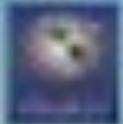




***EL BLANCO Y NEGRO DE LA
RESPUESTA RADIOLÓGICA
COMPLETA TRAS TERAPIA
NEOADYUVANTE EN EL CÁNCER
DE MAMA CON
MICROCALCIFICACIONES***

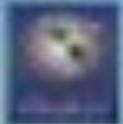
M^a Ángeles Jiménez López¹, M^a Ester López Rodríguez², Guadalupe Ugena Díaz³, Irene Cedrun Sitges⁴, Jose María Lara Torres⁵, Elias Eduardo Salazar Portal⁶, Bárbara Raposo Pulifo⁷, Santos Enrech Francés⁸

¹⁻⁸ Hospital Universitario de Getafe, Madrid.



1. Objetivos

- **Correlacionar la respuesta radiológica completa (RCr) al tratamiento neoadyuvante (NA) evaluada mediante RM en pacientes con cáncer de mama y microcalcificaciones en la mamografía (Mx), con la respuesta anatomopatológica en la pieza quirúrgica post-NA.**
- **Ver si las microcalcificaciones presentes post-NA están asociadas a restos tumorales o fibrosis, y evaluarlo según el tipo de tumor y NA recibida.**

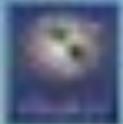


2. Material y Métodos

- **Estudio observacional, descriptivo y transversal.**

Muestra

- Todas las pacientes con cáncer de mama y microcalcificaciones que recibieron NA y presentaron RCr en RM post –NA con persistencia de microcalcificaciones en Mx post – NA en nuestro centro, en el periodo del 1 de enero 2019 al 31 de diciembre 2021.



VARIABLES

- Edad
- Año de finalización de NA
- Tamaño tumoral (mm)
- Histología
- Adenopatias
- Inmunohistoquímica (IHQ)
- Microcalcificaciones pre y post-NA
- Respuesta radiológica post-NA:
 - **Respuesta completa radiológica (RCr):** cuando el área de lesión original no muestra realce tras NA.
 - **Respuesta parcial radiológica (RPr) mayor / menor:** reducción del tamaño tumoral $>50\%$ / $<50\%$.
- **Respuesta anatomopatológica post-NA (pieza quirúrgica):** Escala de Miller y Payne (*Figura 1*)
- **Tipo de cirugía:** Tumorectomía vs mastectomía



Clasificación miller y payne: respuesta patológica local

	G1	Sin cambios en celularidad tumoral invasiva
	G2	Reducción < 30%
	G3	Reducción entre 30% - 90%
	G4	Reducción > 90%
	G5	Ausencia de células tumorales infiltrantes

Rev Senol Patol Mamar. 2015;28:181-7

**Fig.1: Clasificación de Miller y Payne: Respuesta patológica local.
(1)**



CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Ca mama con cumplimiento de NA
- RCr post-NA
- Presencia de microcalcificaciones en Mx al diagnóstico
- Persistencia de microcalcificaciones post-NA
- Periodo del 1 de enero del 2019 al 31 de diciembre del 2021

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Incumplimiento de NA
- Respuesta Parcial Radiológica post-NA (RPp)
- Ausencia de microcalcificaciones en Mx al diagnóstico y post-NA.



Tratamiento Neoadyuvante (NA) o Terapia Primaria Sistémica (TPS) (2)

- Se utiliza para el tratamiento de **cáncer de mama localmente avanzado (CMLA)** que incluye los **estadios IIB a IIIC**, y consiste en quimioterapia y/o hormonoterapia.
- Su **objetivo** principal es lograr una **respuesta anatomopatológica completa (RCp)**
- Permite:
 1. Evaluación de la **respuesta in vivo** -> permite tratamientos individualizados: mejora del pronóstico.
 - 2. Reducción del tamaño tumoral prequirúrgico**
-> aumento de cirugías conservadoras sin cambios en la supervivencia libre de enfermedad y global, mejorando la calidad de vida.

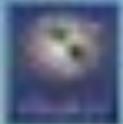


RM mama dinámica con contraste y funcional (1)

- **Técnica** de imagen de **elección** para la **valoración** de la respuesta del cáncer de mama tratado **con NA**.
- Excelente correlación radiopatológica.
- Se realiza antes y después del NA.

LIMITACIONES RM MAMA: DISCORDANCIA ANATOMOPATOLÓGICA

- **FALSOS NEGATIVOS:** focos de carcinoma infiltrante < 5 mm, tumores lobulillares, de estirpe no usual como los mucinosos y el subtipo luminal.
- **FALSOS POSITIVOS:** focos o áreas de realce por carcinoma in situ o cambios fibrosos pos-NA.



3. Resultados

- De las 42 pacientes con Ca de mama que recibieron NA durante el periodo del 1 de enero del 2019 al 31 de diciembre del 2021 en nuestro centro, presentaron RCr 18 (43%) y RPr 24 (57%).
- De las **18 RCr** sólo presentaron microcalcificaciones y cumplieron **criterios de inclusión 5 (23%)**, de los cuales el **100%** eran **carcinomas ductales infiltrantes (CDI)**.
- La **edad media** de de las pacientes que cumplieron criterios de inclusión fue de **63 años**, (rango intercuartílico, 47- 75 años)
- El **tamaño tumoral medio** de las pacientes que cumplieron criterios de inclusión fue de 74 mm(rango intercuartílico, 35– 150 mm)



3. Resultados

- De las 5 pacientes que cumplieron criterios de inclusión:

❖ Presentaron **respuesta anatomopatológica completa (RCp) Miller y Payne 5/5** (ausencia de células infiltrantes) 4 pacientes (**80%**), de las que el **100% fueron HER 2 +** (receptores del factor de crecimiento epidérmico tipo 2 positivos).

❖ Sólo 1 paciente (**20%**) presentó **respuesta anatomopatológica parcial (RPp) Miller y Payne 3/5** (reducción de células tumorales infiltrantes entre 30 y 90%) siendo patrón inmunohistológico **Luminal B**

- Presentaron ganglios axilares el 60% de las pacientes.

