).

La elevada especificidad se vincula a la interpretación de la categoría BRN 3 como de baja sospecha. No obstante, el análisis de los falsos negativos -donde el 50% (7/14) fueron clasificados como BRN 3- sugiere la necesidad de reclasificar esta categoría como de sospecha intermedia. Se recomienda considerar la biopsia ante hallazgos BRN 3, especialmente si presentan vascularización cortical al Doppler, para optimizar la tasa de detección.

Estos hallazgos son consistentes con la literatura existente, que también ha demostrado que la ecografía axilar es una herramienta precisa en la evaluación de la enfermedad ganglionar axilar.

En conclusión, la interpretación morfológica rigurosa de la ecografía axilar, integrada al contexto clínico, es clave para la planificación terapéutica y la desescalada quirúrgica, permitiendo reducir la morbilidad por procedimientos innecesarios sin comprometer la precisión diagnóstica.

REFERENCIAS

1. Mieog JS, van der Hage JA, van de Velde CJ. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer. *Br J Surg*. 2007 Oct;94(10):1189-200. doi: 10.1002/bjs.5894. PMID: 17701939. ◀
2. Ye BB, Zhao HM, Yu Y, Ge J, Wang X, Cao XC. Accuracy of axillary ultrasound after different neoadjuvant chemotherapy cycles in breast cancer patients. *Oncotarget*. 2017 May 30;8(22):36696-36706. doi: 10.18632/oncotarget.13313. PMID: 27852041; PMCID: PMC5482689. ◀ ◀
3. Parmar MK, Torri V, Stewart L. Extracting summary statistics to perform meta-analyses of the published literature for survival endpoints. *Stat Med*. 1998 Dec 30;17(24):2815-34. doi: 10.1002/(sici)1097-0258(19981230)17:24<2815::aid-sim110>3.0.co;2-8. Erratum in: *Stat Med*. 2004 Jun 15;23(11):1817. PMID: 9921604. ◀
4. Román Rostagno. Importancia de la ecografía de la axila, lo que debemos saber los radiólogos. Base de la presentación efectuada en el Congreso Español de Mastología (octubre 2013). *Revista Argentina de Mastología* 2014; 33(120): 243-256 ◀
5. Ballarino L. Valoración imagenológica de la axila. Curso bianual de 2018-2019. Patología mamaria. Sociedad de patología mamaria de Córdoba, Argentina. ◀
6. Categorización Birads, manejo de lesiones sospechosas y evaluación axilar. Instituto A. Roffo. 2018. Disponible en: <https://institutooffo.uba.ar/wp-content/uploads/2018/10/8.-BIRAS-MANEJO-LESIONES-SOSPECHOSAS-.EVALUACION-AXILAR.pdf> ◀
7. Petra Macaskill, Constantine Gatsonis, Jonathan Deeks, Roger Harbord, Yemisi Takwoingi. *Cochrane handbook for systematic reviews of diagnostic test accuracy*. Chapter 10, analysing and presenting results. Version 1.0. The Cochrane Collaboration, 2010. Disponible en: <http://srdta.cochrane.org> ◀
8. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, Senn HJ; Panel Members. Tailoring therapies--improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol*. 2015 Aug;26(8):1533-46. doi: 10.1093/annonc/mdv221. Epub 2015 May 4. PMID: 25939896; PMCID: PMC4511219. ◀
9. Giuliano AE, Edge SB, Hortobagyi GN. Eighth Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(7):1783-1785. doi: 10.1245/s10434-018-6486-6 ◀
10. Elisa Antolinos Machos et al. Criterios RECIST. Hospital Ramón y Cajal, Madrid. 36 congreso Nacional SERAM. XXXI Congreso CIR. Málaga 2022. Disponible en: <https://piper.espacio-seram.com/index.php/seram/article/view/8629/7095> ◀
11. Tirkes T, Hollar MA, Tann M, Kohli MD, Akisik F, Sandrasegaran K. Response criteria in oncologic imaging: review of traditional and new criteria. *Radiographics*. 2013 Sep-Oct;33(5):1323-41. doi: 10.1148/rg.335125214. PMID: 24025927. ◀
12. Diego Valenzuela, Valeria Moliner, Francisco Terrier, Aldo Cretón, Luis Barbera. Manejo de la axila luego de la quimioterapia neoadyuvante. *Revista Argentina de Mastología* | 2015, volumen 34, N° 123, págs. 79-89. ◀
13. Yamashita M., Hovanessian Larsen L., Sener S. F. The Role of axillary ultrasound in the detection of metastases from primary breast cancers. *The American Journal of Surgery*, 205(3), 242-245. (2013). Doi: 10.1016/j.amjsurg.2012.10.009 ◀
14. Swinson C, Ravichandran D, Nayagam M, Allen S. Ultrasound and fine needle aspiration cytology of the axilla in the pre-operative identification of axillary nodal involvement in breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2009 Nov;35(11):1152-7. doi: 10.1016/j.ejso.2009.03.008. Epub 2009 May 15. PMID: 19446994. ◀
15. Ahn J.-H., et al. The role of ultrasonography and FDG-PET in axillary lymph node staging of breast cancer. *Acta Radiológica*, 51(8), 859-865. 2010. doi:10.3109/02841851.2010.501342 ◀
16. Boughey JC, Ballman KV, Hunt KK, McCall LM, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Le-Petross HT. Axillary Ultrasound After Neoadjuvant Chemotherapy and Its Impact on Sentinel Lymph Node Surgery: Results From the American College of Surgeons Oncology Group Z1071 Trial (Alliance). *J Clin Oncol*. 2015 Oct 20;33(30):3386-93. doi: 10.1200/JCO.2014.57.8401. Epub 2015 Feb 2. PMID: 25646192; PMCID: PMC4606058. ◀ ◀ ◀
17. Harvey SC, Wolff AC. Does a Picture Make a Difference? Ultrasound Guidance in the Management of the Axilla After Neoadjuvant Chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2015 Oct 20;33(30):3367-9. doi: 10.1200/JCO.2014.60.1112. Epub 2015 Mar 2. PMID: 25732160. ◀ ◀

18. Farrell T. P. J., et al. The Z0011 Trial: Is this the end of axillary ultrasound in the pre-operative assessment of breast cancer patients?. *European Radiology*, 25(9), 2682–2687. (2015). doi:10.1007/s00330-015-3683-6. ◀ ◀
19. Samiei S, de Mooij CM, Lobbes MBI, Keymeulen KBMI, van Nijnatten TJA, Smidt ML. Diagnostic Performance of Noninvasive Imaging for Assessment of Axillary Response After Neoadjuvant Systemic Therapy in Clinically Node-positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg*. 2021 Apr 1;273(4):694-700. doi: 10.1097/SLA.0000000000004356. PMID: 33201095. ◀ ◀
20. Vidalle et al. Rendimiento de la ecografía axilar en cáncer de mama. *Revista Argentina de Mastología* | 2019 | volumen 38 | N° 140. págs. 10-18 ◀ ◀
21. V. Moliner, L. A. Barbera, F. J. Terrier, A.V. Bustos, D. Valenzuela, E. Reyna. Aporte de la ecografía axilar en la estadificación de pacientes con cáncer de mama. *Revista Argentina de Mastología* | 2017 | volumen 36 | N° 130. | págs. 64-72. ◀ ◀ ◀
22. Dr. Román Rostagno, Dra Marina Alvarez Benito. La ecografía axilar en cáncer de mama, una mirada hacia el futuro próximo. Grupo médico Rostagno. Disponible en: <http://www.gmrostagno.com.ar/articuloSLAC.php>. ◀
23. Neal CH, Daly CP, Nees AV, Helvie MA. Can preoperative axillary US help exclude N2 and N3 metastatic breast cancer? *Radiology*. 2010 Nov;257(2):335-41. doi: 10.1148/radiol.10100296. Epub 2010 Aug 31. PMID: 20807849. ◀
24. Anastasia Peppe, Robin Wilson, Romney Pope, Kate Downey, Jennifer Rusby. The use of ultrasound in the clinical re-staging of the axilla after neoadjuvant chemotherapy (NACT). *The Breast*. Volume 35, October 2017, Pages 104-108. Doi: 10.1016/j.breast.2017.05.015. ◀

DEBATE

Dr. Terrier: Bueno, muy bien. Discutimos las consideraciones del trabajo de la doctora Blanco ¿Algún comentario?

Dr. Cassab: Quiero felicitarte por el trabajo, muy prolijo, doctora Blanco, es decir Lila, porque te conozco hace mucho, así que te felicito. Quería preguntarte nada más ¿Qué grado de dificultad notaron, si es que lo notaron, en la evaluación ecográfica postneo después de haber colocado, después de haber marcado a los ganglios con clip o con carbón, que eso a veces distorsiona un poco el tejido ¿Cómo lo vieron a eso? ¿Cómo lo pudieron plasmar en un estudio ecográfico?

Dra. Blanco: Lo que marcamos con clip es la mama, la axila la solemos marcar con carbón y no, honestamente, está nuestro ecografista acá, no me va a dejar mentir, no nos presenta mayores dificultades a la hora de evaluar la axila el hecho de que esté marcada con carbón. Sí obviamente las dificultades propias de evaluar una axila postneoadyuvancia, porque justamente los cambios fibróticos a veces te hacen pensar que es un ganglio que está sano y no lo está, pero no a la marcación de carbón en sí. Eso no nos repercutió, por lo menos en nuestra evaluación y en mi mirada.

Dra. Azar: Felicitaciones, excelente tu trabajo, es interesante. Sabemos que la ecografía es el mejor método para evaluación de la axila y es interesante tu trabajo porque uno de los puntos flojos es la evaluación de la axila postneo. Si bien es muy performante preneo, para decirnos qué carga axilar tiene esa axila, en el postneo es más difícil porque las axilas al responder el ganglio no siempre vuelve a ser con el hilio, la cortical y todo lindo como lo veíamos al principio y por eso como vos bien mostrabas en tu trabajo la performance disminuye y está bueno que lo sepamos para poder actuar en consecuencia y saber que tiene sus limitaciones la ecografía prequirúrgica postneoadyuvancia.

Dr. Terrier: Creo que vos te centrás mucho en la ecografía del trabajo, en la ecografía postoperato-

ria, creo que todavía sigue siendo lo más importante la preoperatoria, me parece todavía y vos un poco también lo demostrás, creo que hay que entrenarse en la postoperatoria y de hecho hay que hacerla y la hacemos, pero creo que todavía no nos permite tomar una conducta que modifique la cirugía, vos en un momento decís eso, pero me parece que todavía nadie modifica un vaciamiento directo, creo que sea por ganglios palpables, pero si el ganglio está marcado se lo congelaría. Creo que también hay un detalle importante cuando lo comparás con las histologías, la mayoría de las 45 punciones que hicieron de ganglios superiores fueron con aguja fina, eso después lo decís al final que ahora lo están haciendo llevado a aguja gruesa, no sé en qué proporción pero seguramente debería cambiar los números en forma notoria de predicción de la punción, no hablo ahora de la ecografía, pero la mayoría son aguja fina, creo que solo dos eran con aguja gruesa.

Dra. Blanco: Sí, eso es cierto, pero es algo que justamente comenzó en 2013 a 2022. Este trabajo me trae a colación a un montón de conductas que tomábamos que quizás no son las actuales, pero ponen en evidencia la realidad del hospital público y de una unidad en aprendizaje. Por eso es que hoy en día sí contamos con aguja gruesa, hacemos la mayor cantidad de veces con aguja gruesa y no con aguja fina, marcamos a todas las pacientes con carbón, con clip, accedemos mayoritariamente a las drogas en tiempo y forma.

Dr. Terrier: Cuando decís clip volvéis a mezclarlo con la mama, los ganglios se siguen marcando con carbón.

Dra. Blanco: Sí, los ganglios los seguimos marcando con carbón.

Dr. Terrier: Creo que es lo que hacemos la mayoría.

Dra. Blanco: Creo que sí.

Dra. Azar: Refrendando un poco lo que decía el doctor Terrier respecto de la valoración con eco-

grafía de la axila prequirúrgica posneoadyuvancia, fue un tema que debatimos mucho en el consenso de neoadyuvancia, justamente por eso si el ecografista me dice que hay ganglios positivos pero yo no toco nada ¿A esa paciente le niego la posibilidad de un centinela? La conclusión fue que no, que nos guiamos más por la clínica que por la evaluación de la axila por ecografía porque sabemos de las limitaciones que tiene la eco prequirúrgica posneo en una axila que ha sido positiva.

