

DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES: TRATAMIENTO NEOADYUVANTE EN CÁNCER DE MAMA EXPERIENCIA DEL INSTITUTO ALEXANDER FLEMING

Daniel Mysler,^a Federico Coló,^b José Loza,^b Mora Amat,^c Verónica Fabiano,^b
Martín Loza,^b Flavia Sarquis,^d Adriana Dieguez,^e Adrián Nervo,^f Reinaldo Chacón^g

RESUMEN

La quimioterapia neoadyuvante (QN) demuestra ser de utilidad en carcinomas de mama localmente avanzados, tumores inflamatorios o aquellos que por volumen de enfermedad impiden efectuar cirugías conservadoras.

Objetivos

Establecer la utilidad del diagnóstico por imágenes (DxI) en el abordaje multidisciplinario del tratamiento con QN en cáncer de mama y evaluar la respuesta radiológica en resonancia magnética (RM), correlacionándolo con la respuesta clínica y patológica.

Material y métodos

Examen retrospectivo de 32 pacientes sometidas a QN con carcinomas ductales 70,6%, lobulillares 20,6% y ductolobulillares 8,8%. Edad promedio 47 años. Tamaño tumoral medio 5,96 cm. Seguimiento promedio 30,8 meses.

Resultados

Se obtuvo respuesta patológica parcial en el 53%, completa en el 32% y estable en 15%. Estadio axilar clínico fue: N0 47,6%; N1 50,0%; y N2 2,94%. La biopsia por ecografía confirmó compromiso ganglionar en axilas clínico-ecográficas no concluyentes en el 66,7%. La evaluación axilar ecográfica mostró una sensibilidad para el compromiso ganglionar de 76,0%, especificidad de 87,5%, VPP de 94,1% y VPN de 58,3%. La RM prequirúrgica logró una correcta estimación de la respuesta a la QN en 56,5%; con una sobreestimación de 8,7% y una subestimación del 34,8%. En ningún caso la subestimación condujo a una mastectomía innecesaria. La correlación entre RM y anatomía patológica fue del 56,50%. Ésta aumentó al 78,26% cuando evaluamos imágenes y clínica en forma conjunta e interdisciplinaria.

-
- a Coordinador médico del Servicio de Diagnóstico por Imágenes, Instituto Alexander Fleming. Médico de *staff* del Servicio de Diagnóstico por Imágenes, Hospital Italiano de Buenos Aires.
 - b Servicio de Mastología, Instituto Alexander Fleming.
 - c Servicio de Anatomía Patológica, Instituto Alexander Fleming.
 - d Servicio de Diagnóstico por Imágenes, Hospital Italiano de Buenos Aires.
 - e Servicio de Diagnóstico por Imágenes, Diagnóstico Médico.
 - f Servicio de Oncología, Instituto Alexander Fleming.
 - g Jefe del Servicio de Oncología, Instituto Alexander Fleming.
Correo electrónico para el Dr. Daniel Mysler: dmysler@gmail.com

Conclusiones

El diagnóstico por imágenes colabora en el abordaje multidisciplinario del tratamiento con QN en cáncer de mama y facilita planificar el tratamiento quirúrgico terapéutico. La valoración conjunta del Dxl asociado a la clínica mejoró la sensibilidad respecto de cada test en forma aislada.

Palabras clave

Quimioterapia neoadyuvante. Diagnóstico por imágenes en cáncer de mama. Resonancia magnética de mama. Biopsia de axila bajo ecografía. Clip de tratamiento neoadyuvante.

SUMMARY

Neoadjuvant chemotherapy (NAC) proves to be useful in locally advanced breast cancer, inflammatory tumors, or those in which conservative surgery is impossible to perform due to the volume of the disease.

Objectives

To establish the usefulness of imaging diagnosis in the multidisciplinary approach treatment NAC in breast cancer, and evaluate radiological response in magnetic resonance (MRI), correlating with clinical and pathologic response.

Material and methods

A retrospective review of 32 patients submitted to NAC including ductal carcinoma 70.6%, lobular 20.6% and ductolobular 8.8%. The average age was 47 years. Mean tumor size 5.96 cm. Mean follow up 30.8 months.

Results

Partial pathological response was obtained in 53%, complete in 32%, and stable in 15%. Clinical axillary status was: 47.6% N0; 50.0% N1; and 2.94% N2. Ultrasound biopsy confirmed nodal involvement in clinical-US inconclusive ultrasound in 66.7%. Axillary ultrasound evaluation showed a 76.0% sensitivity for nodal involvement, 87.5% specificity, 94.1% PPV and 58.3% NPV. A correct estimation of the NAC's response in preoperative MRI was achieved in 56.5% with a 8.7% overestimation and a 34.8% underestimation. No unnecessary mastectomy was undertaken in any underestimated case. The correlation between MRI and pathology was 56.50%. This increased to 78.26% when evaluating clinical and images together and interdisciplinary.

Conclusions

Imaging diagnosis assists in the multidisciplinary approach to the NAC treatment in breast Cancer and facilitates therapeutic surgical treatment planning. The joint assessment between clinical and imaging improved the sensitivity of each test in isolation.

Key words

Neoadjuvant chemotherapy. Imaging diagnostic in breast cancer. Breast MRI. Ultrasound axilla biopsy. Neoadjuvant clip.

INTRODUCCIÓN

La quimioterapia neoadyuvante (QN) o terapia sistémica primaria (TSP), se ha convertido en un estándar terapéutico para pacientes con

carcinomas de mama localmente avanzados, inflamatorios, y que por volumen de enfermedad (relación entre volumen tumoral y volumen mario), impiden efectuar cirugías conservadoras,^{1,2} siendo además utilizado en la actualidad

Población	
Estudio retrospectivo	Septiembre 2002 a enero 2013
Cirugías oncológicas	3.965 pacientes
Tamaño	Tis-T1: 74,9% T2-T3: 21,5%
Total de tratamientos neoadyuvantes	42 pacientes
Pacientes incluidas	32 (bilateralidad 2 pacientes)

Tabla I. Estudio retrospectivo en el período septiembre de 2002 a enero de 2013 en el Instituto Alexander Fleming.

en centros de referencia en el tratamiento de la enfermedad en estadios iniciales.²

Consiste en un tratamiento quimioterápico inicial previo a la cirugía y/o radioterapia. Fue introducida originalmente en pacientes con carcinomas localmente avanzados y reportado inicialmente en 1978.^{3,4}

Su objetivo radica en lograr una respuesta patológica completa, que, de ser alcanzada, es un subrogante de sobrevida.