3. Resultados

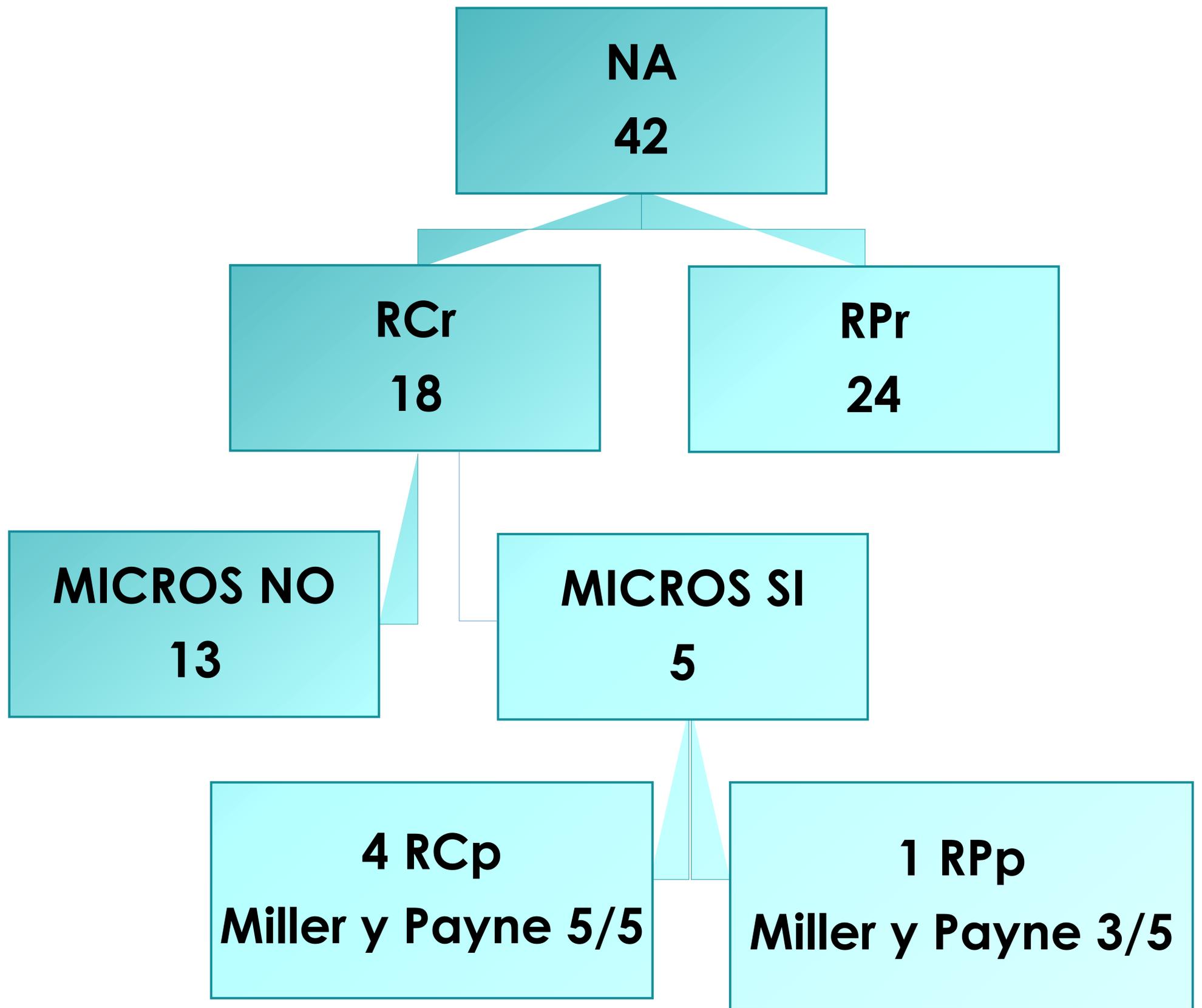


Fig. 2: Resumen de resultados

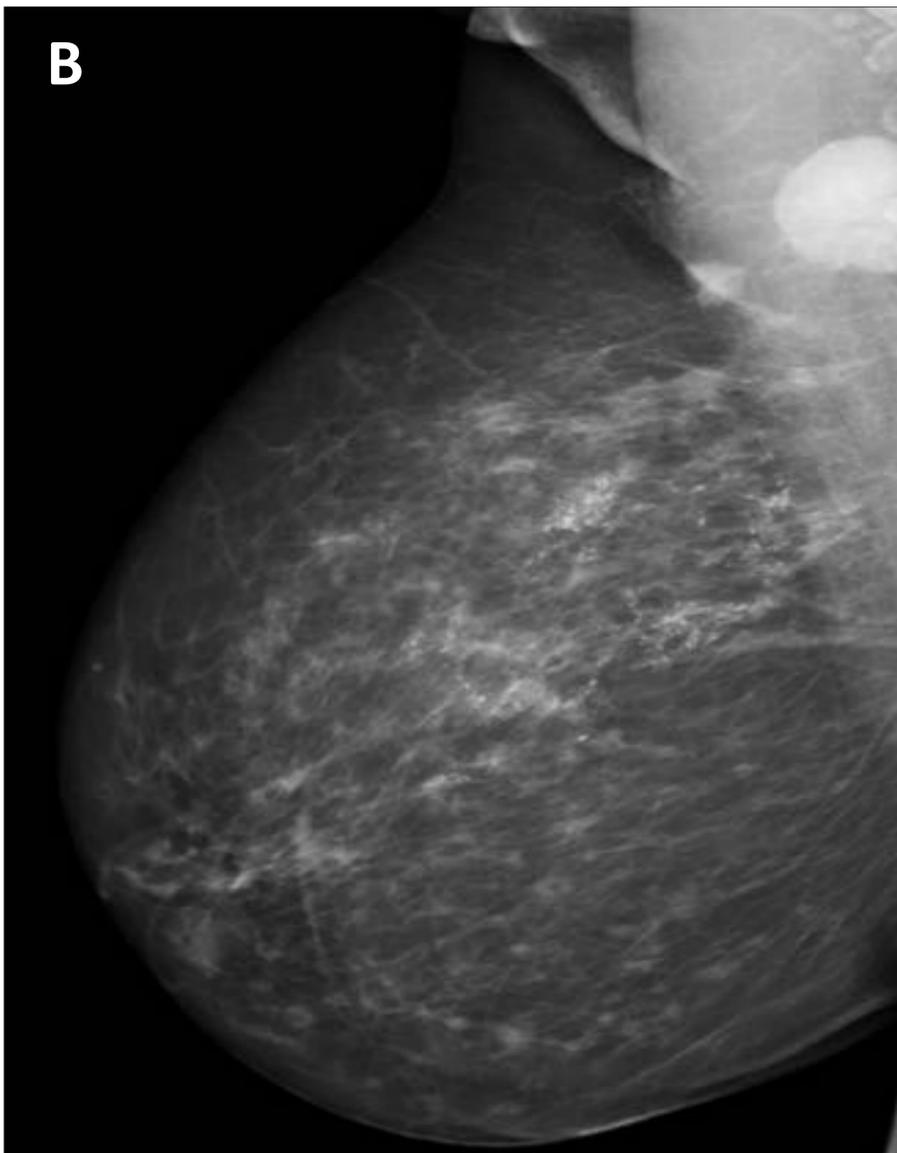
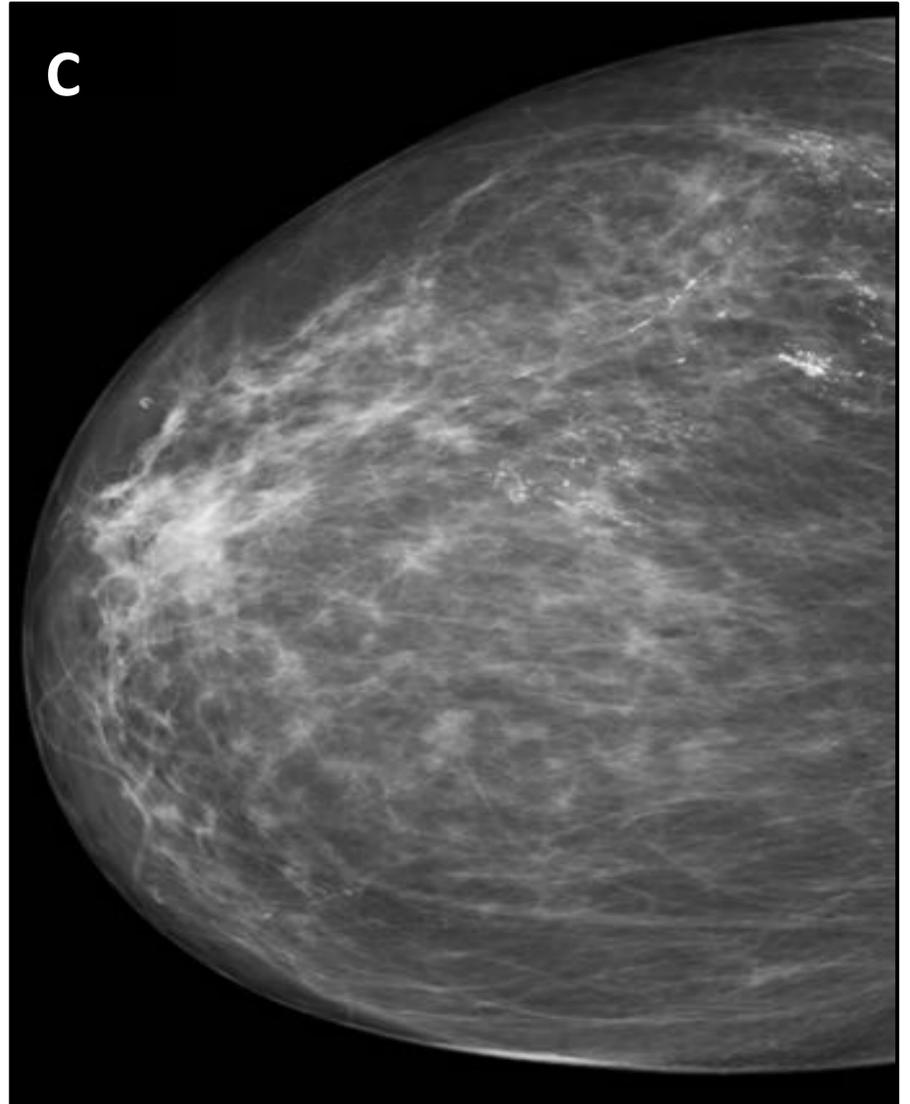
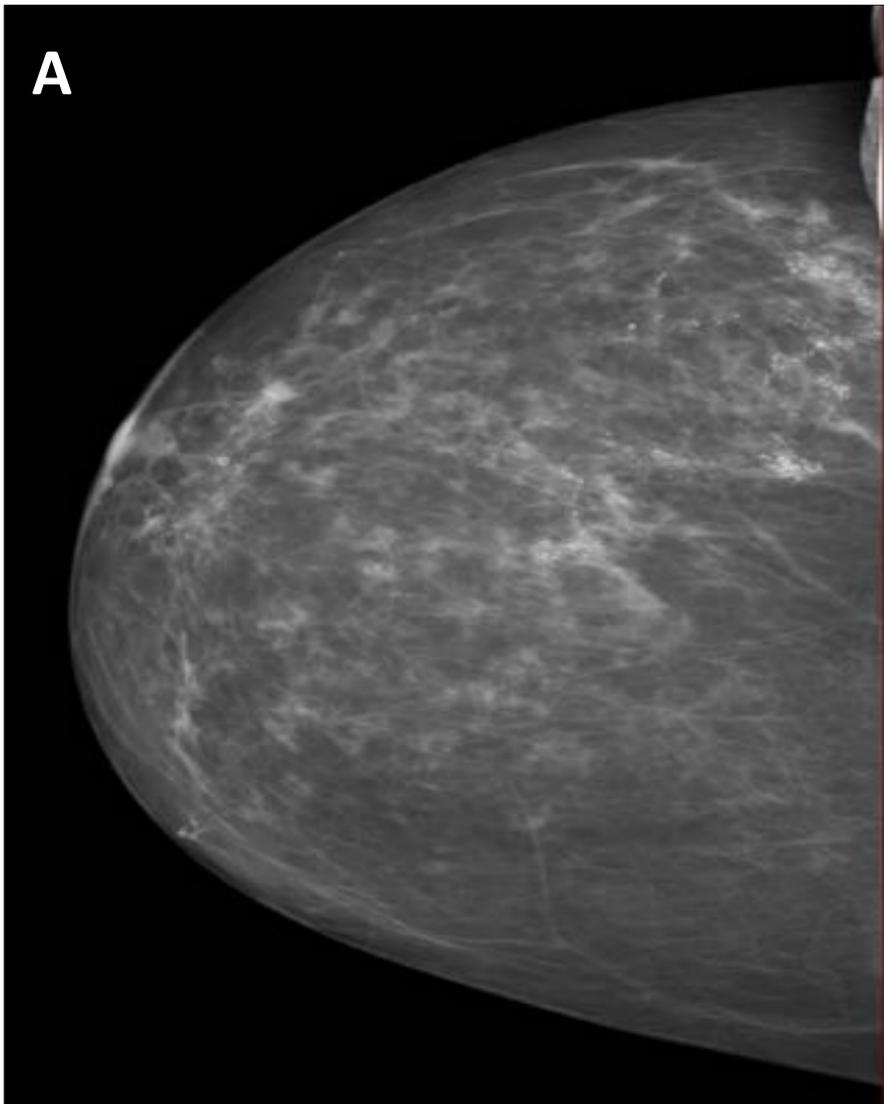


Fig. 3 : CASO 1 Microcalcificaciones pleomórficas agrupadas con extensión de 15 cm por el CSE de la mama derecha (BI-RADS 5), sin cambios post NA. Adenopatía axilar con normalización tras NA. Mx CC y OML pre NA (A y B) y post NA (C y D).