Dra. Blanco: Sí, eso es algo que nosotros también aprendimos, como que a pesar de quizás ver algún ganglio sospechoso no dejar de darle la oportunidad a la paciente de hacer una cirugía menos agresiva y lo mismo con respecto al doble método porque hoy en día sí seguimos sin doble método, seguimos contando solo con el azul patente y eso fue algo que incluso yo mientras me formaba lo preguntaba y decía ¿Tengo que hacer el vaciamiento por no tener el doble método o se lo ofrezco igual? Es también discutible pero hoy en día le ofrecemos ganglio centinela por más que no contamos con el doble método.

Dra. Azar: Está bien tu planteo y uno si tiene el acceso al doble método debe usarlo pero si vos hacés sacar el ganglio marcado, el TAD y el ganglio centinela con azul y sacás tres ganglios, podés quedarte tranquilo aunque no tengas acceso al radioisótopo porque si no serían muy pocos los centros que pueden hacerlo. Hay que ser cuidadosos, sacar el ganglio marcado, hacer el centinela con tres ganglios y con eso podés quedarte tranquilo.

Dr. Terrier: Creo que el doble método quedó establecido como una regla de oro podríamos decir, del ganglio centinela postneoadyuvancia en la axila negativa de inicio, ya cuando se empezó a hablar de TAD, o sea ya no de centinela, si uno tiene el ganglio marcado y lo identifica, creo que si uno no lo tiene no se puede, pero es válido hacerlo solo con azul e incluso diría que disponiendo de tecnecio, yo personalmente en algunos casos lo hago solo con tecnecio y evito el azul, pero hablamos de TAD ya no de centinela, es como que son obviamente con alguna similitud pero son dos grupos distintos. ¿Alguna otra consideración? Bueno entonces cerramos la sesión, muchas gracias.

SESIÓN CIENTÍFICA

Impacto del tratamiento quirúrgico en sobrevida global en pacientes con cáncer de mama invasor asociado a variantes patogénicas.

Daniela Latuada¹, Lisandro Benítez Gil¹, Alfonso Benítez Gil¹, Alejandro Alvarez Gardiol¹, Eduardo Alvarado Arichuluaga¹, German Soso¹, Carla Vildoza¹, Cristian Micheri², Sandra Sarancone³, Luis Reñé⁴, Ma. Soledad Muñoz⁵, Lucas Carbone⁵, Alejandro Carbone², Gonzalo Tabares¹

RESUMEN

Introducción y objetivo

El tratamiento de pacientes con cáncer de mama (CM) y portadoras de variantes patogénicas (VP) es controversial. Este estudio comparó la incidencia de nuevos tumores primarios y la sobrevida global (SG) entre la cirugía conservadora (CC) y la mastectomía reductora de riesgo (MRR) en 84 pacientes (2015-2023).

Resultados

El 45% optó por CC y el 55% por MRR. En el grupo de CC, el 26,3% desarrolló un nuevo tumor primario (incidencia del 11,9% en ocho años), mientras que en el grupo MRR no se registraron nuevos eventos. Aunque se produjeron 7 fallecimientos en el grupo de CC, la diferencia en la sobrevida global entre ambas estrategias no fue estadísticamente significativa ($p=0.099$).

1 Mastología. Centro de Mastología.

2 Oncología Clínica. Centro de Mastología.

3 Anatomía Patológica. Quantum. Centro de Mastología.

4 Radioterapia. Centro de Radioterapia.

5 Diagnóstico por Imágenes. Centro de Mastología. Centro de Mastología. Dorrego 548. Rosario, Argentina.

Correo electrónico: danilatuada@gmail.com

Conclusiones

La MRR reduce drásticamente el riesgo de un segundo evento mamario, pero no demuestra una mejora significativa en la supervivencia global respecto a la CC. Por ello, la MRR debe presentarse como una opción preventiva para nuevos tumores y no como una recomendación terapéutica obligatoria. La cirugía conservadora seguida de radioterapia constituye una estrategia de manejo adecuada y segura, incluso en presencia de variantes patogénicas confirmadas.

Palabras Clave

cáncer de mama, variante patogénica, mastectomía de reducción de riesgo, cirugía conservadora, nuevo primario, supervivencia global.

ABSTRACT

Introduction and objective

The treatment of patients with breast cancer (BC) and carriers of pathogenic variants (PV) is controversial. This study compared the incidence of new primary tumors and overall survival (OS) between breast-conserving surgery (BCS) and risk-reducing mastectomy (RRM) in 84 patients (2015-2023).

Results

45% opted for BCS and 55% for RRM. In the BCS group, 26.3% developed a new primary tumor (incidence of 11.9% over eight years), while no new events were recorded in the RRM group. Although there were 7 deaths in the BCS group, the difference in overall survival between the two strategies was not statistically significant ($p=0.099$).

Conclusions

RRM drastically reduces the risk of a second breast event, but it does not demonstrate a significant improvement in overall survival compared to BCS. Therefore, RRM should be presented as a preventive option for new tumors and not as a mandatory therapeutic recommendation. Breast-conserving surgery followed by radiotherapy is an appropriate and safe management strategy, even in the presence of confirmed pathogenic variants.

Key words

breast cancer, pathogenic variant, risk reduction mastectomy, conservative surgery, new primary, overall survival.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama (CM) es el cáncer más frecuente entre las mujeres en todo el mundo.¹ Hasta un tercio de los cánceres de mama tienen un componente hereditario en su origen, difiriendo el riesgo asociado según el gen afectado y la edad de diagnóstico de la alteración molecular. Aquellos genes denominados de alta penetrancia, implican un riesgo mayor de desarrollar la enfermedad para la cual predisponen, mientras que los genes de moderada penetrancia conllevan menor riesgo. Las variantes patogénicas (VP) en genes como BRCA1 y BRCA2 representan entre el 5% y el 10% de los casos de cáncer de mama.² Desde la introducción de los análisis moleculares en la práctica clínica, hace casi 30 años, se identificaron variantes en otros genes, como por ejemplo, PALB2, CHEK2, ATM, TP53.

Las pacientes con CM portadoras de una VP en alguno de los genes mencionados tienen un riesgo significativamente mayor de presentar un segundo evento primario ipsilateral como así también contralateral.³⁻⁶

Identificar estas alteraciones genéticas, tanto en mujeres sanas como afectadas por cáncer, puede modificar las estrategias de seguimiento y/o terapéutica.

Asimismo, las mutaciones en BRCA1 y BRCA2 se comportan como un verdadero biomarcador, ya que en pacientes portadoras de dichas VP, los inhibidores de la poli-(ADP-ribosa)-polimerasa (PARP), tales como olaparib o talazoparib son actualmente un estándar de tratamiento para el cáncer de mama temprano HER2 negativo de alto riesgo como terapia adyuvante, como así también en el cáncer de mama localmente avanzado/ metastásico.^{7,8}

En cuanto al tratamiento local de las pacientes, uno de los grandes interrogantes a responder es si se puede considerar a la cirugía conservadora (CC) de la mama combinada con radioterapia, un procedimiento seguro en portadoras de variantes patogénicas. Los estudios que evaluaron la mastectomía reductora de riesgo (MRR) como alternativa de tratamiento, demostraron una reducción del 90% en el

riesgo de desarrollar un nuevo evento posterior, sin diferencias en sobrevida global (SG).

Diferentes factores como la edad de la paciente en el momento del diagnóstico inicial, el tipo de VP, el primer subtipo de CM, el tratamiento sistémico adyuvante recibido, la presencia o ausencia de cáncer de ovario, pueden influir en el grado de beneficio que cada paciente en particular obtenga de las distintas estrategias de reducción de riesgo.⁹

OBJETIVO

Este trabajo tiene como principal objetivo evaluar incidencia de nuevo tumor primario y SG en pacientes con VP de genes asociados a CM, diferenciando según abordaje quirúrgico conservador versus mastectomía reductora de riesgo (MRR).

Secundariamente, estimar el impacto según el tipo de VP encontrada, discriminando entre aquellas de alta penetrancia y moderada penetrancia; y analizar la implicancia de edad, subtipo tumoral y tratamientos asociados.

MATERIALES Y MÉTODO

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, analítico observacional, tomando la base de datos institucional como principal herramienta de análisis. Se incluyeron pacientes evaluadas en el consultorio de asesoramiento genético del Centro de Mastología de Rosario (CEMA), que cumplieran criterios de testeo según estándares nacionales (Pautas para la Detección y Estudio de Casos con Alto Riesgo de Cáncer de Mama Heredo-Familiar. Instituto Nacional del Cáncer).¹⁰ Tabla 1.

Tabla 1. Pautas de sospecha e Indicaciones de derivación a AGO*.

Generales de CM**
• CM antes de los 50 años
• CM bilateral o multicéntrico (sincrónico o metacrónico)
• CM en el hombre
• CM en etnia de riesgo (ej.: judía ashkenazi, etc.)
• Dos o más casos de CM en familiares cercanos (primer y segundo grado)
• CM y otro tumor primario en el mismo individuo
• CM triple negativo antes de los 60 años
Específicas de Síndrome (asociadas a otros tumores)
• Familias con CM y cáncer de ovario o carcinoma de trompa o carcinoma peritoneal primario independientemente de la edad de aparición
• Familias con CM, cáncer de endometrio y/o carcinoma tiroideo
• Familias con CM y tumores pediátricos como por ej. Sarcomas, leucemias y tumores del sistema nervioso central
• Familias con CM y afección gastrointestinal como por ej. Pólipos hamartomatosos, cáncer gástrico difuso, cáncer de colon, etc.

*: Asesoramiento Genético Oncológico

** : Cáncer de mama

Fuente: Pautas para la Detección y Estudio de Casos con Alto Riesgo de Cáncer de Mama Heredo-Familiar. Instituto Nacional del Cáncer.¹⁰

Se evaluaron un total de 1252 pacientes entre enero de 2015 y enero de 2023, de las cuales 816 cumplían con criterios de testeo, por lo que se procedió a solicitar estudio molecular. Se realizaron 491 test (60%). Se obtuvo resultado positivo en 122 pacientes. Los estudios moleculares disponibles variaron a lo largo del tiempo, desde panel para BRCA 1/2 hasta paneles multigenéticos. Los genes a analizar variaron de acuerdo al fenotipo clínico, no se solicitaron paneles pre-armados según estándares comerciales.

Criterios de inclusión: sexo femenino, resultado positivo (P) de test genético, carcinoma invasor de mama estadios I a III.

Criterios de exclusión: sexo masculino, variantes de significado incierto en genes relacionados a cáncer de mama, pacientes sanas portadoras de VP, carcinomas in situ, estadios IV de inicio, cáncer bilateral sincrónico, pacientes sometidas a mastectomía unilateral.

Los resultados de los test genéticos realizados fueron clasificados como positivo (P), negativo (N) o variante de significado incierto (VUS).

Se clasificaron como genes de alto riesgo *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *TP53*, *PTEN*, *CDH1* y *STK11*; dentro de los de riesgo moderado se incluyeron; *ATM*, *CHEK2*, *RAD51C*, *RAD51D* y *BARD1*.