Su mayor logro es transformar una enfermedad inoperable en operable.¹⁻⁵

Por otra parte, la QN es usada para lograr un *downstaging* (reducción de estadio) que permite la realización de cirugías conservadoras en aquellas pacientes en las cuales era necesaria la mastectomía, obteniendo un mejor resultado cosmético.^{6,7}

Asimismo, permite evaluar respuesta a las drogas in vivo y efectuar ajustes intratratamiento (laboratorio in vivo), incluyendo finalmente la posibilidad de efectuar biopsias intratratamientos y estudios moleculares de las muestras tumorales.^{2,8}

La desventaja potencial de la QN es la falta de información inicial del tamaño tumoral anatomopatológico inicial y el estado de la axila como factores de pronóstico.⁹

Es en este punto donde el diagnóstico por imágenes juega en la actualidad un rol fundamental, permitiendo valorar el tamaño tumoral pretratamiento, la multifocalidad y multicentricidad, la bilateralidad y el estado de la axila.¹⁰ A su vez contribuye en el monitoreo de la respuesta al tratamiento y su evaluación prequirúrgi-

ca. Es igualmente una herramienta certera para la guía de procedimientos intervencionistas de diagnóstico y tratamientos radioquirúrgicos.

OBJETIVOS

1. Establecer la utilidad de los diferentes métodos de diagnóstico por imágenes en el abordaje multidisciplinario del tratamiento con QN en cáncer de mama.
2. Evaluar la respuesta radiológica en RM, correlacionándola con la respuesta clínica y patológica.

MATERIAL Y MÉTODOS

En el período comprendido entre septiembre de 2002 y enero de 2013, en el Instituto Alexander Fleming, 3.965 pacientes fueron sometidas a cirugías oncológicas mamarias.

El tamaño tumoral promedio fue Tis-T1 74,9% y T2-T3 25,1%.

De este grupo, 42 pacientes realizaron tratamiento de QN. En este estudio retrospectivo se incluyeron 32 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama localmente avanzado sometidas a QN, que contaban con la información imaginológica suficiente para su evaluación (Tabla I).

Todas las pacientes fueron valoradas clínicamente por los Servicios de Mastología y Oncología y presentadas en el Comité Interdisciplinario de Tumores de Mama.

La edad promedio de las pacientes fue de 46,97 años (rango 35-70). Del total de pacientes el 66,6% eran posmenopáusicas.

Población	
Edad promedio	47 años (rango 35-70 años)
Estatus menopáusico	66% posmenopáusicas
Estadio	II: 56,25% III: 43,75%
Tamaño pretratamiento	5,96 cm (rango 2-10 cm)
Follow up	30,8 meses (rango 4-91 meses)

Tabla II. Edad promedio de las pacientes, estatus posmenopáusico, estadio pretratamiento, tamaño medio de la lesión pretratamiento y *follow up* promedio.

La información relacionada con el tamaño tumoral y el estado de la axila se obtuvo mediante el examen físico durante la primera consulta, el primer día de cada ciclo de quimioterapia e inmediatamente antes de la cirugía. El tamaño de la lesión inicial pretratamiento, en los tumores palpables, evaluado clínicamente, fue de 5,96 cm de promedio (rango de 2 a 10 cm).

Todas las pacientes fueron evaluadas y operadas por un equipo formado por tres mastólogos del Instituto.

Con relación al estadio clínico pretratamiento se clasificaron en E II 56,25% y E III 43,75%.

Para evaluar los resultados de imaginología se consideraron los datos obtenidos de los estudios por imágenes previos al inicio de la quimioterapia y los prequirúrgicos.

Del total de pacientes, 2 casos presentaron lesiones en ambas mamas, por lo cual fueron evaluadas 34 respuestas al tratamiento neoadyuvante en 32 pacientes.

El seguimiento promedio fue de 30,8 meses (rango 4 a 91 meses) (Tabla II).

Respuesta clínica

Se definieron cuatro categorías de respuesta clínica posquimioterapia: a) respuesta clínica completa (cCR) si las lesiones fueron no palpables; b) respuesta clínica parcial si la disminución del tamaño tumoral fue del 30% o más en su diámetro mayor; c) enfermedad estable, si no hubo respuesta parcial ni progresión; o d) progresión de enfermedad, si hubo un aumento de al menos el 20% en su diámetro mayor.

Se utilizó lápiz demográfico y fotografía para objetivar las modificaciones clínicas intratratamiento.

Respuesta patológica

Se definieron cuatro categorías de respuesta patológica según la clasificación de Miller y Payne modificada por Pinder, que incluye parénquima y ganglios linfáticos.^{11,12}

Parénquima

- Respuesta patológica completa (pCR) cuando no se halló tumor residual en la pieza quirúrgica (puede incluir lesión in situ) (G5).
- Respuesta patológica parcial (30-90%) cuando se encontró una reducción del tamaño tumoral entre el 30% y 90% (G4/G3).
- Respuesta patológica parcial (-30%), con disminución menor al 30% de la celularidad (G2).
- Enfermedad estable, sin reducción celular ni cambios por quimioterapia (G1).

Ganglios

- Ganglios linfáticos negativos sin cambios por quimioterapia.
- Ganglios linfáticos positivos sin cambios por quimioterapia.
- Ganglios linfáticos positivos con cambios por quimioterapia.
- Ganglios linfáticos negativos con cambios por quimioterapia.



Figura 1. Ecografía axilar.
Engrosamiento cortical focal patológico.

Se consideró como respuesta patológica completa a un G5 con A o D de respuesta ganglionar.

EVALUACIÓN DE LOS ESTUDIOS POR IMÁGENES

En las pacientes que ingresaron a tratamiento neoadyuvante se efectuaron todos o algunos de los siguientes procedimientos diagnósticos iniciales: mamografía, ecografía y/o RM. Se colocaron clips en aquellas pacientes en las cuales se consideró la posibilidad de cirugía conservadora posquimioterapia neoadyuvante. Se evaluó la axila bajo ecografía y en aquellas pacientes con discrepancias clínico-ecográficas se completó con punción ecoguiada axilar.

Los controles intratratamiento fueron realizados con ecografía y en algunos casos con mamografía y RM. En todas las pacientes en que fue posible, se efectuó RM preoperatoria para establecer la respuesta radiológica (23 lesiones evaluadas). Todos los estudios por imágenes fueron evaluados por especialistas en diagnóstico por imágenes de la institución, tanto los efectuados en la misma, como los aportados por las pacientes de otros centros, los cuales fueron reanalizados. Se utilizó la clasificación internacio-

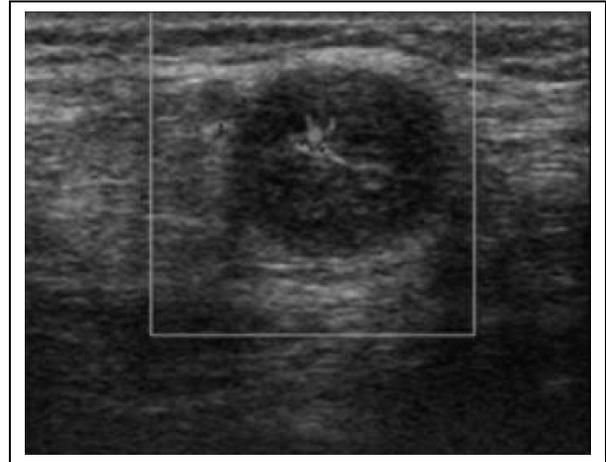


Figura 2. Ecografía Doppler color axilar.
Ganglio redondeado (alteración de la relación eje largo-corto) con franco adelgazamiento del hilio.

nal BI-RADS (Breast Imaging Report and Data System).