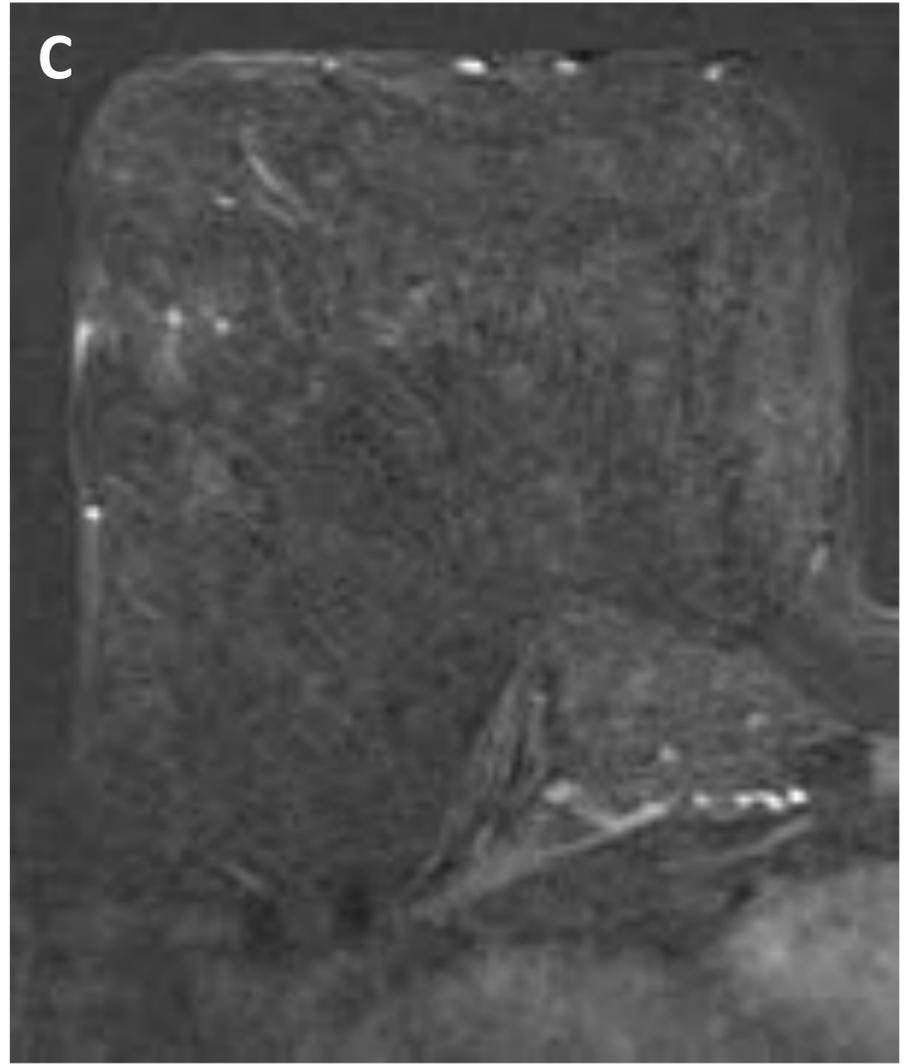
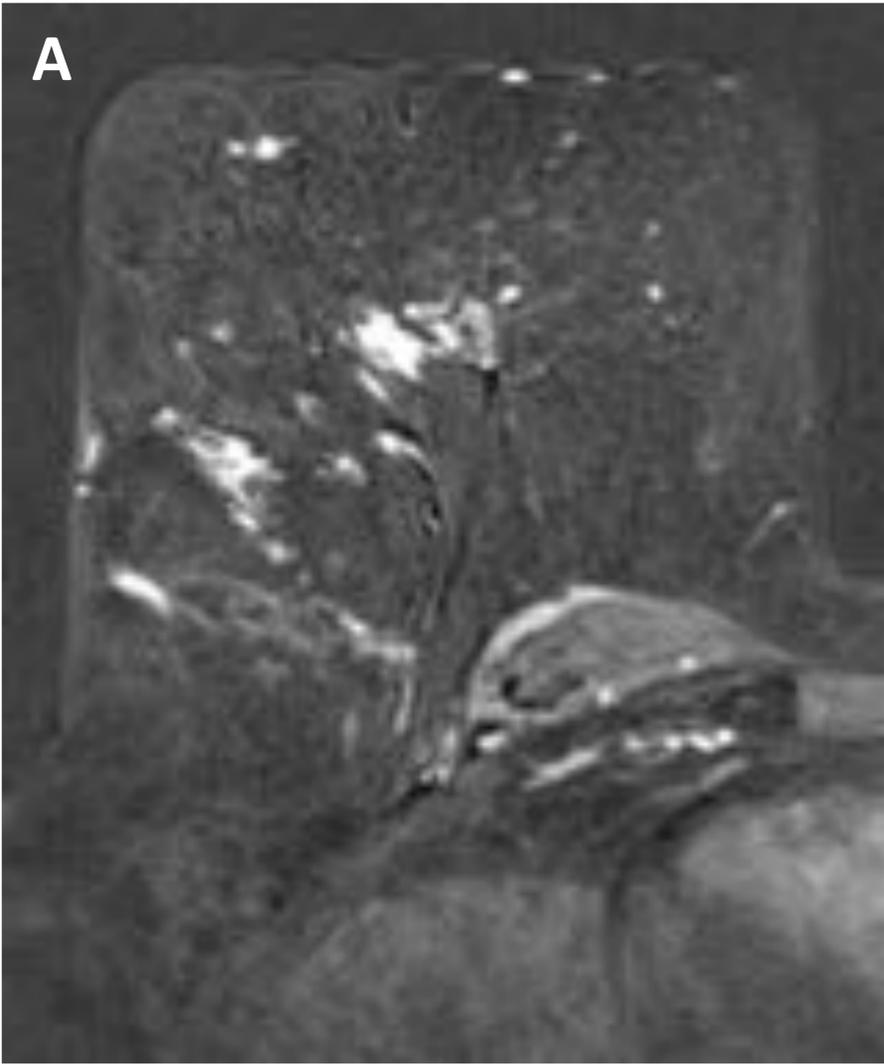
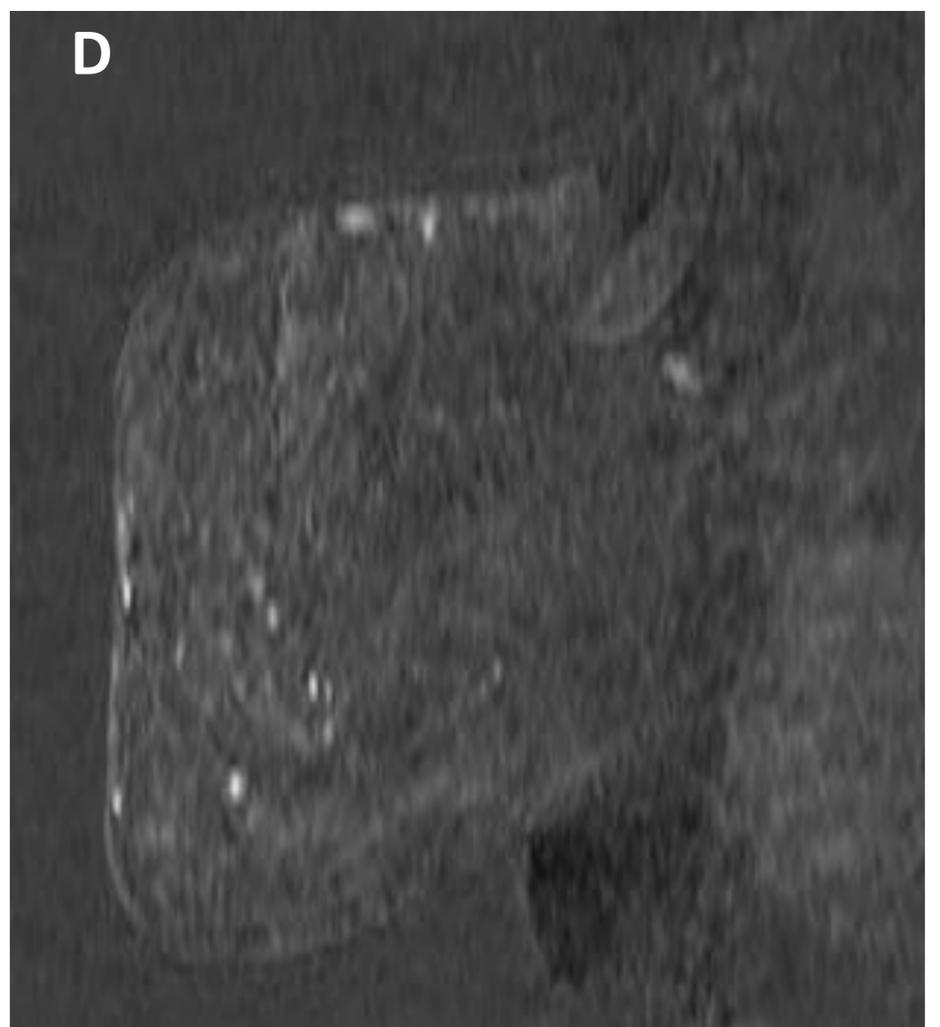
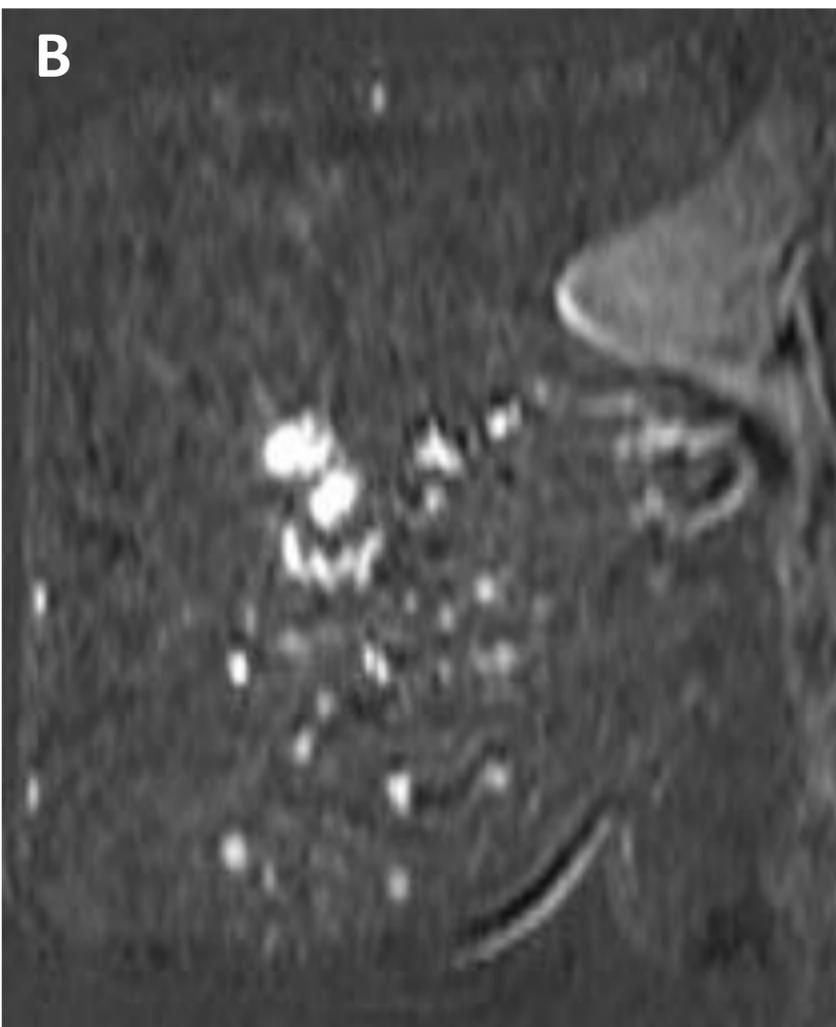


Fig. 4 : CASO 1 Captación intensa y precoz tipo no masa con morfología en empedrado y múltiples focos en cuadrantes externos de la mama derecha (área de 15 cm). Se correlacionan con microcalcificaciones de Mx (BI-RADS 6. HER 2 +). Ausencia de captación post NA (RCr). RM, secuencia de sustracción postcontraste 2º minuto axial y sagital pre NA (A y B) y post NA axial (C y D)



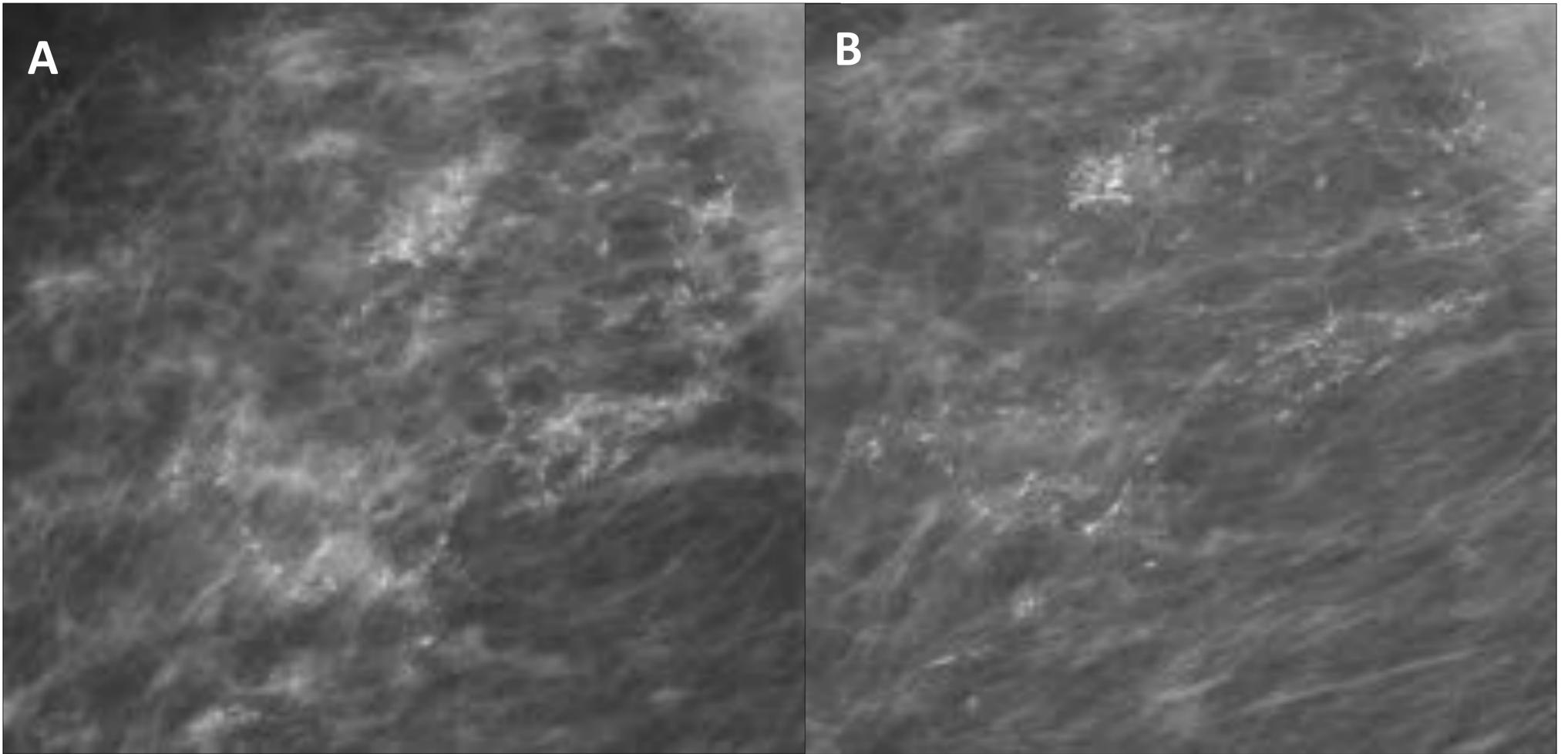


Fig. 5 : CASO 1 Microcalcificaciones pleomórficas agrupadas con extensión de 15 cm en el CSE de la mama derecha (BI- RADS 5) sin cambios post - NA. Mx OML pre NA (A) y post NA (B)