De aquellas pacientes con resultado P (n=122), se excluyeron 20 por falta de datos/seguimiento, 14 pacientes sanas, 2 hombres y 2 pacientes estadio IV al diagnóstico. El grupo de estudio quedó constituido por 84 mujeres con CM asociado a VP relacionadas con cánceres de

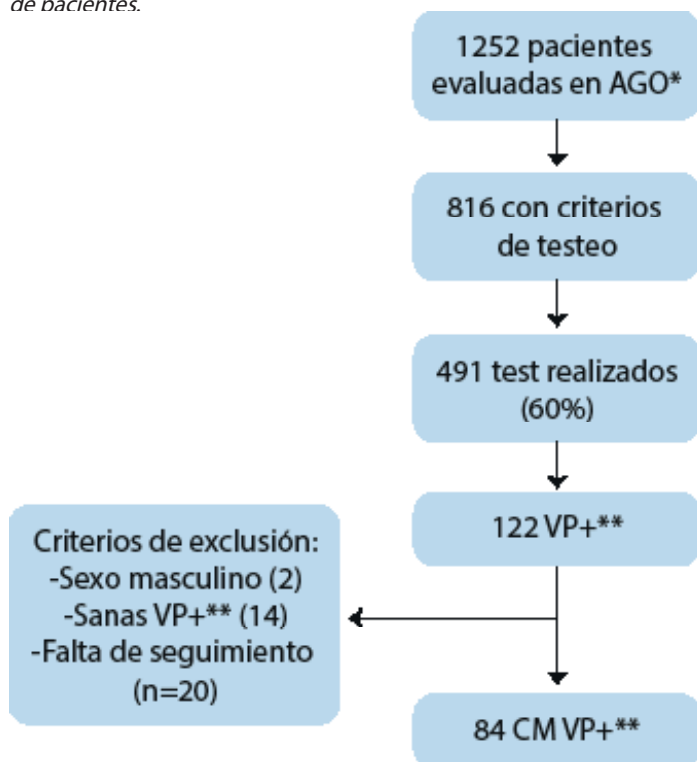
mama hereditarios (Figura 1). Se analizaron las siguientes variables: edad al momento de diagnóstico del cáncer, tipo histológico, grado nuclear (GN), tamaño tumoral, estatus axilar, inmunofenotipo y tratamientos adyuvantes realizados (radioterapia, quimioterapia, inhibidores de PARP).

Se identificaron aquellas pacientes que realizaron MRR y las que optaron por CC y se analizó en estos dos grupos, incidencia de nuevos primarios y SG.

Solo se incluyeron cánceres contralaterales invasores. Los cánceres contralaterales se asumieron como nuevos primarios y no como metástasis del primer evento. Los eventos ipsilaterales se definieron como segundo primario si pasaron más de 5 años del diagnóstico inicial; mientras que los eventos que se presentaron antes de este tiempo se consideraron recaídas locales.

Las pacientes incluidas dentro del grupo de mastectomía se definieron como aquellas que realizaron la cirugía de manera inicial o bien quienes lo hicieron como segundo paso quirúrgico al obtener el resultado del test genético, dentro del primer año del diagnóstico inicial.

Figura 1. Resumen selección de pacientes.



*: Asesoramiento Genético Oncológico

** : Variante patogénica positiva

Análisis Estadístico

Las variables de distribución gaussiana se describieron como media y desvío estándar y utilizando mediana e intervalo intercuartilo (25-75%) para aquellas variables de distribución no normal. Los grupos se compararon utilizando los test de Mann Whitney para variables continuas y de Fisher para las variables no continuas. Se realizaron curvas de supervivencia de Kaplan Meier y el test log rank para evaluar las diferencias entre las curvas. Se utilizó el software spss para el análisis.

Tabla 2. Variantes patogénicas detectadas.

Tipo de Gen	Frecuencia	Porcentaje
BRCA1	32	38%
BRCA2	31	37%
PALB2	9	11%
CHEK2	4	5%
BRCA1 y BRCA 2	2	2%
ATM	4	5%
RAD51D	1	1%
TP53	1	1%
Total	84	100%

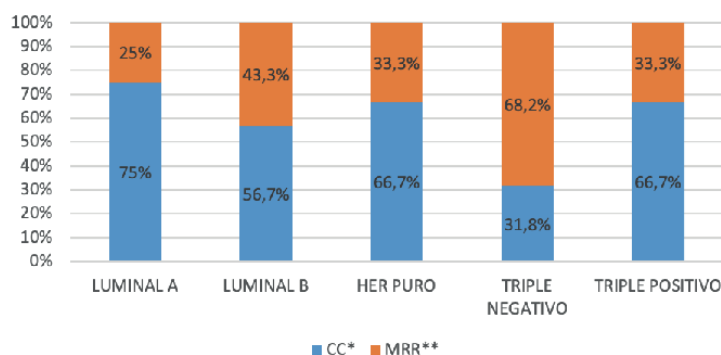
RESULTADOS

La edad promedio ($\pm$ DE) de las pacientes fue de 41 años ($\pm$ 10 años).

A la mayoría de las mujeres (67%) se las estudió mediante paneles multigénicos, mientras que en las restantes se solicitó panel BRCA1/2.

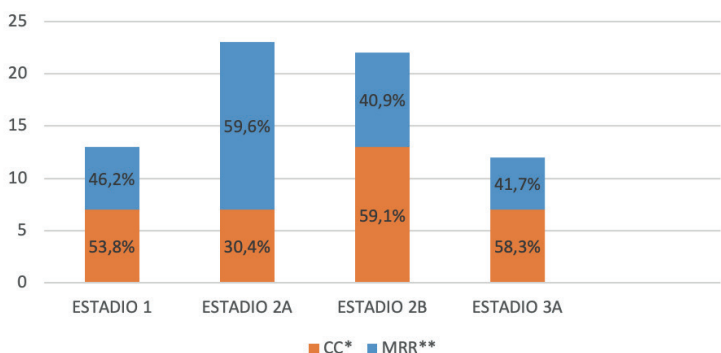
De las pacientes testeadas VP+, la mayoría se encontraron en BRCA1 y 2 (75%), seguido de PALB2, ATM y CHEK2. Tabla 2.

Del total de portadoras de VP, el 45% optó por un manejo quirúrgico conservador, en tanto, el 55% restante se realizó MRR.

Figura 2. Subtipos histológicos.

*: Cirugía conservadora

**: Mastectomía reductora de riesgo

Figura 3. Estadios tumorales.

*: Cirugía conservadora

**: Mastectomía reductora de riesgo

El 100% de las pacientes que realizaron mastectomía se reconstruyeron de forma inmediata, o bien, diferida.

El seguimiento medio en el grupo de CC fue de 5,5 años y en el grupo de MRR de 5,8 años; las características de ambos grupos se detallan en la Tabla 3.

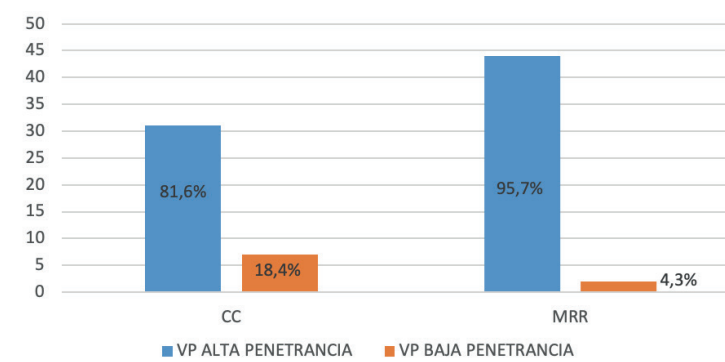
La edad media de las pacientes que optaron por MRR con respecto al grupo de CC fue ligeramente menor ($39 \pm 8,35$ vs $44,3 \pm 11,23$, $p < 0,05$)

Dentro del conjunto de mujeres tratadas mediante CC, el 45% presentaron un subtipo luminal B ($n=17$) y el 37% triple negativo ($n=14$); mientras que en las pacientes que recibieron MRR, el subtipo predominante (65%) fue triple negativo, seguido de tumores luminales B (28%). Figura 2.

El análisis por tamaño tumoral de ambos grupos no presentó diferencias estadísticamente significativas.

La distribución por estadios fue similar y, si bien se observó un mayor porcentaje de pacientes con compromiso axilar en el grupo de CC con respecto al grupo de pacientes con MRR, este no resultó significativo (42% vs 31%; $p=0,35$). Figura 3.

Figura 4. Tipo de VP.



Al comparar las VP encontradas, en ambos grupos predominaron los genes de alta penetrancia, no habiendo diferencias estadísticamente significativas. Figura 4.

Tabla 3. Características de las pacientes que realizaron CC y MRR.

	Total	Grupo CC*, No.(%)	Grupo MRR**, No. (%)	P
N	84	38	46	
Edad media, SD	41,39 ± 10,05	44,3 ± 11,23	39 ± 8,35	0,03s
Edad				
<30	7 (8,3)	2 (5,3)	5 (10,9)	
30-39	37 (44,1)	14 (36,8)	23 (50)	
40-49	17 (20,3)	7 (18,4)	10 (21,7)	
50-59	21 (25)	14 (36,8)	7 (15,2)	
60-69	1 (1,19)	0 (0)	1 (2,2)	
70-79	1 (1,19)	1 (2,7)	0 (0)	
Subtipo				0,08ns
Luminal A	4 (4,76)	3 (7,9)	1 (2,2)	
Luminal B	30 (35,7)	17 (44,7)	13 (28,2)	
HER	3 (3,57)	2 (5,3)	1 (2,2)	
Triple negativo	44 (52,4)	14 (36,8)	30 (65,2)	
Triple positivo	3 (3,57)	2 (5,3)	1 (2,2)	
Penetrancia				0,07ns
Alta	75 (89,3)	31 (81,6)	44 (95,7)	
Baja	9 (10,7)	7 (18,4)	2 (4,3)	
Grado histológico				0,2ns
N	72	34	38	
Grado 1	4	2	2	
Grado 2	41	23	18	
Grado 3	27	9	18	
Estatus axilar				0,35ns
N	75	35	40	
Negativo	45 (60)	19 (54,3)	26 (65)	
Positivo	30 (40)	16 (45,7)	14 (35)	

Estadio				
N	70	34	36	
Estadio I	13 (18,6)	7 (20,5)	6 (16,7)	
Estadio IIA	23 (32,9)	7 (20,5)	16 (44,4)	
Estadio IIB	22 (31,4)	13 (38,2)	9 (25)	
Estadio IIIA	12 (17,2)	7 (20,6)	5 (13,9)	
Tamaño tumoral	32 ± 17,26	30,9 ± 17,96	33 ± 16,79	0,39ns
N	69	33	36	
Tiempo de seguimiento (meses)	68,46 ± 55,31	66,6 ± 68,09	70 ± 42,03	0,21ns
N	82	38	44	

*: Cirugía conservadora

**: Mastectomía reductora de riesgo

En cuanto a los tratamientos realizados, el uso de quimioterapia fue mayor en el grupo de MRR (89,1 vs 68,4%, $p < 0,05$). El 50% de las pacientes con MRR recibieron radioterapia post mastectomía. Respecto de los inhibidores de la PARP (IPARP), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Tabla 4.

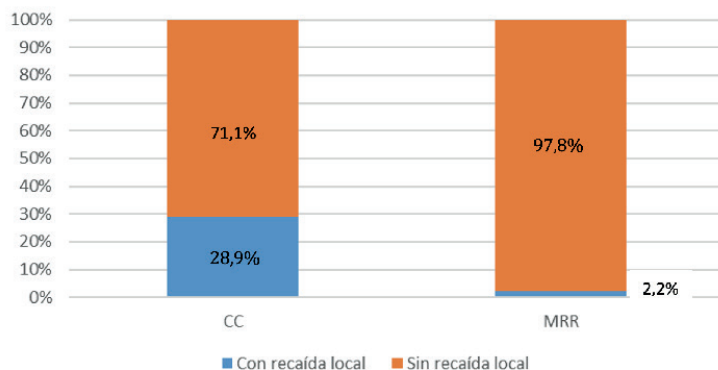
Tabla 4. Tratamientos realizados en el grupo CC y MRR.