Mamografía

Se evaluaron imágenes mamográficas analógicas y digitales de ambas mamas en proyección craneocaudal y medio lateral oblicua con o sin magnificado de mamografía del área tumoral al inicio y mamografías de control realizadas en aquellos casos donde se colocó clip para valorar respuesta y posición final, según la evolución del tamaño tumoral.

Además, en todos los casos de tratamiento radioquirúrgico, se realizaron mamografías de las piezas quirúrgicas para verificar la presencia de los clips.

Ecografía

Las ecografías de mamas y axilas se realizaron como complemento de la mamografía y como *second look* de la RM, en los casos de imágenes sospechosas en dicho estudio que no fueron detectadas por los otros métodos. Las ecografías realizadas en la institución fueron efectuadas con transductor multifrecuencia entre 8 y

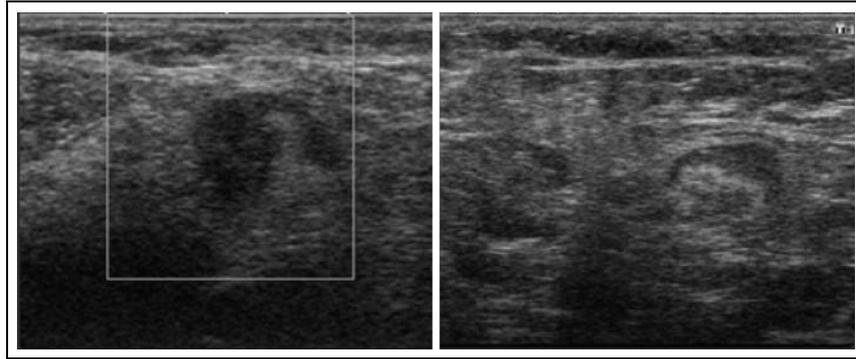


Figura 3. Ecografía axilar.
Engrosamiento cortical con deformación y excentricidad del hilio.

14 MHz evaluándose ambas mamas y axilas. El examen axilar se realizó en decúbito supino, con el brazo colocado hacia arriba e incluyendo de rutina la cola axilar de la mama. Luego se rastreó en sus tres niveles usando el pectoral menor como límite. Nivel I: ganglios axilares bajos, correspondientes a los ubicados lateral e inferior al pectoral menor. Nivel II: medios, incluyendo los ubicados detrás del pectoral menor. Nivel III: altos, incluye los situados medial y superior a la porción súper-medial del margen del pectoral menor; es decir, de ubicación infraclavicular. En aquellos exámenes ecográficos donde se sospechó la presencia de ganglios comprometidos, se realizó punción con aguja fina (PAAF 21 gauge) o gruesa (biopsia core con agujas 14, 18 o 19 gauge con pistola automática o semiautomática).¹³⁻¹⁵

Se definió ganglio ecográficamente sospechoso cuando presentaba una o más de las siguientes características: engrosamiento cortical con adelgazamiento o ausencia del hilio, ganglio difusamente hipoecoico, engrosamiento focal cortical excéntrico (mayor o igual a 3 mm), márgenes espiculados (extensión tumoral), alteración en la relación del eje largo al corto (tienden a ser más redondos), o que poseen una relación eje largo al corto menor de 2 (Figuras 1 a 4).^{16,17}

En 29/34 lesiones mamarias se revisaron los exámenes ecográficos aportados y realizados en el instituto con relación a la axila, y en aquellos

que no se mencionaba la evaluación axilar, se completó con una nueva ecografía.

Colocación de clip

La colocación del clip en 19 lesiones, se realizó bajo guía ecográfica previa al primer ciclo o cuando se evidenció reducción clínica del tumor palpable luego de la quimioterapia. Se utilizaron aguja introductora de 13 gauge y aguja de punción lumbar 19 gauge con técnica coaxial, colocándose 3 clips en el centro de la lesión. Posteriormente se efectuó mamografía para establecer

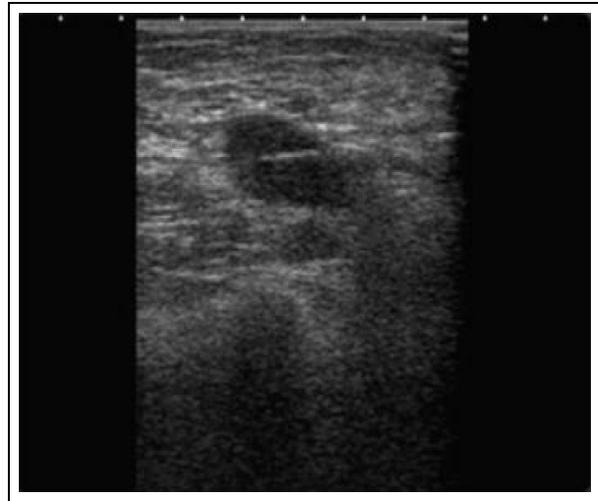


Figura 4. Ecografía axilar.
Ganglio difusamente hipoecoico con obliteración del hilio.

la localización de los mismos para su control ulterior.

Resonancia magnética

Los estudios de RM fueron realizados en instituciones que cuentan con equipos de 1.5-3T y bobinas dedicadas. Se utilizó contraste (gadolinio) en todos los casos y las imágenes fueron evaluadas e informadas por especialistas entrenados en RM de mama. Se evaluó la extensión tumoral, la morfología, el refuerzo poscontraste al minuto, a los 2 minutos y a los 6 minutos. La respuesta radiológica por RM fue comparada, cuando fue posible, con las imágenes preoperatorias.

Se definieron cuatro tipos de respuesta por RM:¹⁸⁻²⁰ a) respuesta completa por RM (cRR), cuando no se logró identificar cáncer ni áreas de realce o cuando se obtuvo realce igual o menor al del tejido vecino (probable respuesta completa); b) respuesta parcial por RM cuando se obtuvo reducción igual o mayor al 30% del tamaño inicial; c) tumor residual por RM cuando se logró identificar lesión remanente mínima o área de realce en el sitio tumoral; d) enfermedad estable cuando no existieron diferencias de reducción tumoral mayores al 30%.

De acuerdo con las recomendaciones, todos los exámenes de RM preoperatorios fueron efectuados dentro de las 2 semanas posteriores al último ciclo de QN y dentro de las 2 semanas previas a la cirugía.

Las variaciones entre las RM pre- y posquimioterapia neoadyuvante se juzgaron en conjunto con el equipo de mastólogos. Se utilizó la medición de la enfermedad residual de acuerdo con los criterios RECIST. En la respuesta fragmentada multifocal o multicéntrica se sumaron los diámetros máximos.

En 23 (68%) de las lesiones tratadas en 22 pacientes, se realizó RM final prequirúrgica.

En nuestro trabajo, los controles intratratamiento por RM no se realizaron en forma rutina-

ria y sólo se utilizaron en casos aislados de respuesta clínica dudosa o negativa. Tampoco se utilizó rutinariamente el mapeo color.