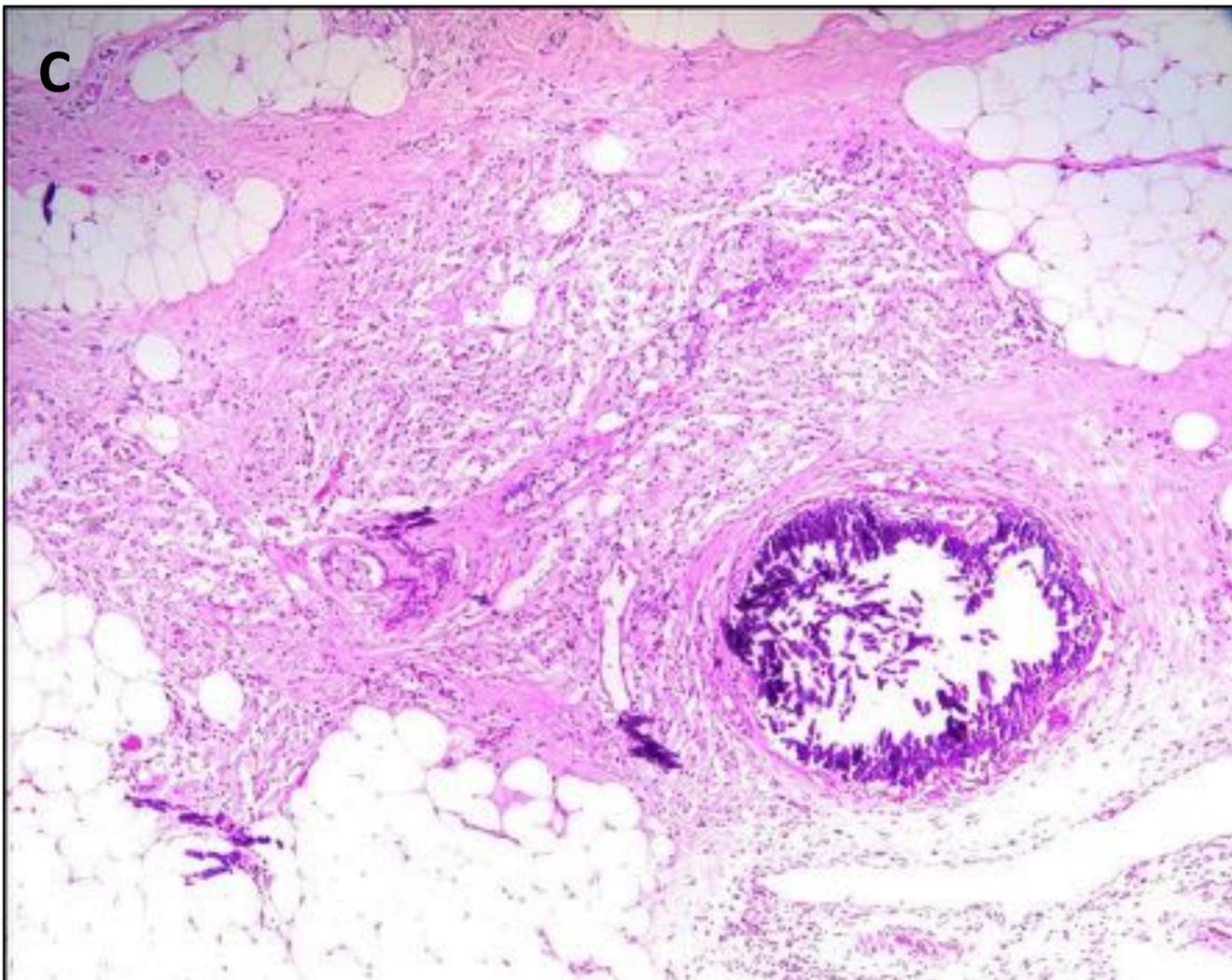


Fig. 6 : CASO 1 RCp Miller y Payne 5/5: Extensos cambios fibroinflamatorios con abundantes histiocitos, linfocitos y cambios de regresión tumoral completa secundarios a NA. Tinción hematoxilina – eosina de pieza quirúrgica (mastectomía) post NA (C) .

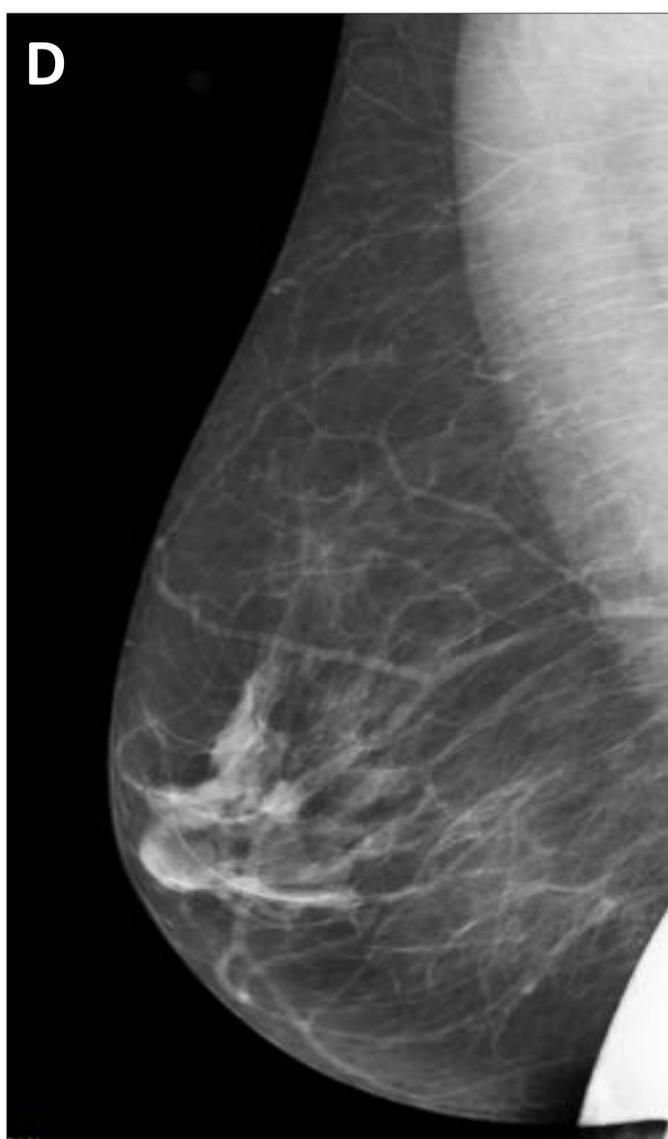
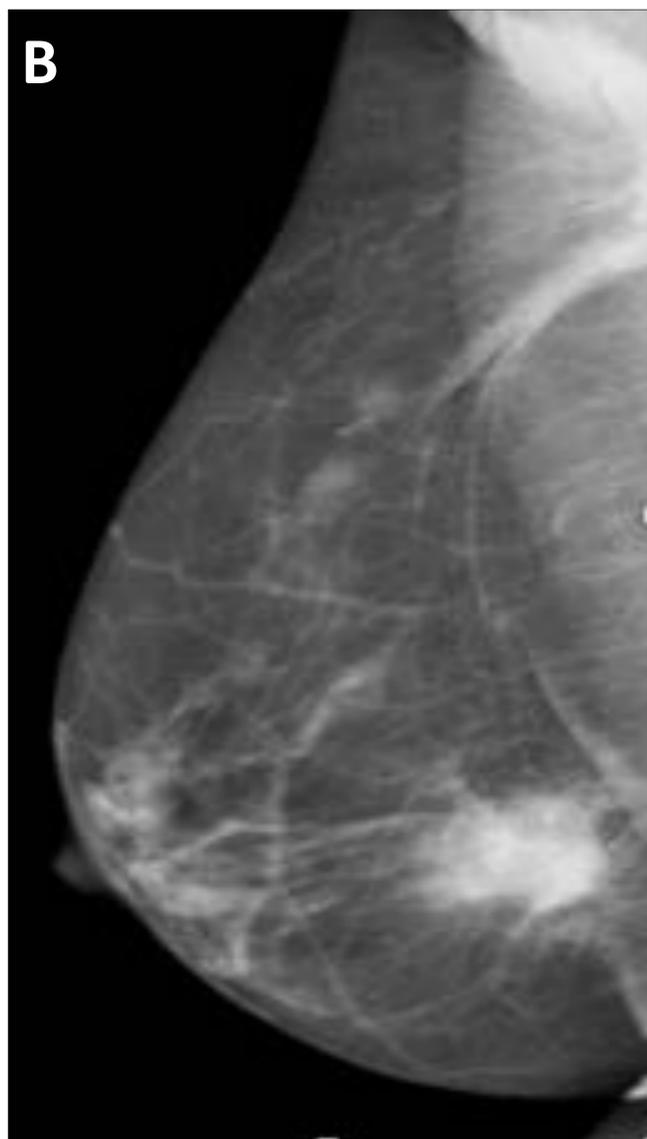
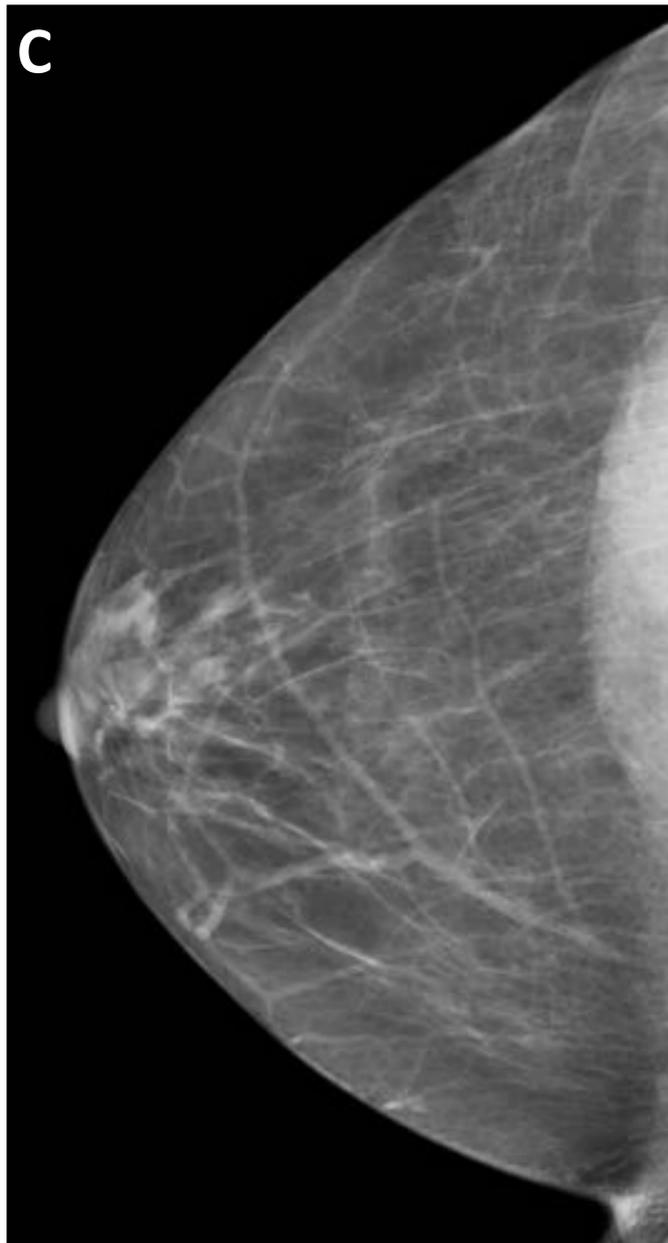
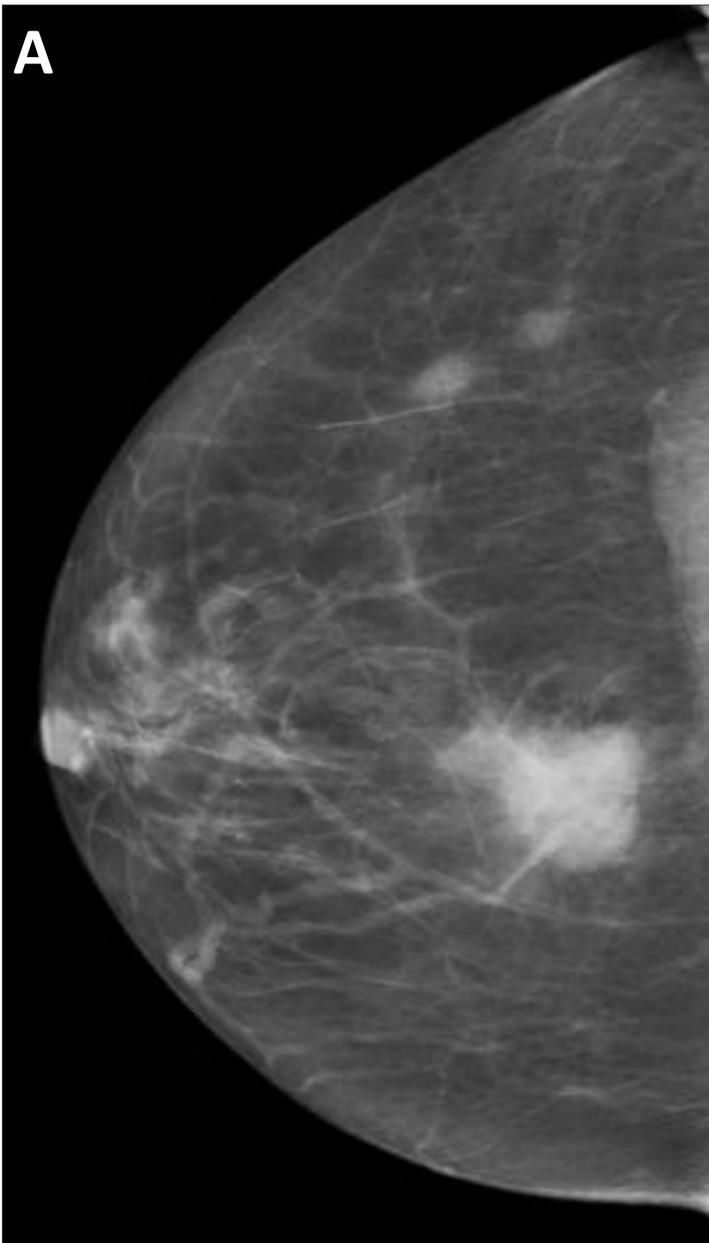