	Total	Grupo CC*, No. (%)	Grupo MRR**, No. (%)	P
N	84	38	46	
Radioterapia				<0,01s
Si	61 (72,6)	38 (100)	23 (50)	
No	23 (27,4)	0 (0)	23 (50)	
Quimioterapia				0,019s
Si	67 (79,8)	26 (68,4)	41 (89,1)	
No	17 (20,2)	12 (31,6)	5 (10,9)	
IPARP				0,521ns
Si	12 (14,3)	4 (13,3)	8 (19)	
No	60 (71,4)	26 (88,7)	34 (81)	
Estadio				0,18ns
N	70	34	36	
Estadio I	13 (18,6)	7 (20,5)	6 (16,7)	
Estadio IIA	23 (32,9)	7 (20,5)	16 (44,4)	
Estadio IIB	22 (31,4)	13 (38,2)	9 (25)	
Estadio IIIA	12 (17,2)	7 (20,6)	5 (13,9)	
Tamaño tumoral	32 ± 17,26	30,9 ± 17,96	33 ± 16,79	0,39ns
N	69	33	36	
Tiempo de seguimiento (meses)	68,46 ± 55,31	66,6 ± 68,09	70 ± 42,03	0,21ns
N	82	38	44	

*: Cirugía conservadora

**: Mastectomía reductora de riesgo

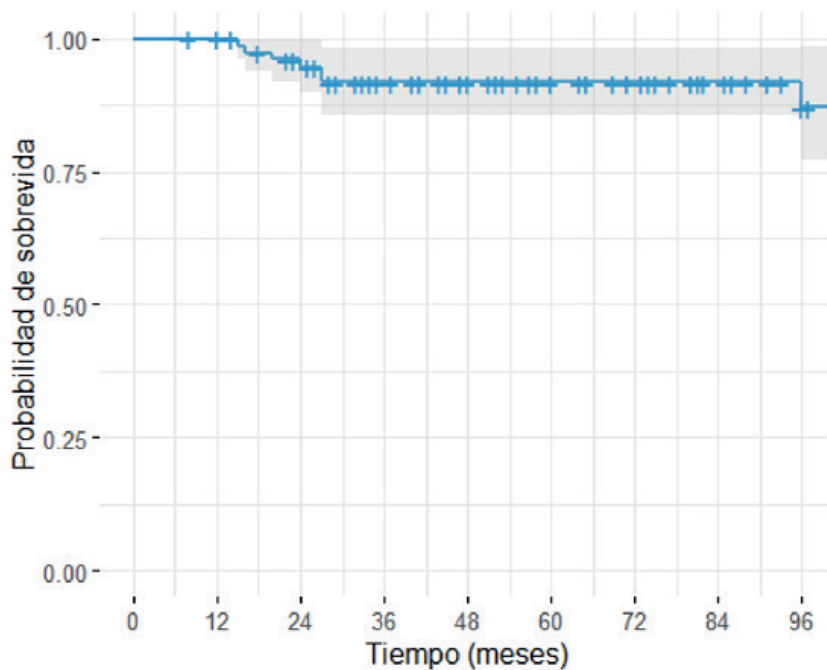
Figura 5. Recaída local.



*: Cirugía conservadora

**:: Mastectomía reductora de riesgo

Figura 6. Curva Kaplan Meier de supervivencia global.



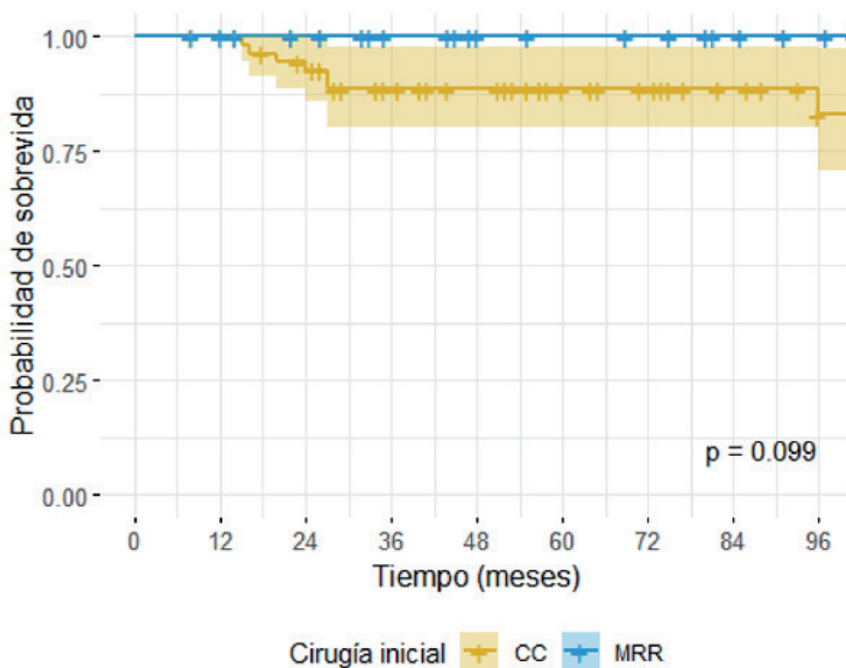
En el grupo de pacientes con CC, 11 pacientes presentaron una recaída local, y en el grupo de MRR 1 paciente, lo que representa una incidencia del 13,09% y 1,19% respectivamente. Figura 5.

El 26,3% de las mujeres que recibieron CC desarrollaron un nuevo tumor primario, lo que se traduce en una incidencia de 11,9% durante un seguimiento medio de 5,5 años. No se registraron eventos de nuevos tumores primarios en el grupo de pacientes con MRR.

La probabilidad de supervivencia estimada a los 5 años para toda la cohorte de pacientes fue 0.918 (IC 95%: [0.857; 0.983]) y a los 8 años fue 0.872 (IC 95%: [0.772; 0.985]). Figura 6

Durante el seguimiento, fallecieron 7 pacientes. Todas ellas pertenecientes al grupo de CC. La probabilidad de supervivencia estimada a los 5 años para las pacientes con CC fue 0.886 (IC 95%: [0.804; 0.976]). Sin embargo, las diferencias en la supervivencia global entre los dos grupos no resultaron estadísticamente significativas ($p=0.099$). Figura 7.

Figura 7. Curva Kaplan Meier de supervivencia global.



CC: Cirugía conservadora

MRR: Mastectomía reductora de riesgo

Tabla 5. Tipo de VP y supervivencia.

Vive	Penetrancia		Total
	Alta	Moderada	
Sí	67	9	76
%	88,2%	11,8%	100%
No	7	0	7
%	100,0%	0,0%	100%
Total	74	9	83
%	89,2%	10,8%	100%

Tabla 6. SOOF y supervivencia.

SOOF	Vive		Total
	Sobrevive	Fallece	
Sí	38	3	41
%	92,7%	7,3%	100%
No	34	4	38
%	89,5%	10,5%	100%
Total	72	7	79
%	91,1%	8,9%	100%

De las que fallecieron (n=7), todas presentaron VP en genes de alta penetrancia (n=7). Debido a que no hay ninguna paciente que tenga VP en genes de moderada penetrancia y que haya fallecido, no es posible hacer un análisis para evaluar si hay asociación entre el tipo de penetrancia y supervivencia. Tabla IV.

Del total de mujeres con VP en genes de alta penetrancia para cáncer de mama y ovario, 41 mujeres realizaron salpingooforectomía (SOOF) reductora de riesgo, 38 no lo han hecho y de 4 no se conoce el dato. Al analizar si esto tiene algún efecto en la supervivencia, observamos que la mortalidad dentro de las pacientes que se sometieron a SOOF fue del 7% (n=3), mientras que en las que no lo hicieron alcanzó el 11% (n=4). Esta diferencia no resultó estadísticamente significativa (p=0,9137). Tabla V.

Haciendo un subanálisis de mortalidad según status menopáusico, el 57,2% (n=4) de las pacientes que fallecieron eran premenopáusicas al momento del diagnóstico. De ellas solo una realizó salpingooforectomía profiláctica (33,3%), mientras que las 3 restantes no lo hicieron (75%).

DISCUSIÓN

En este trabajo retrospectivo de mujeres portadoras de variantes patogénicas en genes asociados a riesgo de cáncer de mama ovario y cáncer de mama, reportamos una mayor incidencia de nuevos tumores primarios en mujeres tratadas con CC en contraposición con las que optaron por MRR.

En cuanto al análisis de supervivencia, en nuestra serie no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento.

La incidencia de recaída local fue superior en las mujeres que optaron por cirugía conservadora.

A la fecha, se consideran de alta penetrancia a las VP en los genes *BRCA1*, *BRCA2* y *PALB2*, así como también a aquellos relacionados a síndromes como Li Fraumeni (*TP53*), de Cowden (*PTEN*), y cáncer gástrico y lobular de mama (*CDH1*). En nuestra serie, el 87% de las pacientes presentaron una VP en algunos de estos genes (*BRCA1* y 2, *PALB2* y *TP53*).

Al evaluar el tipo de VP detectada y su impacto en mortalidad, encontramos que no hubo pacientes fallecidas portadoras de mutaciones en genes de moderada penetrancia, por lo que no fue posible realizar un análisis estadístico respecto al efecto de esta variable en sobrevida.

La MRR es más frecuente en pacientes jóvenes portadoras de VP+, como se demuestra en este análisis en el que se identificó que la edad media del grupo de mujeres que realizaron cirugía bilateral fue menor respecto a quienes prefirieron un manejo conservador.

En nuestro trabajo encontramos que en el grupo de mujeres tratadas con MRR predominó el subtipo molecular triple negativo, mientras que en las pacientes que recibieron CC el inmunofenotipo más común fue luminal B. Si bien esta relación no fue estadísticamente significativa podría mostrar una tendencia a inclinarse hacia tratamientos localmente más agresivos ante tumores que biológicamente son considerados de peor pronóstico.

Respecto a los tratamientos asociados, evidenciamos que el uso de quimioterapia fue significativamente mayor en las pacientes que realizaron MRR. La inclusión de IPARP en los esquemas de adyuvancia fue menor al 20% en ambos grupos, con lo cual no es posible establecer relación alguna entre estos fármacos e impacto en sobrevida.

En nuestra serie, vimos una tendencia hacia una disminución en la mortalidad en las pacientes que realizaron SOOF una vez diagnosticadas con cáncer de mama, aunque la misma no fue estadísticamente significativa probablemente debido al bajo número de pacientes.

Varios estudios ponen de manifiesto que ser portador de una variante patogénica en genes de alta penetrancia aumenta considerablemente el riesgo de un segundo evento mamario. Metcalfe y col encontraron que el desarrollo de nuevos tumores primarios es mayor en pacientes que realizan cirugía conservadora de mama, alcanzando una incidencia del 11,5% en un período de seguimiento ligeramente superior al nuestro; asimismo, este grupo de trabajo, tampoco logró demostrar ventajas en supervivencia dependientes del manejo quirúrgico elegido.¹¹

Valachis y col, en su metaanálisis también evidenciaron que el riesgo de cáncer contralateral fue significativamente mayor en portadoras de mutaciones en BRCA1/2.¹²

El debate acerca de cuál es el mejor abordaje, desde el punto de local, en pacientes portadoras de VP+ es materia de discusión desde hace décadas, sin embargo, hasta el momento la evidencia es robusta a la hora de afirmar que la cirugía conservadora y la mastectomía reductora de riesgo brindan iguales tasas de supervivencia. Davey y col, demostraron que el riesgo de mortalidad fue equivalente para los grupos de cirugía conservadora y mastectomía, sin aumento del riesgo de mortalidad después de 5, 10 o 15 años.¹³ Por su parte, el metaanálisis de Wang, que incluyó un total de 1254 pacientes fue concordante al no mostrar diferencias en la mortalidad cáncer de mama específica ni en supervivencia global entre las pacientes con CC y MRR.¹⁴

Sarah Shubeck describió en una serie de 395 pacientes portadoras de mutación BRCA, una incidencia de recaída locorregional del 3,7% a 5 años y del 6,3% a 10 años en el grupo de mujeres con mastectomía bilateral;¹⁵ mientras que Webster en 114 portadoras de mutación BRCA tratadas con mastectomía conservadora de piel y pezón, encontró una tasa de recurrencia locorregional fuera del complejo areola pezón del 2,6% tras un seguimiento de 70 meses.¹⁶ Ambos resultados evidencian tasas de recurrencia local en pacientes con MRR que superan el 1,19 % de nuestra cohorte. En ninguno de los casos se tradujo en mayor mortalidad, debido a que, al igual que en las no portadoras de VP, la respuesta al tratamiento de la recurrencia locorregional varía según las características clínicas patológicas del tumor y las terapias adyuvantes utilizadas.^{17,18} En este sentido, en nuestro estudio las pacientes del grupo de CC realizaron menos frecuente-

mente quimioterapia, lo que podría estar en relación a la mayor incidencia de recaídas locales encontradas.