TRATAMIENTO ADYUVANTE

Esquemas de quimioterapia

Se utilizaron esquemas con adriamicina, ciclofosfamida, paclitaxel, docetaxel, carboplatino, en diferentes combinaciones con o sin trastuzumab, dependiendo del resultado de la sobreexpresión del HER-2.

Cirugía

Las pacientes fueron sometidas a cirugía conservadora o mastectomía según la respuesta clínica e imaginológica. Si al examen físico prequirúrgico se constató que el tumor no era palpable, se realizó la marcación prequirúrgica bajo mamografía o ecografía con carbón del clip previamente colocado por imágenes. En el caso de tratarse de cirugía conservadora se realizó también la ampliación de los cuatro márgenes. Las pacientes con axilas clínicamente positivas al inicio o aquellas que fueron estudiadas por punción con resultado positivo, fueron sometidas a biopsia de ganglio centinela y linfadenectomía axilar, independientemente del resultado del mismo, o a linfadenectomía axilar sin realizar la técnica del ganglio centinela.²¹ Aquellas pacientes con axila clínicamente negativa o con estudio por punción negativo de la axila, fueron sometidas a biopsia de ganglio centinela con o sin linfadenectomía axilar (2 pacientes con ganglio centinela negativo se rehusaron a realizar linfadenectomía axilar). En el caso que los márgenes o alguna de las ampliaciones resultaron positivos en el estudio anatomopatológico diferido de las piezas de cirugías conservadoras, se procedió a realizar la mastectomía en un segundo acto quirúrgico. En ningún caso se realizó la reconstrucción en forma inmediata.

Anatomía patológica

Todas las pacientes fueron sometidas a biopsia por imágenes con confirmación histológica, obteniéndose además receptores hormonales y sobreexpresión de HER-2 antes de comenzar el tratamiento neoadyuvante.

Luego de la cirugía, se fijaron las piezas quirúrgicas en formol al 10%, previa tinción de los márgenes con tinta china. Se evaluó el tamaño del tumor residual o el lecho tumoral en el caso de respuesta patológica completa. También se evaluaron las cuatro ampliaciones en los casos de cirugías conservadoras. El ganglio centinela se estudió por congelación y en forma diferida. Los receptores hormonales, la sobreexpresión de HER-2 y el porcentaje del Ki-67 fueron obtenidos en la pieza quirúrgica en los casos en los que la respuesta no fue completa.²²

RESULTADOS

Entre septiembre de 2002 y enero de 2013, fueron evaluadas 32 pacientes en este estudio y sometidas a QN, en el Instituto Alexander Fleming. Se identificó bilateralidad en 2 pacientes (6,25%) por lo que se analizaron 34 respuestas a QN.

En 16/34 (47,06%) lesiones, el estadio axilar clínico fue N0, en 17 casos (50,00%) fue N1 y en 1 paciente N2 (2,94%).

Se realizó punción biopsia por imágenes de todas las lesiones iniciales mamarias pretratamiento. Según el tipo histológico se clasificaron en: lobulillares 7 lesiones (20,58%), ductales 24 lesiones (70,58%) y ductolobulillares 3 lesiones (8,82%).

Según los receptores se registraron: RE y P+ 19 lesiones (55,9%), RE y P-/HER-2 7 lesiones (23,8%), RE y P-/HER-2+ 3 lesiones (10,2%) y TN 5 lesiones (14,7%).

Con relación al estadio clínico pretratamiento se clasificaron en E IIa 2 pacientes (6,25%),

E IIb 16 pacientes (50,00%) y E IIIa 14 pacientes (43,75%).

Todas las pacientes fueron evaluadas y operadas por un equipo formado por tres mastólogos del Instituto. El seguimiento promedio fue de 30,8 meses (rango 4 a 91 meses).

Luego del tratamiento de quimioterapia se obtuvo respuesta patológica parcial en 18/34 lesiones (52,94%), completa en 11/34 lesiones (32,35%) y sin respuesta en 5/34 lesiones (14,71%).

Ecografía axilar

En nuestra casuística se evaluaron 29 axilas con ecografía.

En 11 exámenes no se encontraron signos ecográficos y/o clínicos suficientes para solicitar biopsia, por lo que no se efectuó ningún procedimiento. De estos exámenes, 7 casos resultaron verdaderos negativos y 4 casos resultaron falsos negativos. De estos últimos, el examen AP diferido demostró 3 axilas con macrometástasis y 1 axila con micrometástasis.

Seis pacientes presentaron axila clínicamente positiva con varios signos ecográficos de compromiso axilar, por lo cual se consideraron positivas sin necesidad de punción. Todas ellas se presentaron positivas en el examen AP diferido.

En 12 casos los hallazgos ecográficos y/o clínicos fueron lo suficientemente sospechosos como para efectuar biopsia confirmatoria. Las mismas fueron efectuadas con aguja fina 21 gauge y/o gruesa 14, 16 o 18 gauge con pistola automática o semiautomática, dependiendo de la accesibilidad, cercanía a los vasos axilares y el tamaño del ganglio (Figura 5).

La biopsia demostró diagnóstico positivo para compromiso ganglionar en 8 de los 12 casos. En 3 de ellos con diagnóstico negativo, la anatomía patológica diferida demostró ser positiva, correspondientes a falsos negativos de biopsia (2 pacientes con ganglios con fibrosis y 1 paciente con 4 ganglios positivos).

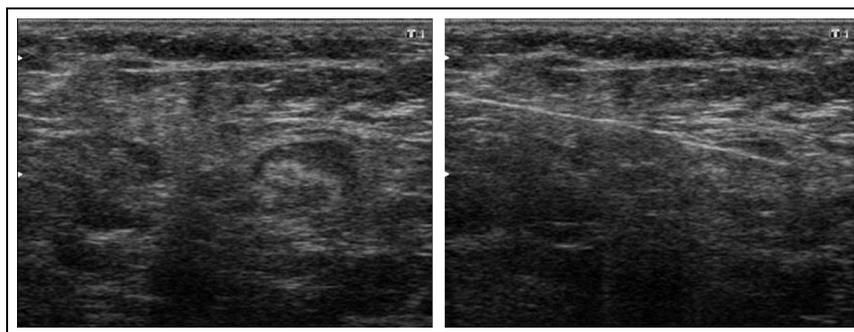


Figura 5. Punción histológica con aguja semiautomática de engrosamiento cortical del hilio.

Mediante la biopsia se confirmó compromiso ganglionar en el 66,7% de los casos.

Por su parte, la evaluación ecográfica mostró una sensibilidad para la detección de enfermedad axilar en este grupo de pacientes de 76,0%, especificidad de 87,5%, con valores de predicción positivo de 94,1% y negativo de 58,3% (Tabla III).