Fig. 7 : CASO 2 Nódulo denso espiculado de 3 cm retroareolar hacia LIC inferior de mama derecha. En CSE dos nódulos ovalados de bordes mal definidos (BI-RADS 5). Todos desaparecen tras post NA. Agrupación de microcalcificaciones amorfas retroareolares hacia LIC inferior a 13 mm del nódulo espiculado y en el nódulo. Sin cambios post NA. Mx CC y OML pre NA (A y B) y post NA (C y D).

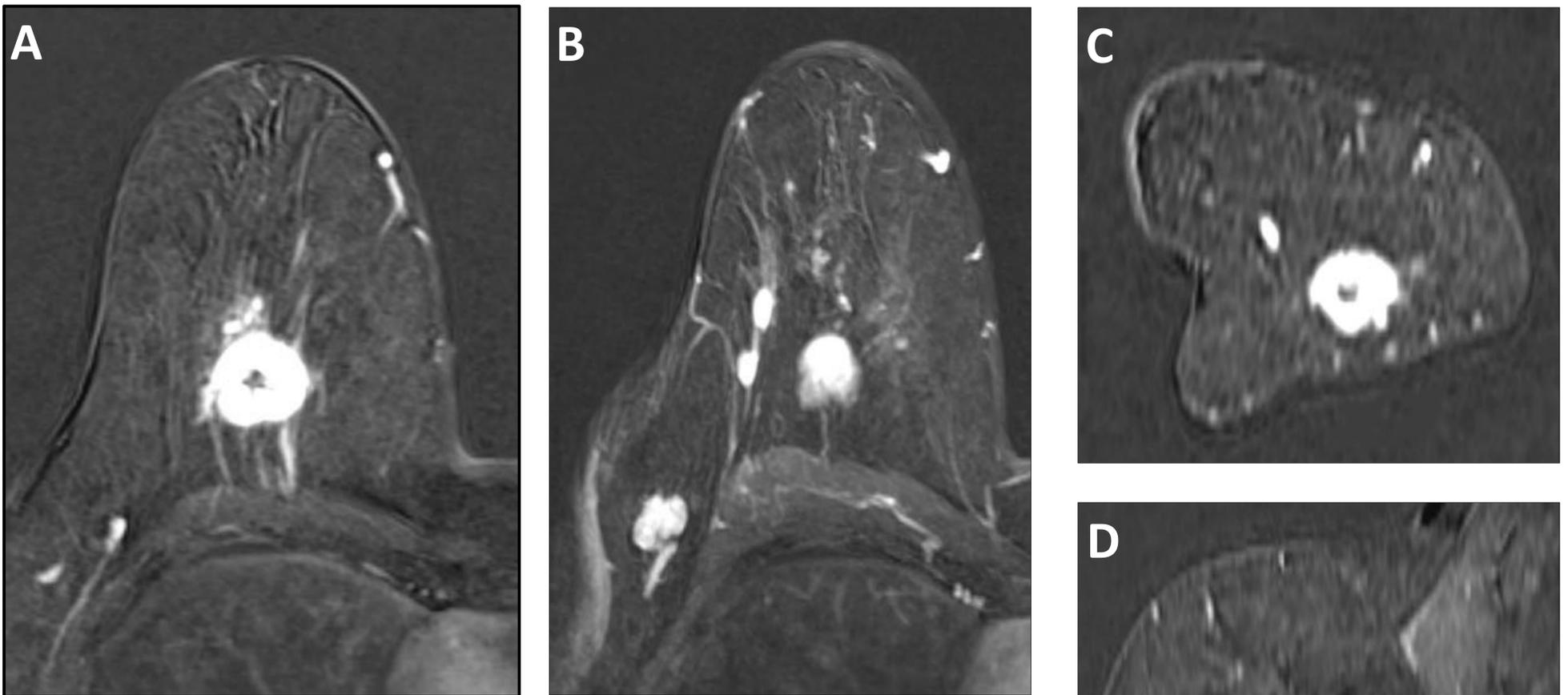
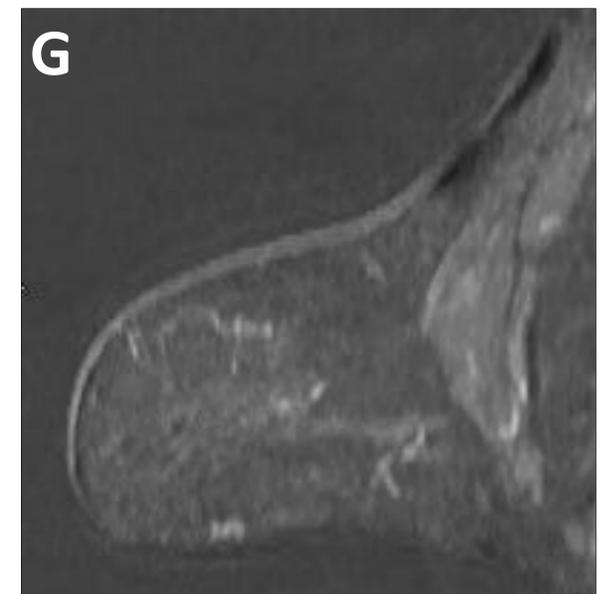
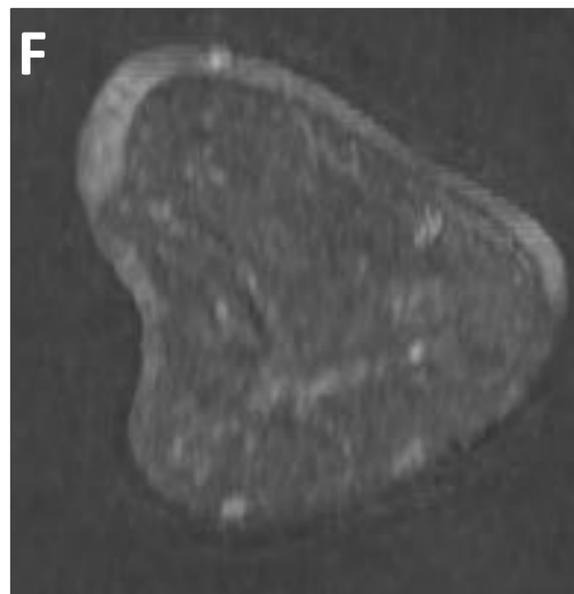
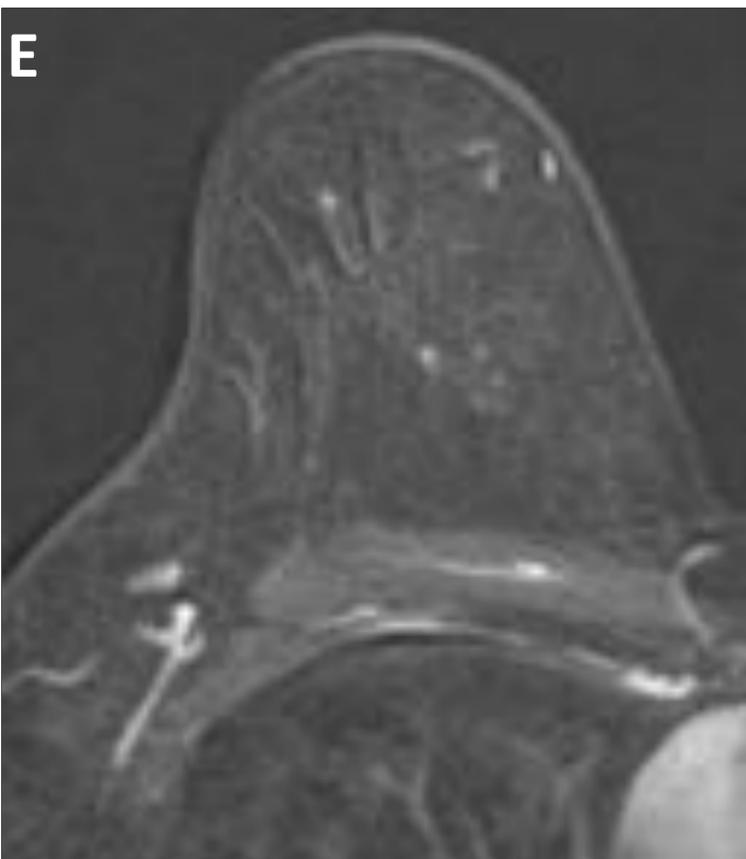


Fig. 8 : CASO 2 Masa retroareolar hacia LIC inferior de mama derecha con captación en anillo, intensa y precoz, de 3 cm, que asocia una captación no masa lineal hacia el pezón. Área total de 7 cm, que se correlaciona con las microcalcificaciones visualizadas en Mx. En CSE hacia LIC externa dos nódulos ovalados con captación intensa y precoz, superponibles a los identificados en Mx. (BI RADS 6. HER 2+).

Ausencia de captación post NA (RCr). Adenopatías axilares derechas que normalizan post NA (B y E).