El impacto en mortalidad consecuente a presentar cáncer de mama asociado a VP+, está relacionado fundamentalmente con el hecho de desarrollar un carcinoma contralateral. Este riesgo está bien definido para las pacientes que presentan mutaciones en genes de alta penetrancia - estimándose en 40% para *BRCA1* y 30% para *BRCA2*-, pero no así para aquellas con alteraciones de moderada penetrancia. Weischer publicó un riesgo relativo para carcinoma contralateral del 2,77 en portadoras de VP+ en CHEK2, aunque con un seguimiento limitado.¹⁹ Yadav y col, reportaron que las portadoras de VP+ en *BRCA1*, *BRCA2* y CHEK2 con CM presentaron un riesgo significativamente elevado de cáncer de mama contralateral, mientras que en PALB2 solo las pacientes con CM receptor estrogénico negativo presentaron un riesgo elevado. Por el contrario, las portadoras de VP+ en ATM no presentaron mayor riesgo.²⁰

Tung, en las guías de manejo del cáncer de mama hereditario, sugiere que la edad de la paciente es un factor clave a tener en cuenta a la hora de definir el manejo quirúrgico, debido a que se comporta como el predictor más fuerte de riesgo de desarrollo de nuevos eventos.²¹ Al igual que en nuestra serie, Metcalf también reportó que las mujeres con cirugía bilateral eran en promedio más jóvenes que las del grupo de cirugía conservadora.

Distintos estudios han demostrado la efectividad de la salpingo-forectomía de reducción de riesgo en mejorar el pronóstico de las pacientes con cáncer de mama portadoras de VP, particularmente aquellas con mutación en el gen *BRCA1* y receptor estrogénico negativo, tal como fue demostrado por Metcalfe y col en una cohorte de más de 600 pacientes seguidas durante dos décadas.²²⁻²⁵

Desde hace años, está establecido que el abordaje conservador seguido de radioterapia local, presenta iguales tasas de sobrevida que la mastectomía, por lo cual es el procedimiento de elección como tratamiento local/regional.²⁶⁻²⁹

Sin embargo, la integración del asesoramiento genético oncológico seguido del testeo molecular en la atención de las pacientes con CM, nos permite identificar mujeres con mayor riesgo que la media de presentar nuevos eventos luego del cáncer primario. Es en este escenario donde el manejo local conservador es cuestionado, planteando la mastectomía reductora de riesgo como una alternativa. El uso de terapias adyuvantes disminuye la incidencia de nuevos primarios

aun en presencia de alteraciones genéticas, aunque no a los valores que se consiguen con cirugías de reducción de riesgo.³⁰

Sabemos que presentar un segundo evento, duplica el riesgo de morir por cáncer de mama.¹¹

Podría cuestionarse si es necesario un tiempo de seguimiento más prolongado para poder observar diferencias en esta variable, ya que la mortalidad cáncer específica está relacionada con el desarrollo de un segundo tumor, evento que puede presentarse con mayor frecuencia en la segunda década de seguimiento, como mostró Kelly Metcalfe en una cohorte de 390 mujeres que siguió por 20 años, con un 55% de nuevos eventos en la segunda década dentro de las pacientes fallecidas.³¹

Al momento de definir junto con la paciente el tratamiento local, deberemos discutir y diferenciar riesgo de segundos eventos mamarios y riesgo de enfermedad sistémica, considerando otros factores como pueden ser la edad, las morbilidades de la paciente, el estadio de la enfermedad, las preferencias de la mujer y el impacto que podría significar en cada paciente desarrollar un nuevo evento.

También se debe contemplar cual es la variante patogénica en juego, debido a que la mayoría de las recomendaciones actuales son dirigidas a genes de alta penetrancia -fundamentalmente *BRCA1*-, no estando tan claro que se puedan extrapolar al resto de los genes.

Por otra parte, actualmente sabemos que las VP en estos genes de alto riesgo, no solo indican mayor susceptibilidad a enfermarse, sino que además actúan como blancos o terapéuticos, ya que los IPARP han demostrado utilidad tanto en enfermedad temprana como avanzada. El estudio OlympiA,³² demostró una mejora tanto estadística como clínicamente significativa en la supervivencia global tras un año de olaparib adyuvante en comparación con el placebo -reducción de un 32% el riesgo de muerte-. OlympiAD,³³ por su parte, mostraron ventajas en el contexto de enfermedad metastásica. Este beneficio no pudo demostrarse en nuestra cohorte, ya que el uso de estos fármacos fue menor al 20% en ambos grupos, posiblemente debido a su reciente introducción en la práctica clínica y las limitantes que se encuentran en el acceso de parte de los financiadores de salud.

Aún quedan varias preguntas por responder, entre ellas, si estos resultados se sostendrán en series con mayor seguimiento, cuál será el impacto de los IPARP como blanco terapéutico una vez que su uso se extienda y cuál es el beneficio real de la salpingooforectomía profiláctica.

El rol mastólogo junto con el asesor genético y todo el equipo interdisciplinario que constituye la Unidad de Mastología, es clave para encuadrar a la paciente en la noción de riesgo individual y las opciones terapéuticas disponibles, de manera que la toma de decisiones sea conjunta, informada y no sustentada en miedos o expectativas de mejoras en la sobrevida, que por el momento no se han podido demostrar.

CONCLUSIÓN

En nuestro trabajo la mastectomía reductora de riesgo no demostró una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a sobrevida global al compararse con el manejo quirúrgico conservador.

No se pudo estimar el impacto entre genes de alta o moderada penetrancia y sobrevida en nuestra casuística debido al tamaño de la muestra. Sería interesante en un segundo tiempo, con más años de seguimiento y mayor número de pacientes volver a analizar esta variable.

La mastectomía reductora de riesgo es una estrategia eficaz para disminuir la incidencia de nuevo tumor primario ipsi y/o contralateral en mujeres con factor de riesgo genético demostrado mediante estudio moleculares.

La estrategia quirúrgica con la que se aborde a la paciente con cáncer de mama, portadora de una variante patogénica, no modifica la sobrevida global.

Es por esto que la mastectomía reductora de riesgo en estas pacientes se debe presentar como una opción de prevención de un segundo evento mamario y no como una recomendación terapéutica, ya que la evidencia actual no nos avala a hacerlo.

La cirugía conservadora seguida de radioterapia es una estrategia de manejo adecuada aun en presencia de variantes patogénicas.

REFERENCIAS

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: Cancer J Clin* 2021; 71(3):209-49. ◀
2. Edaily S, Abdel-Razeq H. Management strategies of breast cancer patients with BRCA1 and BRCA2 pathogenic germline variants. *Onco Targets Ther.* 2022; 15:815-26. ◀
3. Metcalfe K, Lynch H, Ghadirian P, et al. Risk of ipsilateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat* 2011;127(1):287-296. ◀
4. Pierce L, Phillips K, Griffith K, et al. Local therapy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with operable breast cancer: comparison of breast conservation and mastectomy. *Breast Cancer Res Treat* 2010;121(2):389-398. ◀
5. Pierce L, Levin A, Rebbeck T, et al. Ten-Year Multi-Institutional Results of Breast-Conserving Surgery and Radiotherapy in -Associated Stage I/II Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2006; 01;24(16):2437-2443. ◀
6. Molina-Montes E, Pérez-Nevot B, Pollán M, Sánchez-Cantalejo E, Espín J, Sánchez MJ. Cumulative risk of second primary contralateral breast cancer in BRCA1/BRCA2 mutation carriers with a first breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Breast* 2014; 23(6):721-742. ◀
7. Robson ME, Tung N, Conte P, et al. Olympiad final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2019; 30(4):558-66. ◀
8. Litton JK, Hurvitz SA, Mina LA, et al. Talazoparib versus chemotherapy in patients with germline BRCA1/2-mutated HER2-negative advanced breast cancer: Final overall survival results from the EMBRACA trial. *Ann Oncol* 2020; 31(11):1526-35. ◀
9. Wong S.M, Apostolova C, Eisenberg E, Foulkes W.D. Counselling Framework for Germline BRCA1/2 and PALB2 Carriers Considering Risk-Reducing Mastectomy. *Curr. Oncol.* 2024; 31, 350-365. ◀
10. Nuñez L, Pesce V. Pautas para la Detección y Estudio de Casos con Alto Riesgo de Cáncer de Mama Heredo-Familiar INC 2017. ◀
11. Metcalfe K, Lubinsky J, Soukupova J, et al. Surgical Treatment of Women with Breast Cancer and a BRCA1 Mutation: An International Analysis of the Impact of Bilateral Mastectomy on Survival. *Cancer Res* 2024; 84 (9_Supplement): GS02-04. ◀ ◀
12. Valachis A, Nearchou A, Lind P. Surgical management of breast cancer in BRCA-mutation carriers: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2014. Contralateral breast cancer risk among carriers of germline pathogenic variants in ATM, BRCA1, BRCA2, CHEK2, and PALB2. *J Clin Oncol* 2023; 41: 1703-13. ◀
13. Davey M.G, Davey C.M, Ryan É.J, Lowery A.J, Kerin, M.J. Combined breast conservation therapy versus mastectomy for BRCA mutation carriers-A systematic review and meta-analysis. *Breast* 2021; 56, 26-34. ◀
14. Wang C, Lin Y, Zhu, H, et al. Breast-conserving therapy for breast cancer with BRCA mutations: A meta-analysis. *Breast Cancer* 2022; 29, 314-323. ◀
15. Shubeck S, Sevilimedu V, Berger E, Robson M, Heerdt A, Pilewskie M. Comparison of Outcomes Between BRCA Pathogenic Variant Carriers Undergoing Breast-Conserving Surgery Versus Mastectomy. *Ann Surg Oncol.* 2022; 29(8): 4706-4713. ◀
16. Webster, A.J, Shanno J.N, Santa Cruz H.S, et al. Oncologic Safety of Nipple-Sparing Mastectomy for Breast Cancer in BRCA Gene Mutation Carriers: Outcomes at 70 Months Median Follow-Up. *Ann. Surg. Oncol.* 2023; 30, 3215-3222. ◀
17. Taghian A, Jeong J.H, Mamounas E, et al. Patterns of locoregional failure in patients with operable breast cancer treated by mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without tamoxifen and without radiotherapy: Results from five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 2004; 22, 4247-4254. ◀
18. Mamounas E.P, Anderson S.J, Dignam, J.J, et al. Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: Results from combined analysis of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2012; 30, 3960-3966. ◀
19. Weischer M, Nordestgaard BG, Pharoah P, et al. CHEK2*1100delC heterozygosity in women with breast cancer associated with early death, breast cancer-specific death, and increased risk of a second breast cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(35): 4308-4316. ◀

20. Yadav S, Boddicker N, Na J, et al. Contralateral breast cancer risk among carriers of germline pathogenic variants in ATM, BRCA1, BRCA2, CHEK2, and PALB2. *J Clin Oncol* 2023; 41: 1703-13. ◀
21. Tung N, Boughey J, Pierce L, et al. Management of Hereditary Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Guideline. *J Clin Oncol* 2020; 38:2080-2106. ◀
22. Metcalfe K, Lynch H.T, Foulkes W.D, et al. Effect of Oophorectomy on Survival After Breast Cancer in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA Oncol*. 2015;1(3):306-13. ◀
23. Domchek S.M, Friebel T.M, Singer C.F, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA Oncol* 2010; 304:967-75. ◀
24. Goodwin P.J, Phillips K.A, West D.W, et al. Breast cancer prognosis in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: an international prospective breast cancer family registry population-based cohort study. *J Clin Oncol* 2012; 30:19-26. ◀
25. Lostumbo L, Carbine N.E, Wallace J. Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010;11:CD002748. ◀
26. Núñez De Pierro A, Allemand D, Agejas G. Tratamiento conservador del cáncer de mama, evaluación de los resultados en 1.306 casos. *Rev. Argent. Mastol.* 2004; 23(78): 69-93. ◀
27. Darby S, McGale P, Correa C, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10 year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomized trials. *Lancet* 2011; 378: 1707-16. ◀
28. Anderson S.J, Wapnir I, Dignam J.J, et al. Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in patients treated by breast-conserving therapy in five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocols of node negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2466-73. ◀
29. Zumsteg Z.S, Morrow M, Arnold B, et al. Breast-conserving therapy achieves locoregional outcomes comparable to mastectomy in women with T1-2N0 triple negative breast cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2013; 20: 3469-76. ◀
30. Metcalfe K, Lynch H, Ghadirian P, et al. Contralateral Breast Cancer in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers *J Clin Oncol* 2004; 15:22(12):2328-35. ◀
31. Metcalfe K, Gershman S, Ghadirian P, et al. Contralateral mastectomy and survival after breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations: retrospective analysis. *BMJ* 2014; 348: g226. ◀
32. Geyer C, Garber J, Gelber R, et al. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk, early breast cancer. *Ann Oncol.* 2022; 33(12): 1250-1268. ◀
33. Robson M, Tung N, Conte P, et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 30: 558-566, 2019 ◀

DEBATE

Dr. Terrier: Muy bien, bueno, también abrimos la discusión del trabajo de la doctora Latuada.