Resonancia magnética

La RM prequirúrgica logró una correcta estimación de la respuesta al tratamiento de QN en 13/23 (56,5%). Dos de estas pacientes presentaron respuesta patológica completa con tumor in situ residual, observándose captación residual similar al tejido vecino sin efecto de masa, interpretándose como respuesta completa por RM, coincidente con el hallazgo de la anatomía patológica. Por su parte, la estimación de la respuesta valorada clínicamente mediante palpación y fotografía seriada con marcación cutá-

nea, presentó correlación con la AP en 12/23 (52,17%) (Figuras 6 y 7).

Cuando se revisaron y combinaron en forma interdisciplinaria los hallazgos conjuntos de la evaluación clínica y radiológica por RM y el resto de exámenes por imágenes, se obtuvo correlación con la anatomía patológica en el 78,26%.

La sobreestimación de la respuesta a la QN se estableció en 8,7% (2 lesiones).

La subestimación de la respuesta a la QN fue del 34,8%. En ningún caso la RM prequirúrgica subestimó las lesiones de manera de conducir a una mastectomía innecesaria (en más).

Se analizó la capacidad de la RM para evaluar la respuesta a la QN en los subtipos de cáncer de mama triple negativo (TN), HER-2 positivo y receptores hormonales (RH) positivo/HER-2 negativo. La correlación en TN fue del 75,00%, en HER-2 fue del 42,85% y en RH+ 58,33%.

Colocación de clip

Se colocaron 19 clips de marcación tumoral previos en aquellas lesiones donde se tenía como posibilidad la cirugía conservadora (Figura 8).

Los clips lograron establecer con precisión el lecho tumoral en el 100% de las pacientes sin que se observe migración de los mismos. Además contribuyeron a valorar la respuesta tera-

Evaluación ecográfica axilar	Porcentaje
Sensibilidad	76,00%
Especificidad	87,50%
VPP	94,10%
VPN	58,33%

Tabla III. Evaluación ecográfica axilar. Sensibilidad para la detección de enfermedad axilar, especificidad, valores de predicción positivos y negativos.

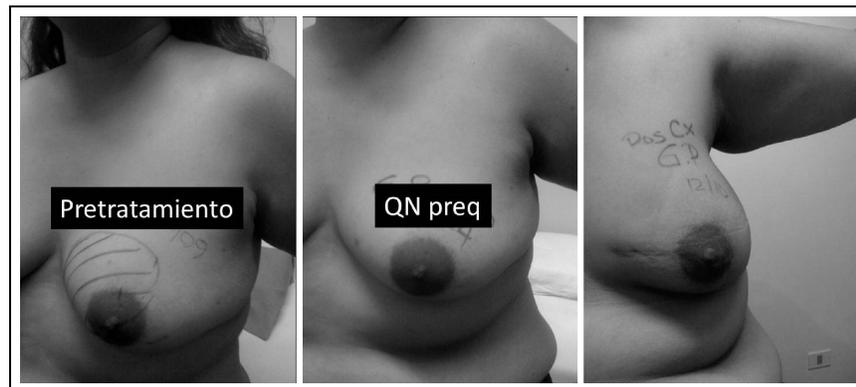


Figura 6. Imágenes de la lesión tumoral marcada con lápiz demográfico para evaluar las modificaciones clínicas intratratamiento. Imágenes pretratamiento QN, prequirúrgico y posquirúrgico.

péutica por mamografía y ecografía. Por último, permitió efectuar la marcación radioquirúrgica en aquellas lesiones no palpables luego de la respuesta a la QN.

Mamografía

En 7/34 (20,58%) de las lesiones, los cán-

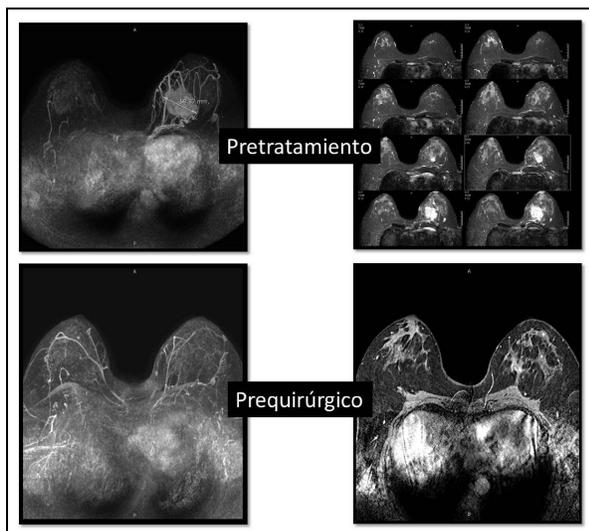


Figura 7. RM pretratamiento con una voluminosa masa de 60 mm en secuencias MIP y con contraste, y en la RM prequirúrgica las mismas secuencias con desaparición de la lesión sin áreas de realce (respuesta completa).

ceres mamarios se presentaron con microcalcificaciones asociadas a masas o densidades en la mamografía y esto fue útil en la evaluación de la extensión tumoral pretratamiento. En las mamas densas la ecografía y la RM fueron más sensibles que la mamografía para la detección de carcinoma invasivo. La combinación de todos los métodos junto con la clínica, como anteriormente se manifestó, aumentaron la sensibilidad más allá de cualquier test aislado.

Además, la mamografía demostró utilidad para ubicación del clip y valoración de la respuesta tumoral. Finalmente, tanto en las pacientes donde se efectuó tratamiento radioquirúrgico (con marcación de clip) como en las que se colocó clip sin marcación prequirúrgica, se efectuaron mamografías de la pieza operatoria para verificar la presencia de los clips (Figura 9).

DISCUSIÓN

Existen controversias en el manejo axilar del cáncer de mama, en cuanto a la evaluación clínica. Se reconoce que la evidencia de metástasis axilares, afecta tanto la terapéutica como el estadio y el pronóstico. Según el trabajo de Hiroyuki Abe y cols., la ecografía axilar, con o sin biopsia, facilita la decisión quirúrgica así como la necesidad de quimioterapia y/o radioterapia.²³

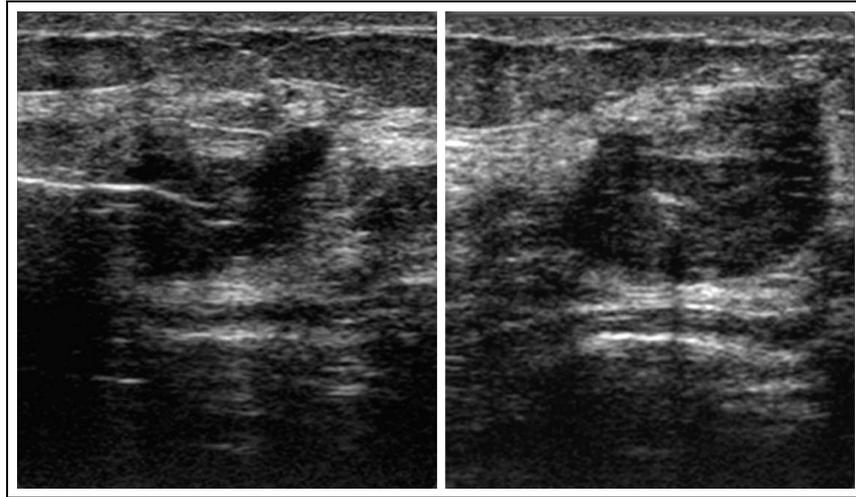


Figura 8. Colocación de clip bajo ecografía y la posición final del mismo en el centro del tumor.