RM, secuencia de sustracción postcontraste 2º minuto axial, coronal y sagital pre NA (A,B, C y D) y post NA (E, F, G)



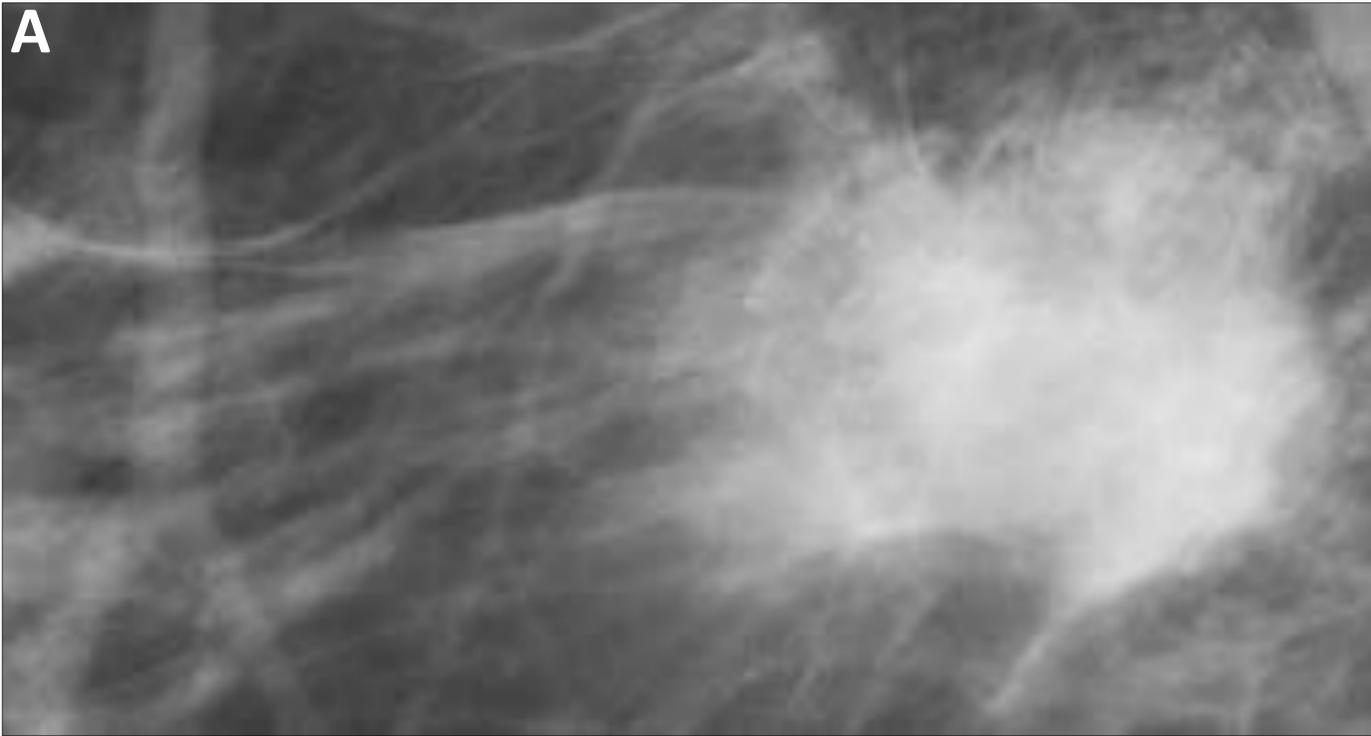


Fig. : CASO 2
Microcalcificaciones amorfas agrupadas retroareolares en CSE hacia LIC inferior de mama derecha sin cambios post - NA.
 Mx CC pre NA (A) y post NA (B).

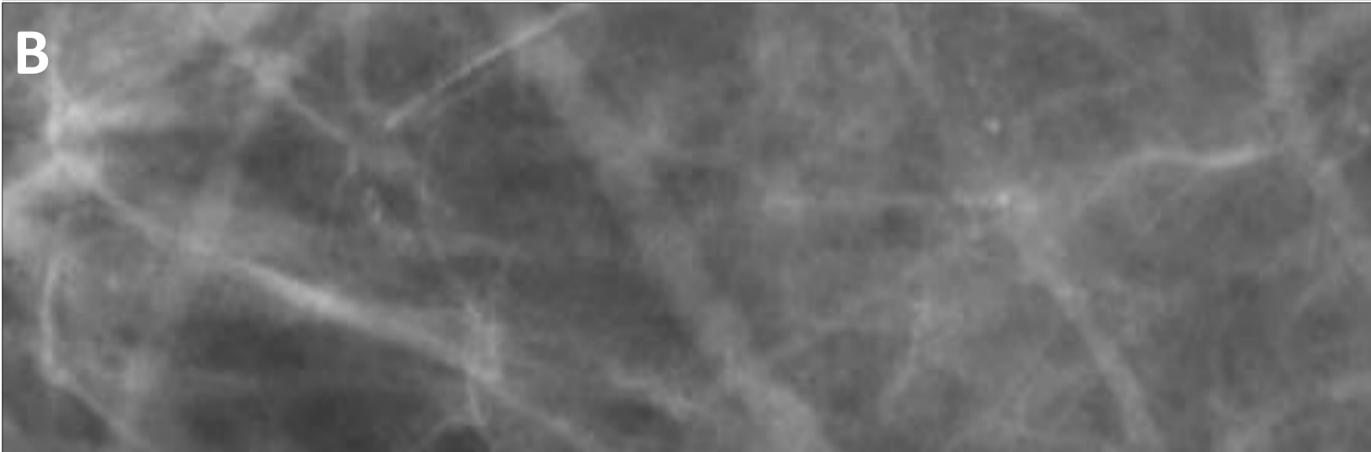
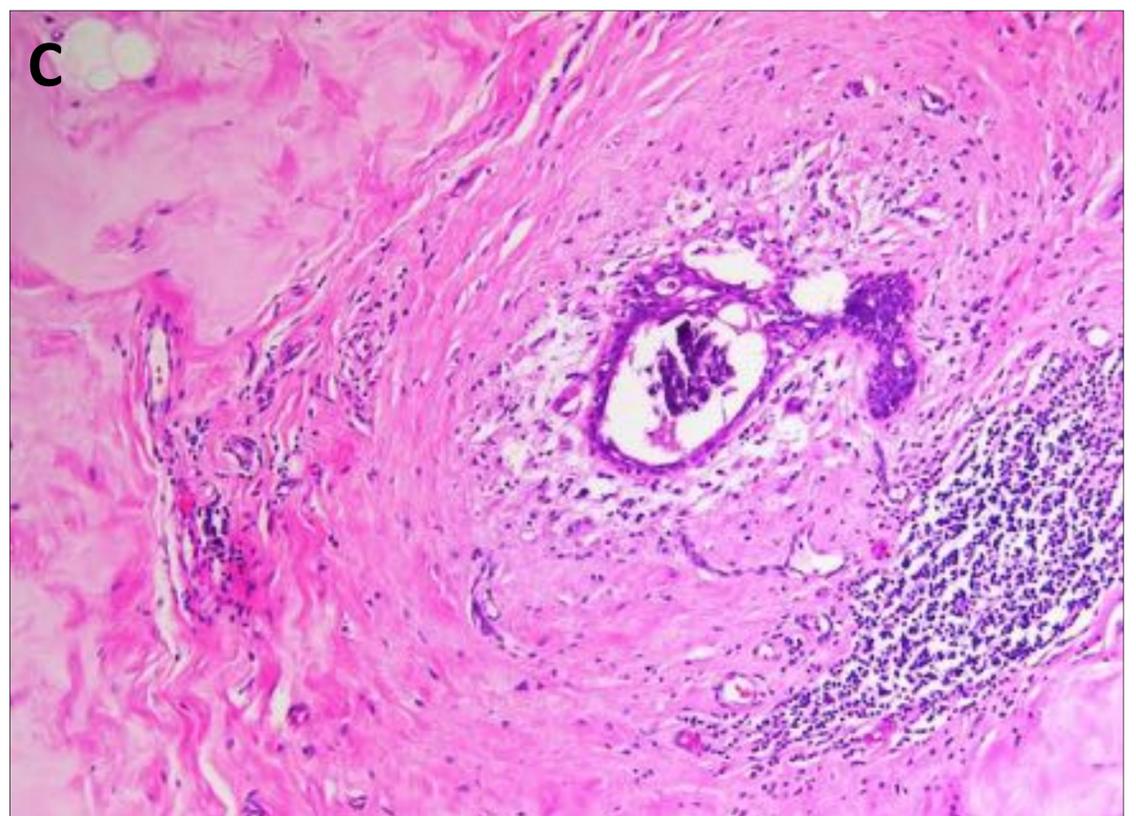


Fig.9 : CASO 2 RCp Miller y Payne 5/5: Cambios fibroinflamatorios extensos con abundantes histiocitos, linfocitos y cambios de regresión tumoral completa secundarios a NA.
 Tinción hematoxilina – eosina de pieza quirúrgica (mastectomía) post NA(C) .