Dra. Azar: Felicitaciones por tu trabajo. Un concepto que por ahí quedó medio confuso al final, mastectomía de reducción de riesgo llamamos a la mastectomía en una paciente BRCA mutada o con alguna mutación, pero sana. Cuando vos haces una mastectomía en una paciente con una mutación genética, pero con cáncer, no la llamamos mastectomía de reducción de riesgo. En todo caso, sería la contralateral. Haciendo referencia de la mama con el cáncer.

Dr. Terrier: Esa es la terapéutica que a lo mejor está indicada por la mutación, pues podría ser candidata a una cirugía conservadora.

Dr. Cogorno: Felicitaciones por el trabajo. Es un desafío importante para nosotros aconsejar a este grupo de pacientes y sugerirle la mejor decisión quirúrgica. A veces no es tan fácil porque nosotros también tenemos dudas y me parece que nuestro planteo, si es de la duda, por ahí no ayuda. Pero como referiste bien el trabajo de Kelly Metcalfe, ella comparó mastectomía bilateral, mastectomía unilateral y cirugía conservadora y ahí en la curva verde, vos lo mostraste, se vio bien que las pacientes con mastectomía unilateral fueron las que peor anduvieron. Indudablemente, tuvieron un grupo de tumores muy agresivos que no respondieron bien al tratamiento, hicieron mastectomía unilateral y anduvieron peor. Así que está avalado hacer cirugías conservadoras perfectamente. Por otro lado, con el trabajo de Lambertini, es importante la edad. Me parece que eso nos ayuda también ver qué edad tiene la paciente para sugerirle lo mejor. Así que, me pareció excelente el trabajo.

Dr. Terrier: Creo que los números son, para nuestro medio, importantísimos. La cantidad de tests y de pacientes estudiados. Los conceptos son siempre los mismos, creo que Lambertini un poco revolucionó bastante lo que hasta ahora se venía más, no digo en contra, pero no se consideraba tan

necesaria la mastectomía. Lambertini en pacientes, como dice el doctor Cogorno, menores de 40 años, plantea otra cosa, es lo último. Pero eso es muy reciente. Seguramente, creo que vos lo dijiste, la mayoría de este trabajo es hecho previo a la publicación de Lambertini.

Dra. Latuada: Sí, el trabajo se finalizó en el 2024, la publicación es de este año. Creo que lo que dice Lambertini de este grupo de pacientes menores de 40 años tiene que ver fundamentalmente con los años por delante y el tiempo que tiene la paciente a hacer un nuevo primario, que no es lo mismo que en pacientes mayores.

Dr. Terrier: Más allá de lo que dice, demuestra que hay diferencias en sobrevida, que hasta ahora no las había. Sí, por supuesto, en segundos primarios y en tumores contralaterales, pero hasta el momento no había diferencias en sobrevida. ¿Algún otro comentario del público? Bueno, muy bien, muchas gracias.

SESIÓN CIENTÍFICA

Correlación de la respuesta imagenopatológica de la resonancia magnética en cáncer de mama post neoadyuvancia.

T. P. Ramilo¹, P. Elizalde¹,
N. D. Farah¹, A. Sabatella²,
E.M. Meisen², M. C. Lopez Fra-
goso², A. Camargo
Graffigna¹, M. C. Barreto³,
G. Gomez Abuin⁴,
C. A. Angeramo, L. F. Bianchi¹

RESUMEN

Objetivo

La resonancia magnética se ha convertido en un estándar en la evaluación de la respuesta imagenológica postneoadyuvancia. Sin embargo, diversos estudios han publicado diferentes tasas de sensibilidad y especificidad. El objetivo de este trabajo es determinar las tasas en nuestra institución y determinar las variables clinicopatológicas que pueden afectarlas.

Material y método

Estudio retrospectivo realizado en pacientes con cáncer de mama que recibieron tratamiento neoadyuvante entre 2021 y 2024. A todas las pacientes se les realizó una RM tras la terapia sistémica, y se comparó el tamaño del tumor en la RM con el tamaño patológico. El rendimiento diagnóstico se evaluó mediante la sensibilidad, la especificidad, los valores predictivos y la correlación de Pearson.

1 Servicio de ginecología y mastología del Hospital Alemán

2 Servicio de imágenes mamarias del Hospital Alemán

3 Servicio de anatomía patológica del Hospital Alemán

4 Servicio de oncología clínica del Hospital Alemán

Correo electrónico: tramilo@hospitalaleman.com

Resultados

Se incluyeron 78 pacientes. La sensibilidad de la RM para detectar enfermedad residual tras la terapia neoadyuvante fue del 69% y la especificidad del 76%. El valor predictivo positivo fue del 83%, mientras que el valor predictivo negativo fue del 59%. La precisión diagnóstica global de la RM fue del 72%. Se observó una fuerte correlación entre el tamaño tumoral medido mediante resonancia magnética post neoadyuvancia y el tamaño tumoral patológico, con un coeficiente de correlación de Pearson de 0,81 ($p < 0,01$). La precisión de la resonancia magnética se vio significativamente influenciada por el tipo histológico ($p = 0,02$).

Conclusiones

La RM muestra una alta correlación con la medición de tumores mamarios tras la terapia neoadyuvante. El tipo histológico se consideró una variable independiente que influyó significativamente en la precisión de la resonancia magnética.

Palabras Clave

Correlación; respuesta patológica a la imagen; resonancia magnética; neoadyuvancia

ABSTRACT

Objective

Magnetic resonance imaging has become a standard in the evaluation of the post-neoadjuvant immune response. However, various studies have published different sensitivity and specificity rates. The objective of this work is to determine the rates of our institution and determine the clinicopathological variables that may affect them.

Material and Method

Material and Methods: Retrospective study carried out in patients with breast cancer who received neoadjuvant treatment between 2021 and 2024. All patients underwent an MRI after systemic therapy, and tumor size on MRI was compared with the pathological size. Diagnostic performance was assessed through sensitivity, specificity, predictive values, and Pearson correlation.

Results

A total of 78 patients were included. The sensitivity of MRI for detecting residual disease after neoadjuvant therapy was 69%, and the specificity was 76%. The positive predictive value was 83%, while the negative predictive value was 59%. The overall diagnostic accuracy of MRI was 72%. A strong correlation was observed between the tumor size measured by post-neoadjuvant MRI and the pathological tumor size, with a Pearson correlation coefficient of 0.81 ($p < 0.01$). MRI accuracy was significantly influenced by histological type ($p = 0.02$).

Conclusions

MRI demonstrates a high correlation with the measurement of breast tumors after neoadjuvant therapy. Histological type were found to be independent variables significantly influencing MRI accuracy.

Key words

Correlation; imaging-pathological response; MRI; neoadjuvant

INTRODUCCIÓN

La quimioterapia neoadyuvante (QNA) en el cáncer de mama históricamente se reservaba para pacientes con enfermedad avanzada e inoperable. Hoy en día la QNA agrega la posibilidad de utilizar más herramientas terapéuticas en algunos subtipos moleculares. Además, la QNA se utiliza con el objetivo de reducir la carga tumoral para disminuir la morbilidad quirúrgica aumentando las tasas de cirugías conservadoras, y evaluar la sensibilidad del tumor a la terapia instaurada.¹⁻³

La respuesta a la QNA es un factor pronóstico muy importante. Está demostrado que aquellos tumores con respuesta patológica completa tienen mejor pronóstico que aquellos con respuesta parcial, fundamentalmente en los subtipos HER2 positivo y triple negativo.⁴⁻⁸

Para poder planificar la cirugía luego de la QNA, es de vital importancia obtener imágenes precisas para evitar tanto el sobretratamiento como el subtratamiento y conocer la respuesta del tumor al tratamiento recibido. La resonancia magnética mamaria (RM) es el método más utilizado y más preciso para determinar la carga tumoral remanente posterior a la neoadyuvancia. A diferencia de las imágenes

mamarias convencionales, la RM permite detectar la neoangionesis asociada al crecimiento tumoral y tiene la capacidad de diferenciar la fibrosis inducida por terapia (no vascularizada) y el tumor vital residual. Sin embargo, en algunos casos (entre 13-a 17%) el tejido de granulación fibroso contiene pequeños vasos y células inflamatorias como macrófagos que producen realce en la RM simulando tener tumor residual lo que es causa de sobrestimación de la enfermedad.⁹⁻¹³ Distintos estudios reportan una sensibilidad que varía entre el 25-80%, mientras que la especificidad varia entre el 50-97%. Hay que tener en cuenta que la captación del contraste no es exclusiva de tumores invasores. Asimismo, la neo angiogénesis se observa también en cambios inflamatorios y procesos cicatrizales activos.¹⁴⁻¹⁶

Hoy en día, las principales sociedades internacionales recomiendan el uso de la RM para la evaluación de la respuesta tumoral a la neoadyuvancia. Tanto la NCCN (National Comprehensive Cancer Network)¹⁷ como la American Society of Breast Surgeons¹⁸ sugieren en sus guías la utilización de este método.

En la literatura internacional se observan elementos tanto a favor como en contra de la resonancia mamaria. Un estudio publicado en la Indian Journal of Cancer en 2021 por Rashmi Sudhir et al¹⁹, demostró que la RM tiene una correlación (R de Pearson) de 0.78 para el tamaño tumoral residual, versus un 0.29 y 0.50 para la mamografía y la ecografía. Por otra parte, distintos trabajos hacen mayor énfasis en la tasa de falsos negativos. Tanto el trabajo publicado por Jeon Chen et al en 2007 en la revista Oncotargets²⁰ como el de Loo en la American Society of Clinical Oncology en 2011²¹, hacen referencia a la alta tasa de falsos negativos fundamentalmente para aquellos tumores HER2 negativos.

La mayoría de los trabajos consideran que hay una positiva correlación entre la RM y el tamaño tumoral residual. Sin embargo, hay factores clinicopatológicos que pueden alterar la precisión diagnóstica de dicho estudio.

El objetivo del trabajo es determinar la correlación de la RM en la evaluación de la enfermedad residual en pacientes con cáncer de mama que recibieron quimioterapia neoadyuvante e identificar factores clinicopatológicos que afecten la precisión de dicho estudio.

MATERIALES Y MÉTODO

Población bajo estudio

Es un estudio retrospectivo observacional. Se incluyeron un total de 78 pacientes, todas ellas diagnosticadas y tratadas en el Hospital Alemán en el período comprendido entre enero 2021 y octubre 2024. Se incluyeron pacientes con cáncer de mama que hayan recibido QNA seguido de cirugía y hayan sido evaluadas con RM post tratamiento oncológico para evaluar la respuesta tumoral. Acorde al resultado de la biopsia diagnóstica, se clasificó al tumor dentro de 3 subtipos basados en su inmunohistoquímica (Receptores hormonales, factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) y el nivel de expresión de KI-67). Se consideró positivo a los receptores de estrógeno (RE) y receptores de progesterona (RP) si estos presentaban una tinción nuclear mayor o igual a 1%, con poseer positivo uno de los 2 o ambos se los consideró dentro de los subtipos hormonales positivos. En cuanto al HER2 se lo consideró positivo si poseía una puntuación 3+ (tinción membranosa homogénea intensa en $\geq 10\%$ de las células tumorales). En caso de tener una puntuación 2+ (tinción membranosa completa moderada en ≥ 10 de células tumorales) se utilizaron técnicas de hibridación in situ para determinar si se hallaba amplificado. En caso de poseer una puntuación de 0+ o 1+, se los considera negativos. Se consideró tumores luminales a aquellos que poseían positividad de al menos un receptor hormonal, HER2+ a aquellos que poseían esta proteína sobreexpresada y triple negativos a aquellos que no presentaban ninguno de los anteriores.