Según las Guidelines for Breast Cancer Screening,²⁴ de existir uno o más ganglios linfáticos axilares anormales en un examen ecográfico, es recomendable la biopsia para definir compromiso ganglionar. El diagnóstico positivo evitará la realización de la biopsia del ganglio centinela. Esto que debiera efectuarse de rutina ante la sospecha por imágenes de cáncer de ma-

ma, y que aún mantiene cierta controversia en tumores pequeños, es fundamental en aquellas pacientes que presentan tumores de más de 3 cm y/o que se realizarán neoadyuvancia. Según Colleen H. Neal y cols.,²⁵ la ecografía axilar preoperatoria permite excluir compromiso axilar N2 y N3 en el 96% de los casos. Los falsos negativos para N2 y N3 fueron significativamente mayores en los carcinomas lobulillares, lo cual sugiere que la ecografía axilar no debe ser utilizada para excluir en forma segura los estadios axilares N2 y N3 en estas pacientes.

Según Jacopo Nori y cols., la sensibilidad y especificidad para la evaluación de compromiso axilar por ecografía fue del 63,2% y 88,7%, respectivamente. El criterio con mayor correlación de ganglios comprometidos fue la ausencia del hilio graso con un valor de predicción positivo de 93,1%. La sensibilidad y especificidad de la biopsia core fue de 69,1% y 100% respectivamente.¹⁷ En nuestra casuística, la evaluación ecográfica mostró una sensibilidad para la detección de enfermedad axilar de 76,0% y especificidad de 87,5%.

La RM es una herramienta que aporta información al grupo interdisciplinario para una planificación quirúrgica adecuada, permitiendo dis-



Figura 9. Posición de clip en mamografía prequirúrgica en paciente con cáncer bilateral de mama.

Grupo	N° lesiones	Respuesta clínica	Respuesta por RM	Multimodalidad
Rosen 2003	21	65%	75,0%	
Yeh 2004	41	19%	71,0%	
Londero 2004	15		70,0%	
Fleming 2013	23	52%	56,5%	78,26%

Tabla IV. Comparación de casuística del Instituto Alexander Fleming con estudios similares previos de Rosen 2003, Yeh 2004 y Londero 2004. Evaluación en forma conjunta interdisciplinaria, imágenes y clínica.

tinguir masa unifocal de multifocal, multicéntrica o bilateral y repuesta concéntrica o dendrítica fragmentada luego de la QN.

Su papel se basa en su capacidad de mostrar el alcance real del tumor después de la QN.

En las recomendaciones de la European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA) ²⁶ se estimó que la evaluación de la enfermedad residual se obtuvo correctamente en el 71% de las pacientes, con una subestimación en un 23% y sobreestimación en 6%. La subestimación de la enfermedad residual fue mayor en lesiones no masa y en reducciones tipo fragmentada que en las lesiones de tipo masa.

La Dra. Christiane K. Kuhl refiere que ante una respuesta completa por RM existe la posibilidad de encontrar tumor residual en el 30% de las pacientes, ²⁷ la Dra. Anne Tardivon encontró una subestimación en su revisión de 20%. ²⁸ En nuestra población la subestimación de la respuesta a la QN en RM fue del 34,8%, aunque no conllevó a mastectomía innecesaria en ninguna paciente.

Cuando comparamos nuestra casuística con estudios similares previos de Rosen 2003, Yeh 2004 y Londero 2004, se observa que en cuanto a la respuesta clínica obtuvimos una correlación de 52% comparable al trabajo de Rosen, alcanzando nuestra correlación en RM el 56,5%. Cuando evaluamos nuestros test en forma conjunta interdisciplinaria, imágenes y clínica, nuestra correlación aumentó al 78,26% (Tabla IV). ²⁹⁻³¹

La precisión de la RM en la predicción de la remisión completa patológica fue evaluada por el Dr. Rosen y cols. Y en un metaanálisis de

Ying Yuan Xiao y cols., ^{32,33} concluyeron que la RM tiene una alta especificidad 0,91 (rango 0,89-0,92) y relativamente menor sensibilidad 0,63 (rango 0,56-0,70) para predecir la remisión completa patológica.

Las técnicas de difusión (DW RM) en el trabajo reportado por Sang Hee Park y cols., ³⁴ tuvieron al menos tanta exactitud como la RM con contraste para el seguimiento de la QN. Los ADC previos a la quimioterapia no fueron útiles para predecir respuesta a la quimioterapia. La utilización de DW RM, al no necesitar de la inyección de contraste endovenoso, puede ser ventajoso en mujeres con insuficiencia renal. ¹⁰ Además, la incorporación de imágenes funcionales y la combinación con las técnicas ya utilizadas, aporta una nueva visión más cercana a la biología de las lesiones.

En nuestra casuística no se utilizaron estas nuevas herramientas de la RM, salvo en casos aislados. La incorporación de DW RM, según el trabajo de R. Woodhams, ¹⁹ probablemente mejore la sensibilidad y especificidad de la RM en la evaluación de la respuesta a la QN. ¹⁵ También la incorporación de PET-CT o RM ²⁸ como elementos de evaluación de respuesta, puedan contribuir a mejorar la detección de pacientes respondedoras como no respondedoras en las etapas iniciales del tratamiento.

En cuanto a los controles intratratamiento, la reducción por RM del tamaño tumoral puede verse luego del tercer ciclo, aunque en general es más cuantificable en equipos con mapeo color y alta resolución temporal. ^{35,36} Una reducción de la captación de contraste se puede esperar con las técnicas de mapeo color luego del pri-

mer ciclo de quimioterapia.³⁶

Las conclusiones de los trabajos de Claudette E. Loo y cols.³⁷ y de Jeon-Hor Chen y cols.,³⁸ fueron que la RM permite monitorear eficazmente la respuesta en TN y en HER-2+ (tumores más agresivos) y menos eficazmente en el cáncer de mama RE+ / HER-2-.

En nuestro trabajo, la capacidad de la RM para evaluar la respuesta a la QN en los subtipos de cáncer de mama triple negativo (TN), HER-2+ y receptores hormonales positivos / HER-2 negativo, encontramos una correlación alta en TN del 75,00% similar a la literatura, disminuyendo en HER-2 donde la correlación fue del 42,85% y en RH+ 58,33%.

El trabajo multicéntrico prospectivo reciente del Dr. Hylton y cols. ACRIN 6657/I-SPY TRIAL, logró incluir 216 pacientes con una edad promedio de 49 años, observándose que la RM es una fuerte predicción de la respuesta completa a la QN con la utilización de medición de volumen, especialmente cuando se evalúa en la respuesta temprana.³⁹ En nuestro trabajo la medición fue efectuada en los dos diámetros mayores y en el examen preoperatorio.