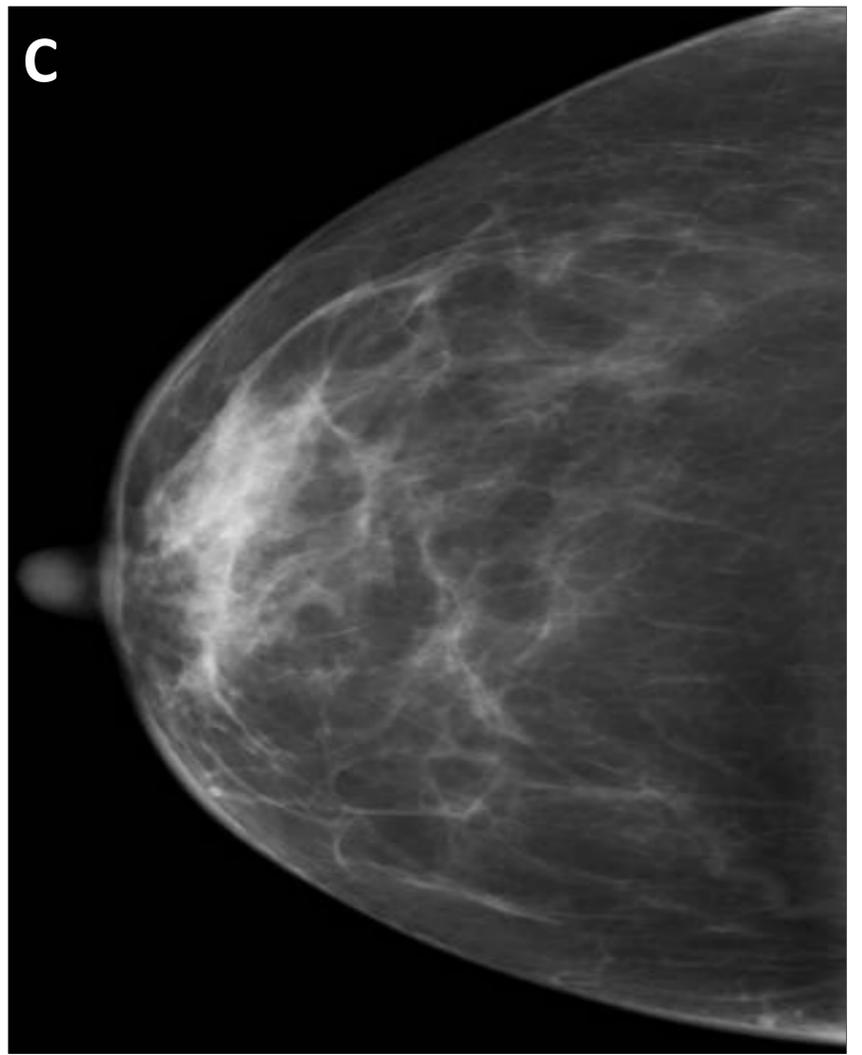
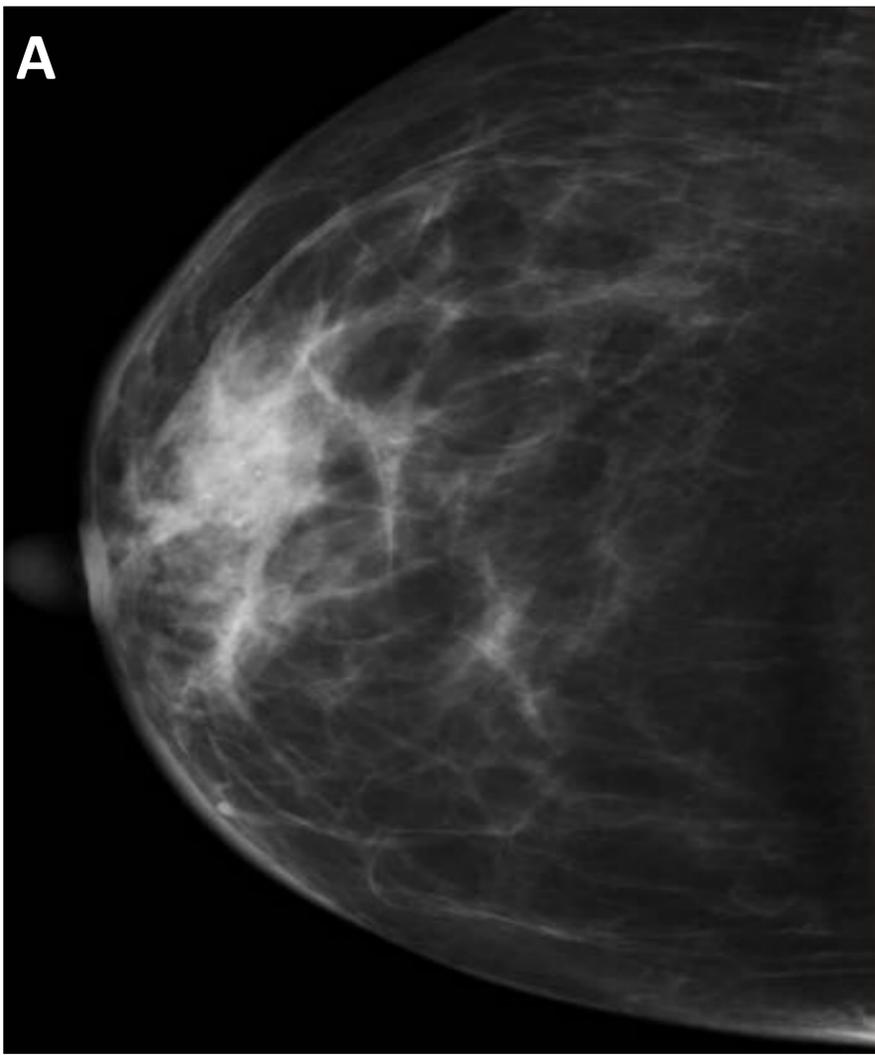
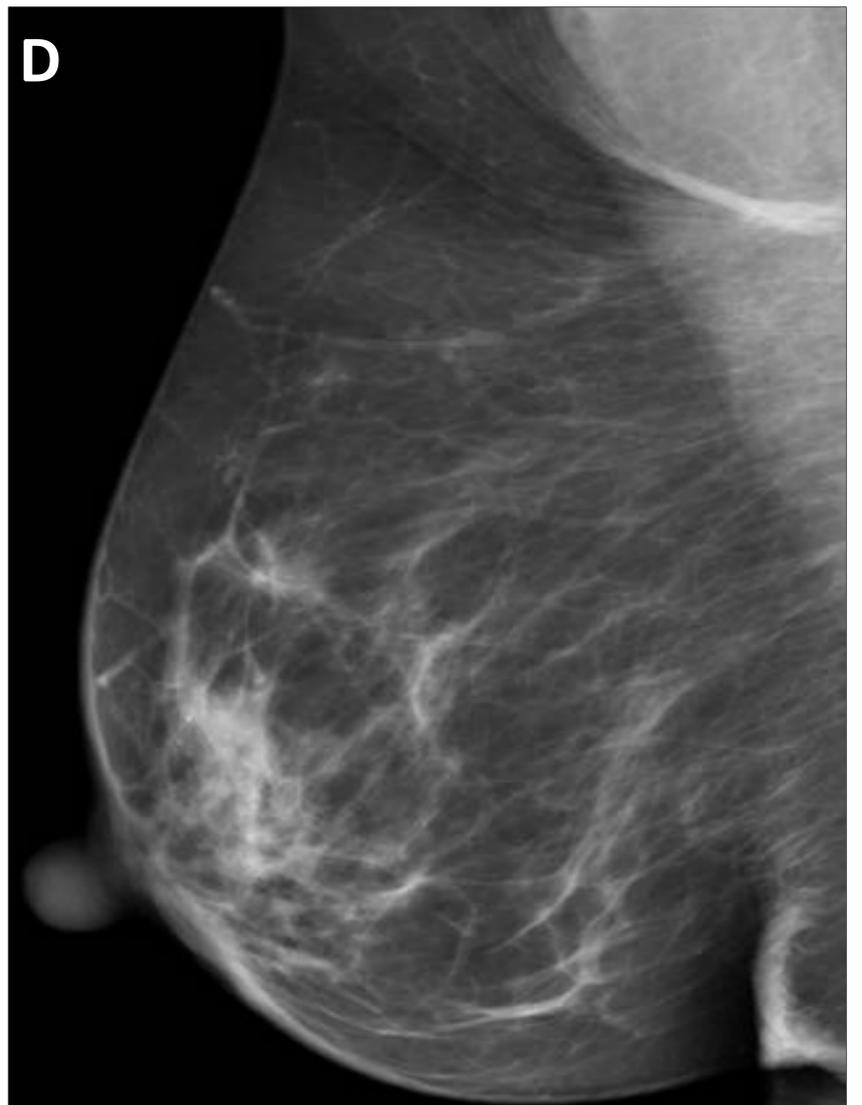
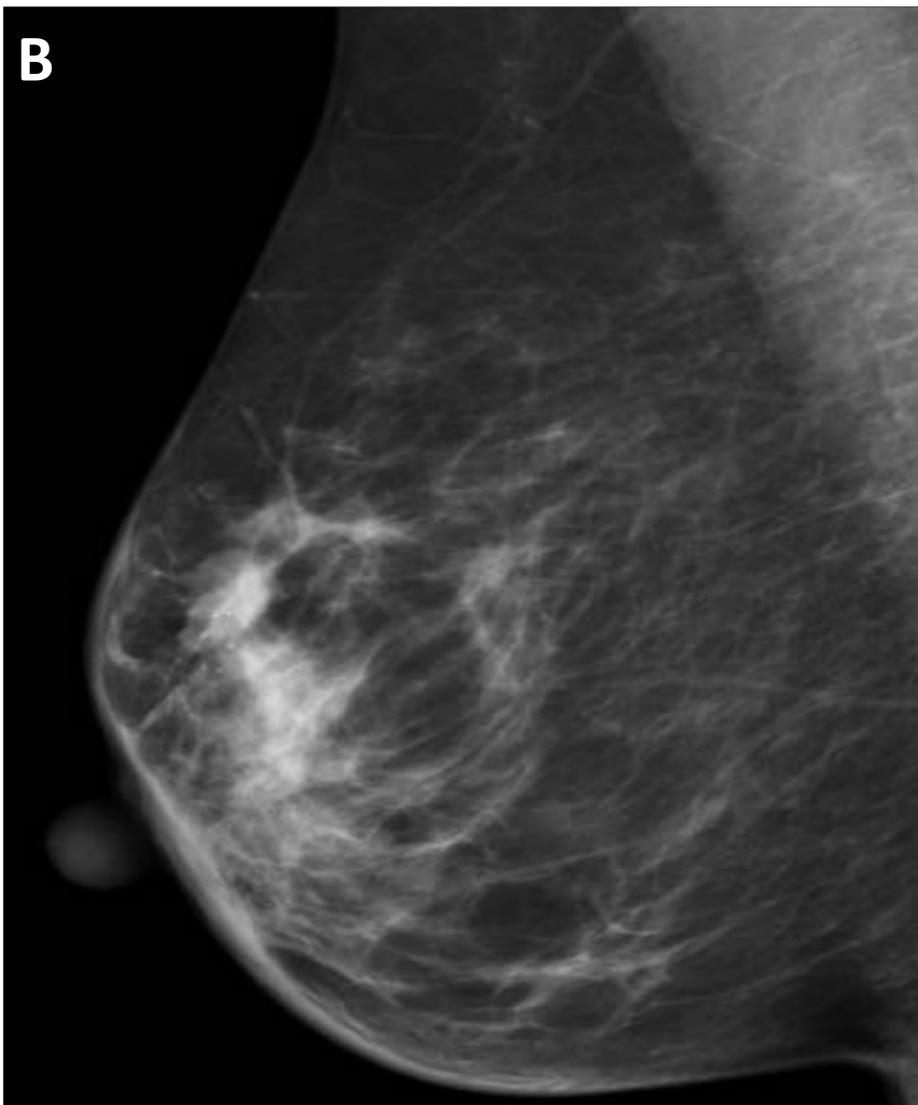


Fig. 10 : CASO 3 Nódulo denso con agrupación de microcalcificaciones redondas y amorfas, en LIC superior de mama derecha que en ecografía se correlaciona con nódulo hipoecogénico irregular de bordes mal definidos (ver Fig. 13) (BI-RADS 5). Post NA el nódulo denso disminuye en Mx y las micocalcificaciones persisten sin cambios. Mx CC y OML pre NA (A y B) y post NA (C y D).