Evaluación multidisciplinaria

La evaluación inicial de las pacientes se realizaba en forma conjunta entre los servicios de Mastología, Oncología clínica y Diagnóstico por imágenes. Dicha evaluación incluye historia clínica, examen físico, laboratorio y estudios de extensión, que implica tomografía de tórax, abdomen y pelvis, centellograma óseo. En el caso de tumores her2 y triple negativos podrían ser evaluados también con tomografía de cerebro. En todos los casos se les colocaba clip en el sitio tumoral, previo a inicio del tratamiento. Todas las pacientes fueron discutidas en comité de tumores para determinar el tratamiento sistémico neoadyuvante a implementar.

Resonancia magnética mamaria

La RM fue el estudio utilizado para evaluar la respuesta al tratamiento post neoadyuvancia. La ausencia de realce patológico implicaba una respuesta imagenológica completa.

Las imágenes se obtuvieron con un resonador cerrado GE Architect 3 Tesla, en posición prono con bobina dedicada para mama Breast Coil. Los estudios se realizaron sin y con la inyección endovenosa de sustancia de contraste. El medio de contraste utilizado fue gadolinio en una dosis de 4 ml cada 10 kg de peso, seguido de 30 ml de solución fisiológica. Se realizaron secuencias que ponderan en T1, T2 FSE, T2 STIR, DWI-ADC y scan dinámico con sustracción luego de la inyección de contraste endovenoso. En aquellas pacientes con prótesis se adicionaron secuencias específicas, para la correcta valoración de las mismas. Se efectuaron cortes axiales y volumétricos con un espesor de 1 mm para las secuencias contrastadas y de 3 mm para las restantes. Los informes fueron remitidos exclusivamente por tres médicas especializadas en imágenes mamarias pertenecientes al servicio de imágenes del Hospital Alemán. Se definió como respuesta imagenológica completa (iCR) a los casos en que no hubieran imágenes patológicas en la RM post neoadyuvancia. Todas las pacientes contaron con una RM mamaria antes de iniciar la neoadyuvancia, las cuales se utilizaron de referencia para evaluar la respuesta a la quimioterapia y fueron evaluadas por el mismo equipo de imágenes conformado por 3 médicas especialistas en imágenes mamarias.

Estudio anatomo-patológico

Luego de completar la quimioterapia neoadyuvante, las pacientes fueron sometidas a cirugía mamaria y/o axilar determinada según el mastólogo tratante. Todas las piezas quirúrgicas fueron estudiadas en el servicio de anatomía patológica de nuestra institución. Se procesaron piezas quirúrgicas correspondientes a cuadrantectomías, mastectomías, ganglios centinelas (previamente marcados con clip y carbón oportunamente) y vaciamientos axilares. Previo al procesamiento macroscópico se revisan datos clínicos, imagenológicos e histopatológicos tumorales pretratamiento y datos imagenológicos prequirúrgicos.

Macroscopía: las piezas quirúrgicas debidamente reparadas, se pintan márgenes quirúrgicos, se seccionan en lonjas paralelas, identificado lecho tumoral macroscópico “se constata presencia de clip metálico”, verificando si hay lesión residual evidente o no, se incluyen para estudio el total del volumen tumoral pretratamiento y los márgenes. Especímenes menores de 5 cm, se incluyen totalmente; especímenes mayores de 5 cm (1 bloque cada cm³ lecho/ transección completa de lecho tumoral macroscópico). En todos los casos se realizó esquema con detalle bloques macroscópicos.

Los ganglios centinelas se seccionan en lonjas cada 2 mm, detallando presencia de clip metálico y hallazgos macroscópicos. Los ganglios de vaciamiento axilar se disecan, se hemiseccionan y se incluyen.

Microscopía: se identifican los cambios histológicos vinculables al tratamiento prequirúrgico (fibrosis, patrón vascular característico que recuerda la vasculatura tumoral, cambios mixoides e infiltración por macrófagos y/o linfocitos) y se constata ausencia o presencia de lesión tumoral infiltrante residual.

En casos de lesión infiltrante residual (focal, multifocal), se efectuó medición de dimensiones y áreas, tipo y grado histológico, presencia de carcinoma in situ residual y mediciones, para completar estadificación patológica AJCC, efectuando informe histopatológico teniendo como referencia protocolo CAP (College of American Pathology-Breast.Invasive_4.10.0.0.REL_CAPCP) que incluye también cálculo de RCB (residual cáncer burden). Todos estos puntos están completos en el informe y además se repitió estatus de biomarcadores receptores de estrógeno, progesterona y HER2.

Se definió como respuesta patológica completa (pCR) como la ausencia de carcinoma invasor residual en la mama, en los espacios linfovasculares y en los ganglios linfáticos regionales.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de variables dentro del estudio. Las variables continuas fueron expresadas mediante la media, desvíos estándar y rango, mientras que las variables categóricas fueron expresadas mediante valores absolutos y porcentajes. Se estableció un intervalo de confianza del 95%. Los resultados obtenidos se clasificaron en siguientes grupos: verdaderos negativos (VN), verdaderos positivos (VP), falsos negativos (FN) y falsos positivos (FP). La sensibilidad, especificidad y precisión se determinaron utilizando métodos estándar. Para determinar el coeficiente de regresión se utilizó la correlación de Pearson. Se realizó un análisis univariable con pruebas tipo Test de Student y ANOVA para determinar el efecto de las variantes clínico-patológicas sobre el resultado. Aquellas variables con p inferior a 0.20 fueron incluidas en un análisis multivariable. Un valor de p inferior a 0,05 se consideró estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Se analizaron un total de 78 pacientes. La media de edad fue de 53.90 (30 - 78). El 60,25% de las pacientes (n=47) eran menopáusicas al momento del diagnóstico, mientras que el 39.74% restante (n=31) eran premenopáusicas. Las características iniciales clínico-patológicas se encuentran detalladas en la (tabla 1). La mayoría de los tumores eran T2 (58.97%) y con un grado nuclear intermedio y bajo (79.48%). Según la biopsia inicial hubo un total de 66 (84.62%) carcinomas ductales NST (No Special Type) mientras que los 12 casos (16.67%) restantes pertenecían a otro tipo histológico (anillo de sello, mucinoso, metaplásico y lobulillar). Según la clasificación molecular, 21 (26.92%) pertenecían a la familia de los tumores luminales, 33 (42.31%) eran HER2 y 24 (30.77%) triple negativos. Se efectuaron un total de 40 mastectomías (50.63%), mientras que 35 pacientes fueron a cirugía conservadora (44.30%). Las 3 pacientes restantes realizaron solo cirugía axilar. Solo un caso de las 35 se obtuvo márgenes comprometidos (2.86%).

Se comparó la respuesta imagenológica medida por RM con las medidas de la pieza quirúrgica en la anatomía patológica. La RM informó 37 casos (47.44%) con respuesta completa y 41 casos (52.56%) con enfermedad residual. El estudio histológico mostró una respuesta completa en 29 casos (37.18%) y enfermedad residual en 49 casos (62.82%). La capacidad de la RM para detectar tumores residuales se resume en la (tabla 2). La sensibilidad de la resonancia para detectar enfermedad post neoadyuvancia fue de 69%, mientras que la especificidad fue de 76%. Con un valor predictivo positivo (34/41) de 83% y un valor predictivo negativo (22/37) de 59%. La precisión total de la RM para evaluar enfermedad residual fue de 72% (56/78).

El tamaño medio del tumor residual medido por resonancia magnética tras el tratamiento neoadyuvante fue de 1,37 cm, mientras que el tamaño medio determinado en la pieza quirúrgica fue de 1,25 cm. Ambas mediciones mostraron una correlación estadísticamente significativa ($R = 0,81$; $p < 0,01$) (tabla 3). En 54 casos (69,23 %), la discrepancia entre ambas mediciones fue inferior a 1 cm, con una diferencia media de 0,15 cm.

El análisis univariado de las variantes clínico-patológicas para determinar la influencia de las mismas sobre el resultado se observó que el tipo histológico fue estadísticamente significativo (Ductal NST 66 vs. Otros 12, $p=0.02$) (tabla 4). El estatus menopáusico, el grado histológico, el tamaño tumoral, la positividad en los receptores hormonales,

la positividad de HER2 y el subtipo molecular no se asociaron con la precisión de la RM. Luego de realizar una regresión lineal multivariable se estableció el tipo histológico ($p < 0.01$) y el tamaño tumoral pre neoadyuvancia ($p 0.03$) son predictores independientes de la precisión de la RM (tabla 5).

DISCUSIÓN

La RM es el estudio que con más precisión se acerca a la medida real del tamaño tumoral. Si bien existen múltiples estudios, como el de Williams M et al.²², donde la respuesta imagenológica se correlaciona con la medida en la pieza histológica, aún no se ha determinado de forma categórica que variantes clínico-patológicas condicionan la precisión del estudio. Estos datos son fundamentales para la planificación de la estrategia quirúrgica ya que pueden contribuir entre la elección de una cirugía conservadora o una mastectomía.

En nuestro estudio la sensibilidad de la resonancia para detectar enfermedad post neoadyuvancia fue de 69%, mientras que la especificidad fue de 76%. Con un valor predictivo positivo de 83% y un valor predictivo negativo de 59%. Todos estos datos fueron coincidentes con la literatura internacional. La precisión total de la resonancia fue de 72%. Además, obtuvimos una correlación con el R de Pearson de 0.81. Estos datos sugieren que la RM es una buena herramienta diagnóstica para predecir la respuesta al tratamiento post QNA, especialmente si tomamos como comparación los datos publicados en el metaanálisis realizado por Lobbes et al.²³ en donde la sensibilidad y especificidad media fue de 42% y 89% respectivamente.

Aunque los coeficientes de correlación proporcionan información importante sobre la capacidad de la RM para evaluar la respuesta la QNA, la determinación de la diferencia absoluta entre los valores medidos por imágenes y el tamaño del tumor residual patológico es necesario para poder evaluar la precisión diagnóstica de la resonancia. En este estudio, la discrepancia media fue de 0.15 cm. Con un total de 54 (69.23%) casos sobre 78 en que la diferencia medida fue menor a 1 cm. En el estudio realizado por Bouzón et al.²⁴, la r de Pearson obtenida fue de 0.64 y la discrepancia media fue de 0.96 cm, con un 64.4% de pacientes con diferencia menor a 1 cm.

En el análisis de las variables clínico-patológicas que pudieran interferir con la precisión de la RM, estudios como el de Moon et al.²⁵ muestran mayor correlación en los tumores triple negativos, en cam-

bio en nuestro estudio se evidenció que el tipo histológico es la única variable independiente que influye en la precisión.

Nuestras principales limitaciones en el estudio se deben al tamaño de la muestra. Se entiende que la definición de pCR, la cual no incluye carcinoma in situ en la pieza histológica, pudiera influir en las imágenes realizadas post neoadyuvancia.

CONCLUSIÓN

La RM es una buena herramienta para la medición de tumores mamarios y para predecir respuesta en pacientes recibieron quimioterapia neoadyuvante. El tipo histológico es una variable independiente que condiciona la precisión de la RM. Son necesarios nuevos estudios y con mayor número de pacientes que ayuden a determinar otras variables que condicionen la sensibilidad y la especificidad de la RM post-neoadyuvancia.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores del trabajo declaran no tener conflictos de intereses.

ANEXO

Tabla 1. Características clínicas y tumorales.

Variables continuas		Desvío estándar	Media
Edad, (mín-máx) años		12.2	53.9 (30-78)
Tamaño tumoral basal, (min-max) mm		15.4	26.6 (0-70)
Variables categóricas		N	%
Estadio clínico tumoral (T)	T1	16	20.51%
	T2	46	58.97%
	T3	12	15.38%
	T4	3	3.85%
Tipo histológico	Ductal NST	66	84.61%
	Lobulillar	7	8.97%
	Otros	5	6.41%
Grado nuclear	G1 y G2	62	79.48%
	G3	16	20.51%
Receptores hormonales	Positivos	42	53.84%
	Negativos	36	46.15%
HER2	Positivo	33	42.30%
	Negativo	45	57.69%
Clasificación molecular	Luminal	21	26.92%
	HER2 +	33	42.30%
	Triple negativo	24	30.76%
Estatus axilar pre-neo	Positivo	37	47.43%
	Negativo	41	52.56%

Tabla 2. Correlación de respuesta imagenológica y patológica.