En cuanto a la mamografía, al igual que en la bibliografía, la misma demostró ser útil en la evaluación de la extensión tumoral pretratamiento en las pacientes que poseían microcalcificaciones. En las mamas densas la ecografía y la RM fueron más sensibles que la mamografía para la detección de carcinoma invasivo. Además los trabajos de la Dra. W. Berg y Londero, Yeh,^{30,31,40} proponen la combinación de todos los métodos junto con la clínica, para aumentar la sensibilidad más allá de cualquier test aislado.

CONCLUSIÓN

El diagnóstico por imágenes es una herramienta fundamental en el abordaje multidisciplinario del tratamiento con QN en cáncer de mama, que tiene por objeto mejorar la tasa de cirugías conservadoras, lograr el adecuado ma-

nejo de la axila y evaluar la respuesta y optimización de la quimioterapia neoadyuvante. Permite establecer el diagnóstico histológico mediante biopsias por imágenes y, en virtud de ello, evaluar los factores de pronóstico, valorar la extensión, multicentricidad, multifocalidad, bilateralidad; establecer el estado de la axila y, en casos de duda, realizar la biopsia, monitorear la respuesta terapéutica al tratamiento de quimioterapia y marcar adecuadamente el sitio original de la lesión. Todo ello, en conjunto con el abordaje de un equipo interdisciplinario que evalúa todas las variables involucradas, permite definir el mejor planeamiento quirúrgico-terapéutico.

En nuestra experiencia, la utilidad de los diferentes métodos de diagnóstico por imágenes en el tratamiento de quimioterapia neoadyuvante, demostró a la ecografía como una herramienta adecuada para la biopsia y marcación de las lesiones pretratamiento, como *second look* de RM pretratamiento en caso de duda, útil para colaborar en el establecimiento del estado de la axila y como herramienta de monitoreo.

La mamografía evidenció utilidad pretratamiento en los tumores asociados a microcalcificaciones para definir la real extensión tumoral, como seguimiento de la QN en el control de la colocación de clips y en el tratamiento radioquirúrgico en las lesiones prequirúrgicas no palpables.

En cuanto a la respuesta radiológica con relación a la anatomía patológica y la clínica, la RM acreditó ser un método adecuado en la evaluación prequirúrgica de la respuesta al tratamiento.

La combinación de todos los métodos junto con la clínica, aumentaron la sensibilidad más allá de cualquier test aislado. Será necesario un mayor número de pacientes en trabajos prospectivos, utilizando las actuales herramientas adicionales de la RM, como la DW, el mapeo color, una mayor resolución espacial y temporal, así como un mejor aprovechamiento de las tec-

nologías de diagnóstico actualmente disponibles, en base a la experiencia actual acumulada y siempre en el contexto de evaluación multidisciplinaria; para lograr un beneficio adicional en la valoración de la QN en el contexto de decisiones terapéuticas cada vez más personalizadas y complejas.

REFERENCIAS

- Mamounas EP. NSABP Breast Cancer Clinical Trials: recent results and future directions. *Clin Med Res* 2003; 1(4): 309-2.
- Mieog JS, van der Hage JA, van de Velde CJ. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (2): CD005002.
- Ragaz J, Baird R, Rebbeck P, Goldie A, Coldman A, Spinelli J. Preoperative adjuvant chemotherapy (neoadjuvant) for carcinoma of the breast: rationale and safety report. *Recent Results Cancer Res* 1985; 98: 99-105.
- Ragaz J, Baird R, Rebbeck P, Goldie J, Coldman A, Spinelli J. Neoadjuvant (preoperative) chemotherapy for breast cancer. *Cancer* 1985; 56(4): 719-24.
- Hulvat MC, Hansen NM, Jeruss JS, MD. Multidisciplinary care for patients with breast cancer. *Surg Clin North Am* 2009; 89(1): 133-76.
- Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(3): 188-94.
- Newman LA, Mamounas EP. Review of breast cancer clinical trials conducted by the National Surgical Adjuvant Breast Project. *Surg Clin N Am* 2007; 87: 279-305.
- Mamounas EP. Tailoring loco-regional therapy with neoadjuvant chemotherapy: another step in the right direction. *Ann Surg Oncol* 2004; 11(10): 888-91.
- Reimer T, et al. How important is the axillary nodal status for adjuvant treatment decisions at a breast cancer multidisciplinary tumor board?. A survival analysis. *Ann Surg Oncol* 2008; 15(2): 472-477.
- Padhani AR, Miles KA. Multiparametric imaging of tumor response to therapy. *Radiology* 2010; 256(2): 348-364.
- Fan F. Evaluation and reporting of breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *The Open Pathology Journal* 2009; 3: 58-63.
- Andreu FJ. Neoadyuvancia en cáncer de mama. Marcadores predictivos y pronóstico. XXXI Reunión Anual SEAP-DEAIP Madrid, 7-8 de febrero de 2008.
- Lee MC, MD, Joh JE, Chau A. Axillary staging prior to neoadjuvant chemotherapy: the roles of sentinel lymph node biopsy and axillary ultrasonography. *Cancer Control* 2012; 19(4): 277-285.
- Garcia-Ortega MJ, Alvarez Benito M, Fuentes Vahamonde E, Rioja Torres P, Benitez Velasco A, Martínez Paredes M. Pretreatment axillary ultrasonography and core biopsy in patients with suspected breast cancer: diagnostic accuracy and impact on management. *Eur J Radiol* 2011; 79(1):64-72.
- Koelliker SL, Chung MA, Mainiero MB, Steinhoff MM, Cady B. Axillary Lymph nodes: US-guided Fine-needle aspiration for initial staging of breast cancer —correlation with primary tumor size. *Radiology* 2008; 246(1): 81-9.
- Bedi DG, Krishnamurthy R, Krishnamurthy S, Edeiken BS, Le-Petross H, Fomage BD, Bassett RL Jr, Hunt KK. Cortical Morphologic features of axillary lymph nodes as a predictor of metastasis in breast cancer: in vitro sonographic study. *AJR* 2008; 191: 646-652.
- Nori J, Vanzi E, Bazzocchi M, Bufalini FN, Distante V, Branconi F, Susini T. Role of axillary ultrasound examination in the selection of breast cancer patients for sentinel node biopsy. *Am J Surg* 2007; 193(1): 16-20.
- Park SH, Moon WK, Cho N, Chang JM, Im SA, Park IA, Kang KW, Han W, Noh DY. Comparison of diffusion-weighted MR imaging and FDG PET/CT to predict pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *Eur Radiol* 2012; 22: 18-25.
- Woodhams R, Kakita S, Hata H, Iwabuchi K, Kuramami M, Gautam S, Hatabu H, Kan S, Mountford C. Identification of residual breast carcinoma following neoadjuvant chemotherapy: diffusion-weighted imaging —Comparison with contrast-enhanced MR imaging and pathologic findings. *Radiology* 2010; 254(2): 357-66.
- Hylton NM, Blume JD, Bernreuter WK, Pisano ED, Rosen MA, Morris EA, Weatherall PT, Lehman CD, Newstead GM, Polin S, Marques HS, Esserman LJ, Schnall MD. Locally advanced breast cancer: MR Imaging for prediction of response to neoadjuvant chemotherapy —results from ACRIN 6657/I-SPY trial. *Radiology* 2012; 263(3): 663-72.
- Tausch C, Steger GG, Haid A, Jakesz R, Fridrik MA, Reitsamer R, Postlberger S, Lang A, Gnant M, Greil R. Sentinel node biopsy after primary chemotherapy in breast cancer: a note of caution from results of ABCSG-14. *Breast J* 2011; 17(3): 230-238.
- Mittendorf EA, Jeruss JS, Tucker SL, Kolli A, Newman LA, Gonzalez-Angulo AM, Buchholz TA, Sahin AA, Cormier JN, Buzdar AU, Hortobagyi GN, Hunt KK. Validation of a novel staging system for disease-specific

- ic survival in patients with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2011; 29(15): 1956-62.
23. Abe H, Schmidt RA, Kulkarni K, Sennett CA, Mueller JS, Newstead GM. Axillary lymph nodes suspicious for breast cancer metastasis: sampling with US guided 14-gauge core-needle biopsy —clinical experience in 100 patients. *Radiology* 2009; 250(1): 41-49.
 24. Clinical Guidelines for Breast Cancer Screening Assessment Third edition NHSBSP Publication No 49 June 2010 © NHS Cancer Screening Programmers 2010.
 25. Neal CH, Daly CP, Nees AV, Helvie MA. Can Pre-operative Axillary US help exclude N2 and N3 metastatic breast cancer? *Radiology* 2010; 257(2): 335-41.
 26. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, Decker T, Federico M, Gilbert FJ, Helbich T, Heywang-Köbrunner SH, Kaiser WA, Kerin MJ, Mansel RE, Marotti L, Martinich L, Mauriac L, Meijers-Heijboer H, Orecchia R, Panizza P, Ponti A, Purushotham AD, Regitnig P, Del Turco MR, Thibault F, Wilson R. Magnetic resonance imaging of the breast: Recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer* 2010; 46: 1296-1316.
 27. Kuhl CK. Current status of breast MR imaging Part 2. Clinical applications. *Radiology* 2007; 244(3): 672-91.
 28. Tardivon A. Resonancia magnética de mama. Técnica e indicaciones actuales. *RAR* 2007; 71(3).
 29. Rosen EL, Blackwell KL, Baker JA, Soo MS, Bentley RC, Yu D, Samulski TV, Dewhirst MW. Accuracy of MRI in the detection of residual breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *AJR* 2003; 181(5): 1275-82.
 30. Yeh E, Slanetz P, Kopans D, et al. Prospective comparison of mammography, sonography and MRI in patients undergoing neoadjuvant chemo-therapy for palpable breastcancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2005; 184: 868-877.
 31. Londero V, Bazzocchi M, Del Frate C, et al. Locally advanced breast cancer: comparison of mammography, sonography and MR Imaging in evaluation of residual disease in women receiving neoadjuvant chemotherapy. *Eur Radiol* 2004; 14: 1371-1379.
 32. Yuan Y, Chen XS, Liu SY, Shen KW. Accuracy of MRI in prediction of pathologic complete remission in breast cancer after preoperative therapy: a meta-analysis. *AJR* 2010; 195: 260-268.
 33. Rosen EL, Blackwell KL, Baker JA, Soo MS, Bentley RC, Yu D, Samulski TV, Dewhirst MW. Accuracy of MRI in the detection of residual breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *AJR* 2003; 181(5): 1275-82.
 34. Park SH, Moon WK, Cho N, Song IC, Chang JM, Park IA, Han W, Noh DY. Diffusion-weighted MR imaging: pretreatment prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *Radiology* 2010; 257(1): 56-63.
 35. Wasser K, Klein SK, et al. Evaluation of neoadjuvant chemotherapeutic response of breast cancer using dynamic MRI with high temporal resolution. *Eur Radiol* 2003; 13: 80-87.
 36. Tateishi U, Miyake M, Nagaoka T, Terauchi T, Kubota K, Kinoshita T, Daisaki H, Macapinlac HA. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: prediction of pathologic response with PET/CT and dynamic contrast-enhanced MR imaging —prospective assessment. *Radiology* 2012; 263(1): 53-63.
 37. Loo CE, Straver ME, Rodenhuis S, Muller SH, Weseling J, Vrancken Peeters V, Gilhuijs KG. Magnetic resonance imaging response monitoring of breast cancer during neoadjuvant chemotherapy: relevance of breast cancer subtype. *J Clin Oncol* 2011; 29(6): 660-6.
 38. Chen JH, Bahri S, Mehta RS, Kuzucan A, Yu HJ, Carpenter PM, Feig SA, Lin M, Hsiang DJ, Lane KT, Butler JA, Nalcioglu O, Su MY. Breast cancer: evaluation of response to neoadjuvant chemotherapy with 3.0-T MR imaging. *Radiology* 2011; 261(3): 735-43.
 39. Hylton NM, Blume JD, Bernreuter WK, Pisano ED, Rosen MA, Morris EA, Weatherall PT, Lehman CD, Newstead GM, Polin S, Marques HS, Esserman LJ, Schnall MD. Locally advanced breast cancer: MR imaging for prediction of response to neoadjuvant chemotherapy —results from ACRIN 6657/I-SPY TRIAL. *Radiology* 2012; 263(3): 663-72.
 40. Berg WA, Gutierrez L, NessAiver MS, Carter B, Bhargavan M, Lewis RS, Ioffe OB. Diagnostic Accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. *Radiology* 2004; 233: 830-849.

DEBATE

Dr. Allemand: Lo que me llama la atención es que evidentemente, deben recibir un grupo de pacientes muy seleccionado, porque en casi 4.000 cánceres tener menos de 40 pacientes con tratamiento quimioterápico neoadyuvante, llama la atención, pero es el número que tienen.

Dr. Mysler: En los últimos 2 o 3 años, es cuando empiezan a haber muchas más pacientes, pero nuestra población de tumores, como lo

expresamos, T1 in situ y T1 es del 75% de nuestras pacientes; esa es nuestra población.

Dr. Allemand: Tal vez ahora con los nuevos criterios del uso de la quimioterapia neoadyuvante este número crezca, porque hoy muchos de los criterios que mencionó, si bien siguen siendo ciertos, hay muchos protocolos nuevos, que aun con lesiones más pequeñas van a entrar a quimioterapia neoadyuvante o terapia sistémica primaria. Muy prolijo el trabajo, muy bueno.

Dr. Dávalos Michel: En base a la respuesta total o que pudieron hacer cirugías conservadoras, le quería preguntar qué porcentaje de estas cirugías conservadoras después las tuvieron que transformar en mastectomías.

Dr. Mysler: No está incluido dentro de este trabajo, no sé si mis compañeros pueden darme una idea de cuántas pasaron a mastectomías, pero creo que fueron muy pocas. No sabría decirle doctor exactamente, pero no es el objetivo del trabajo.