		Respuesta patológica		
		No pCR	pcR	Total
Respuesta imagenológica	No iCR	VP: 34	FP: 7	41 (52.56%)
	iCR	FN: 15	VN: 22	37 (47.43%)
Total		49 (62.82%)	29 (37.17%)	78 (100%)

pCR: Respuesta patológica completa; iCR: Respuesta imagenologica completa
VP: Verdaderos positivos; VN: Verdaderos negativos; FP: Falsos positivos; FN: Falsos negativos

Tabla 3. Matriz de correlaciones.

Tamaño tumoral en AP		
Tamaño post Neo por RM	R de Pearson	0.81
	Valor P	<0.01

RM: Resonancia magnetica; AP: Anatomía patológica.

Tabla 4. Análisis univariable de las características clínicas-patológicas.

Variable	N	Diferencia de medias	Valor de p
Menopausia			
Si	47	2.38	0.36
No	31		
Tamaño tumoral pre QNA			
≤ 5 cms	57	-4.27	0.14
> 5 cms	21		
Tipo histológico			
NST	66	-7.88	0.02
Otros	12		
Grado histológico			
G1 y G2	62	1.10	0.73
G3	16		
Receptores hormonales			
Positivos	42	-1.03	0.69
Negativos	36		
HER2			
Positivo	33	-0.39	0.88
Negativo	45		
Clasificación molecular			
Luminal	21		0.60
HER2+	33		
Triple negativo	24		

Tabla 5. Regresión lineal multivariable.

Variable	se	95% IC	p
Tipo histológico	0.84	0.23 - 1.45	<0.01
Tamaño tumoral pre QNA	0.52	0.03 - 1.03	0.03

se: Estimador Estándar; IC: Intervalo de Confianza

REFERENCIAS

1. Mariko Asaoka, Shipra Gandhi, Takashi Ishikawa and Kazuaki Takabe. Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: Past, Present, and Future. Breast Cancer: Basic and Clinical Research. 2020, volume 14: 1-8 ◀
2. Alexandra M. Zaborowski and Stephanie M. Wong. Neoadjuvant systemic therapy for breast cancer. BJS, 2023, 110, 765-772. ◀
3. Xiangnan Kong a, Meena S. Moran b, Ning Zhang a, Bruce Haffty c, Qifeng Yang a,c. Meta-analysis confirms achieving pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy predicts favourable prognosis for breast cancer patients. European Journal Of Cancer 47 (2011) 2084 – 2090. ◀
4. Laura Heacock, MD, Alana Lewin, MD, Abimbola Ayoola, MD, et al. Dynamic Contrast-Enhanced MRI Evaluation of Pathologic Complete Response in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)- Positive Breast Cancer After HER2- Targeted Therapy. Academic Radiology, 2019. ◀
5. Jeon Hor Chen, MD; Byon Feig, BA; Garima Agrawal, MD1, et al. MRI Evaluation of Pathologically Complete Response and Residual Tumors in Breast Cancer After Neoadjuvant Chemotherapy. Cancer 2008;112:17-26. ◀
6. Nathaniel M. Braman; Maryam Etesami; Prateek Prasanna, et al. Intratumoral and peritumoral radiomics for the pretreatment prediction of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy based on breast DCE-MRI. Breast Cancer Research (2017) 19:57 ◀
7. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. J Clin Oncol. 2008;26(8):1275-1281. ◀
8. Alberto Bouzón, Benigno Acea1, Rafaela Soler, et al. Diagnostic accuracy of MRI to evaluate tumour response and residual tumour size after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. Radiol Oncol 2016; 50(1): 73-79. ◀
9. Marcia Oliva. Cáncer de mama y resonancia magnética mamaria. Correlación entre las imágenes y la anatomía patológica. Mi experiencia. Revista Argentina de Mastología 2013; 32(114): 71-87 ◀
10. Warner E, Plewes DB, Shumak RS, et al. Comparison of breast magnetic resonance imaging, mammography, and ultrasound for surveillance of women at high risk for hereditary breast cancer. J Clin Oncol. 2001;19(15):3524-3531. ◀
11. Leach M. Application of magnetic resonance imaging to angiogenesis in breast cancer. Breast Cancer Res 2001; 3: 22-27. ◀
12. Liberman L, et al. Breast lesions detected on MR. imaging: features and positive predictive value. AJR 2002; 179: 171-178. ◀
13. Warren R, et al. Reading protocol for dynamic contrast-enhanced MR images of the breast: sensitivity and specificity analysis. Radiology 2005; 236: 779-788. ◀
14. Berg WA, Gutiérrez L, NessAiver MS, et al. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. Radiology 2004; 233: 830-49. ◀
15. Balu-Mastro C, Chapellier C, Bleuse A, Chanalet I, Chauvel C, Largillier R. Imaging in evaluation of response to neoadjuvant breast cancer treatment benefits of MRI. Breast Cancer Res Treat 2002; 72: 145-52. ◀
16. Dongfeng H, Daqing D, Erhu J. Dynamic breast magnetic resonance imaging: pretreatment prediction of tumour response to neoadjuvant chemotherapy. Clin Breast Cancer 2012; 12: 94-101. ◀
17. NCCN Clinical practice guidelines, Version 3.2024. ◀
18. 2018 The American Society of Breast Cancer. Diagnostic and Screening Magnetic Resonance Imaging of the breast. ◀
19. Rashmi Sudhir , Veeraiah Chaudhary Koppula, T Subramanyeshwar, et al. Accuracy of digital mammography, ultrasound and MRI in predicting the pathological complete response and residual tumor size of breast cancer after completion of neoadjuvant chemotherapy. Indian Journal of Cancer. Volume 59 | Issue 3 | July-September 2022 ◀
20. Weilin Xu, Xiu Chen, Fei Deng, Jian Zhang, Wei Zhang, Jinhai Tang. Predictors of Neoadjuvant Chemotherapy. Response in Breast Cancer: A Review. OncoTargets and Therapy 2020;13 5887-5899 ◀
21. Claudette E. Loo, Marieke E. Straver, Sjoerd Rodenhuis, Sara, et al. Magnetic Resonance Imaging Response Monitoring of Breast Cancer During Neoadjuvant Chemotherapy: Relevance of Breast Cancer Subtype. J. Clin. Oncol., 2011, 29. ◀
22. Williams M, Eatrides J, Kim J, et al. Comparison of breast magnetic resonance imaging clinical tumor size

with pathologic tumor size in patients status post-neoadjuvant chemotherapy. *Am J Surg*. 2013 Oct;206(4):567-73. doi: 10.1016/j.amjsurg.2013.02.006. Epub 2013 Jun 27. PMID: 23809673. ◀

23. Lobbes MB, Prevos R, Smidt M, et al. The role of magnetic resonance imaging in assessing residual disease and pathologic complete response in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy: a systematic review. *Insights Imaging*. 2013 Apr;4(2):163-75. doi: 10.1007/s13244-013-0219-y. Epub 2013 Jan 29. PMID: 23359240; PMCID: PMC3609956. ◀

24. Alberto Bouzón, Benigno Acea¹, Rafaela Soler, et al. Diagnostic accuracy of MRI to evaluate tumour response and residual tumour size after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Radiol Oncol* 2016; 50(1): 73-79. ◀

25. Moon HG, Han W, Ahn SK, et al. Breast cancer molecular phenotype and the use of HER2-targeted agents influence the accuracy of breast MRI after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg*. 2013 Jan;257(1):133-7. doi: 10.1097/SLA.0b013e3182686bd9. PMID: 22968080. ◀

DEBATE

Dr. Terrier: Muy bien, abrimos la discusión del trabajo del doctor Ramilo. ¿Alguien quiere hacer algún comentario, algún aporte, alguna pregunta?

Dra. Azar: Felicidades por tu trabajo. Vos explicaste en la discusión, llama la atención que no encontraron diferencias con los subtipos histológicos, porque en general, como vos bien decías, la bibliografía dice que es más performante para los triple negativos, un poco menos para los HER2 y menos para los luminales, y esto tiene que ver sobre todo con el tipo de respuesta que tienen los tumores. Los tumores triple negativos tienen una respuesta concéntrica. En cambio, sobre todo los triple positivos, no tanto los HER2 puros y los luminales, hacen respuestas parcheadas. Entonces es más difícil determinar la extensión de la enfermedad por resonancia. ¿Creés que esos resultados les dieron por el tamaño muestral o cuál sería tu explicación?

Dr. Ramilo: Sin duda el tamaño de la muestra seguro nos afecta. Fue algo que esperábamos que nos dé diferente, pero uno siempre tiene que publicar los resultados reales. Creo que también, de alguna manera, el hecho de haber agrupado los HER2, los luminales HER2 están dentro del grupo HER2, y eso probablemente también haya actuado como efecto confusor. Pero entre el tamaño de la muestra y eso, calculo que ahí estuvo un poco el resultado.

Dra. Fabiano (vía zoom): Te felicito primero por el trabajo y te pregunto ¿Cómo les afectó en la precisión de la resonancia la presencia de microcalcificaciones residuales?

Dr. Ramilo: Muy buena pregunta y viene al caso, pero le debo decir que nosotros, y es algo que esperábamos encontrar, tuvimos solamente dos pacientes con microcalcificaciones, por lo tanto no pudimos evaluarlo adecuadamente. Sí le puedo decir al auditorio y a la gente que está escuchando que está descrito en muchos trabajos cómo las microcalcificaciones residuales alteran y afectan la presión de la resonancia. Ya sea porque muchas

veces queda, dependiendo de la definición que usaste de respuesta a patología completa, muchas veces son microcalcificaciones de los in situ y muchas veces hay calcificaciones residuales sin enfermedad que también se pueden informar en la resonancia. De todas maneras, de los métodos de imágenes la resonancia es el que mejor correlaciona comparado con, por ejemplo, la mamografía, el tamaño residual. Pero nosotros tuvimos solamente dos pacientes con microcalcificaciones, por eso no lo evaluamos.

Dra. Azar: Una pregunta, no escuché que mencionaras si había resonancia previa en todos los pacientes, porque siempre es importante la comparativa de la preneoadyuvancia y la posneoadyuvancia.

Dr. Ramilo: En este caso no tengo el número exacto porque no formó parte del objetivo nuestro, pero la inmensa mayoría tenía resonancia previa. Para no decir todas, no quiero decir todas, pero...

Dr. Terrier: En realidad acá no comparabas resonancia de inicio con resonancia final, sino resonancia final con patología. Por eso ahí se integra con lo de los otros estudios, que en realidad creo que las micro no confunden a la resonancia, sino que cuando integrás la resonancia con la mamografía, ahí te surge la discordancia. Ese es en general el tema.

Dr. Ramilo: Sí, exactamente.

Dr. Terrier: Bien. Bueno, yo también te felicito, Tomás, si no hay ningún comentario más, muchas gracias.

Dr. Ramilo: Bueno, muchas gracias.

REGLAMENTO DE PUBLICACIONES

REVISTA ARGENTINA DE MASTOLOGÍA

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

CATEGORÍA DE LOS DOCUMENTOS

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

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

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

- **Editoriales.**

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

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

Su extensión no superará las 2.500 palabras.

- **Trabajos originales.**

Incluye trabajos de investigación no publicados previamente.

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

• **Artículos de revisión.**

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

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

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

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

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

• **Monografías.**

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

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

• **Cartas de lectores.**

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

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

GENERALIDADES

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ESTRUCTURA DEL DOCUMENTO

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

Generalidades

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

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

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

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

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

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

SECUENCIA DE ORGANIZACIÓN DEL DOCUMENTO

Resumen

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

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

Deberán excluirse las citas bibliográficas.

Palabras clave

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

Introducción

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

Objetivo

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

Material y método

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

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

Resultados

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

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

Discusión

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

Conclusiones

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

Citas bibliográficas (Referencias)

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

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

Artículos de Revistas

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

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

Capítulo en un libro

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

Libro

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

Internet

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

Tablas/Cuadros, Gráficos, Figuras, Ilustraciones

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

Tablas/Cuadros

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

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

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

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

Gráficos

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

Ilustraciones

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

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