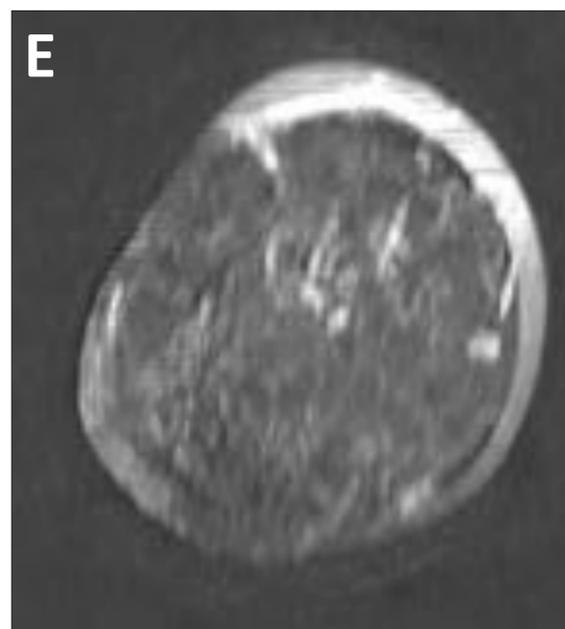
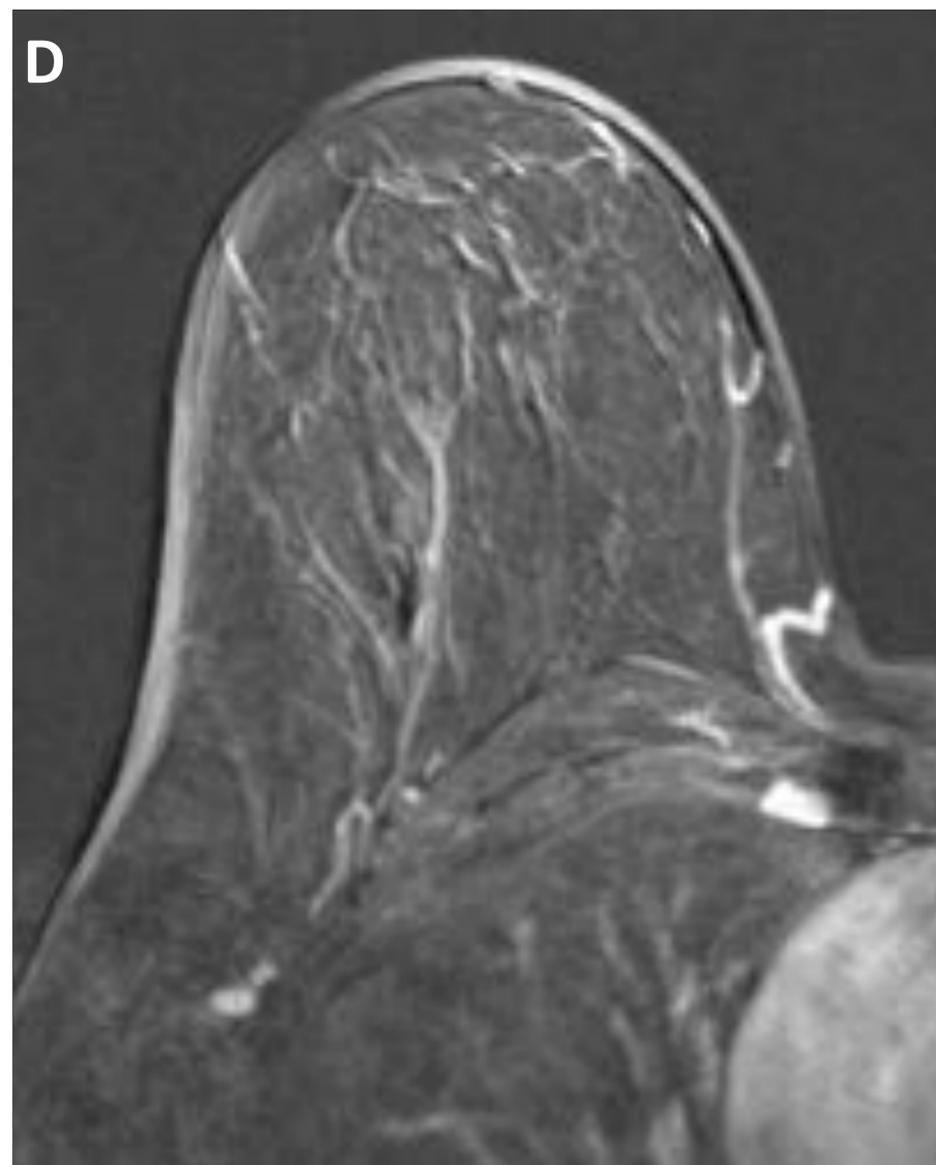
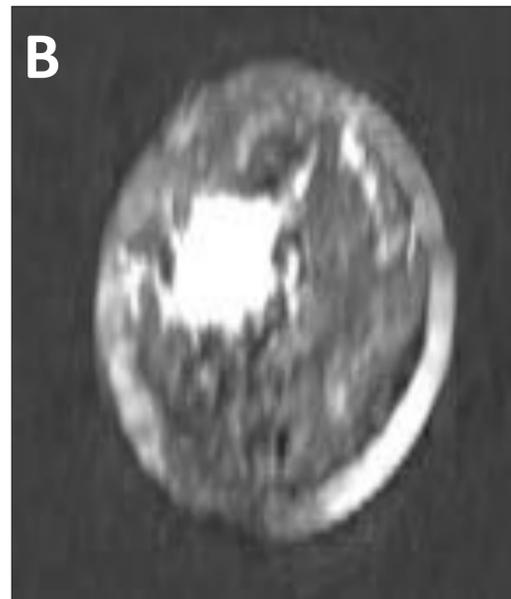
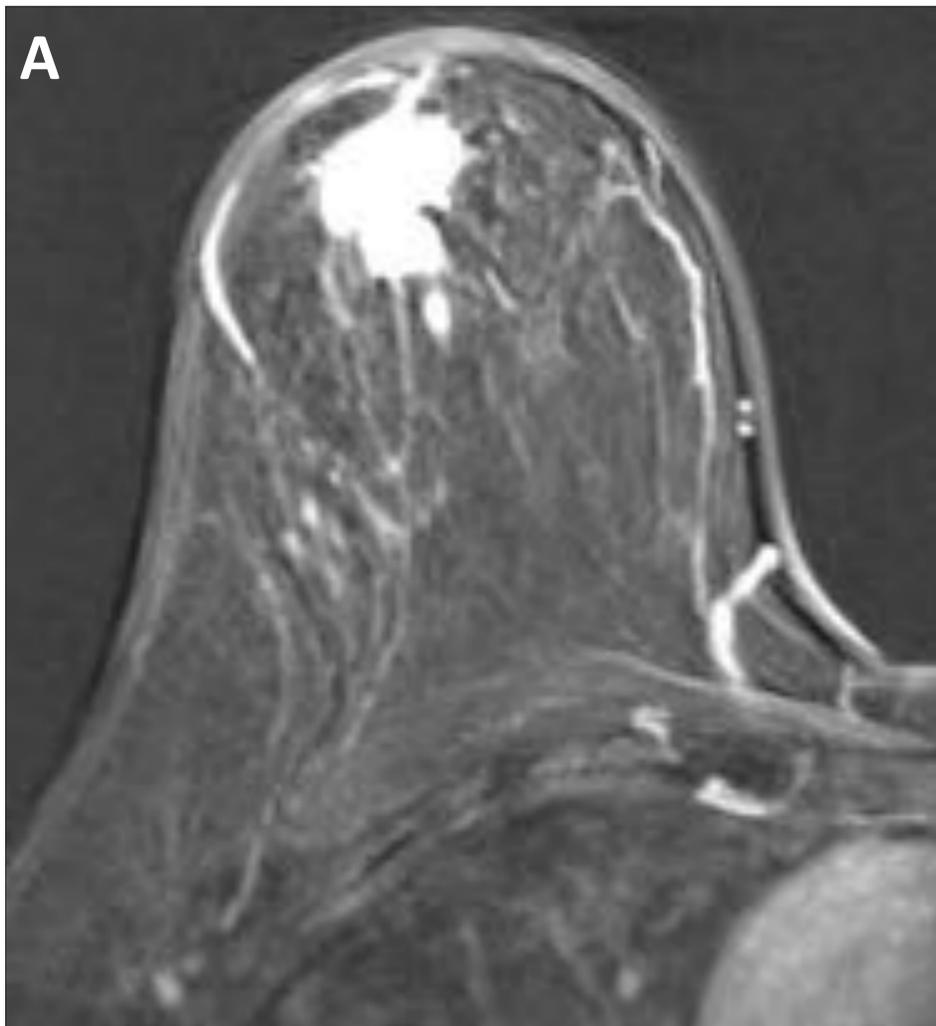


Fig. 11 : CASO 3 Captación intensa y precoz tipo masa retroareolar hacia LIC superior y CSE de mama derecha que se extiende hacia zona inmediatamente posterior al pezón, que mide 45 mm. Asocia focos hipercaptantes hacia posteroexterno altamente sospechosos aumentando el tamaño de la lesión a 65 mm (BI-RADS 6. HER 2 +). Este hallazgo se correlaciona con las microcalcificaciones visualizadas en Mx. Ausencia de captación post NA (RCr). RM, secuencia de sustracción postcontraste 2º minuto axial, coronal y sagital pre NA (A, B, C) y post NA (D, E, F)

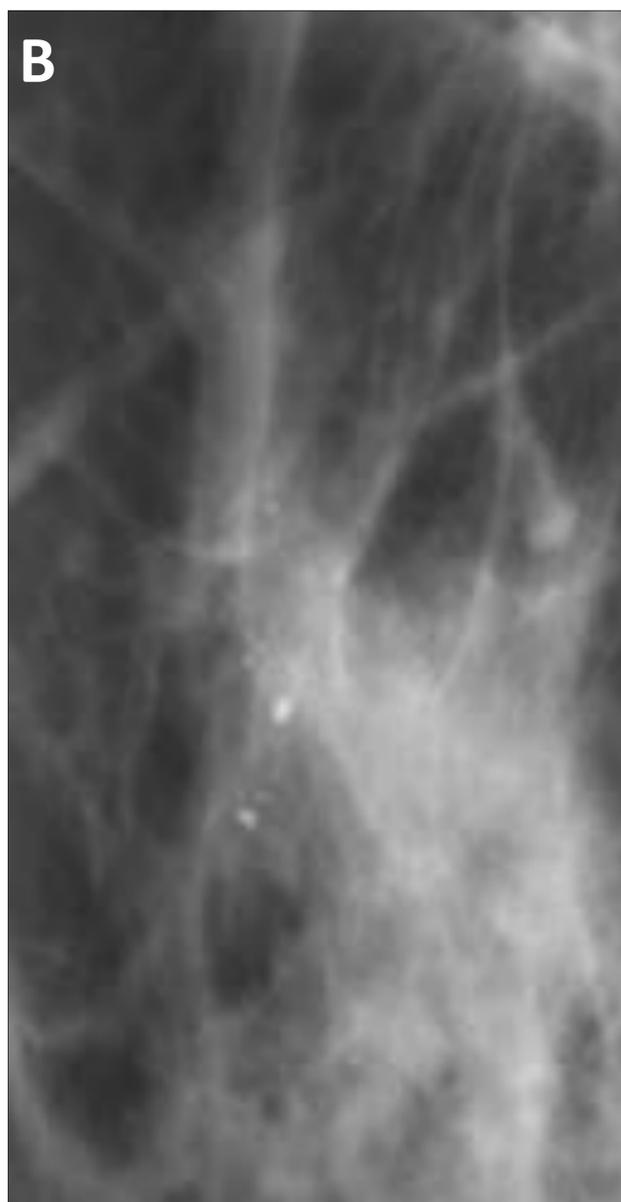
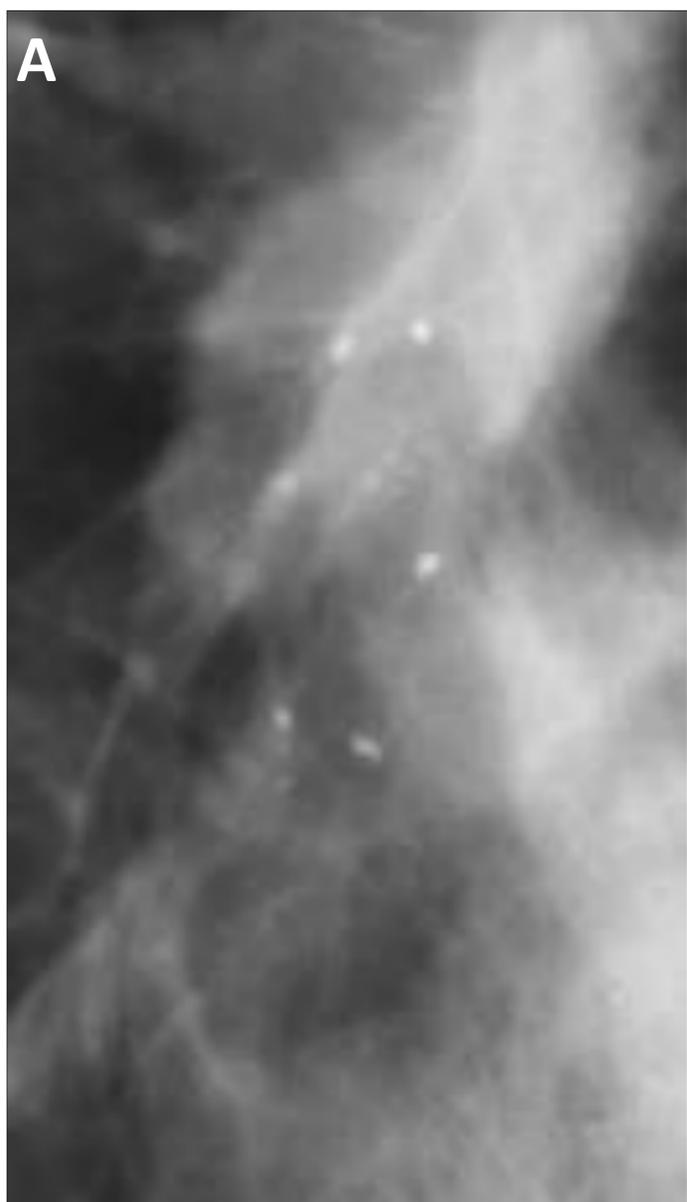


Fig. 12 : CASO 3 Microcalcificaciones redondas y amorfas agrupadas en LIC superior de mama derecha (BI-RADS 5) que no se han modificado post NA. Mx OML pre NA (A) y post NA (B).

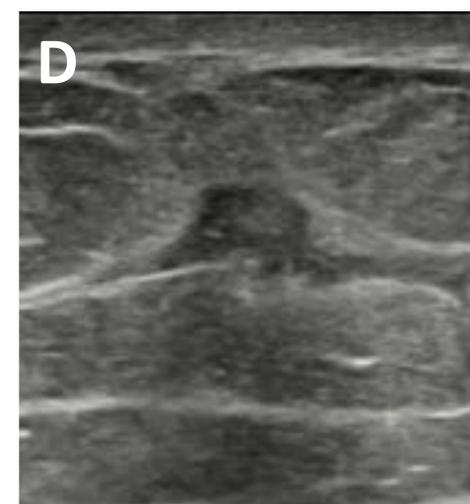
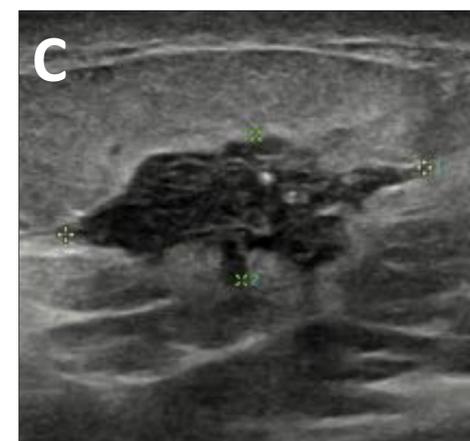


Fig. 13 : CASO 3 nódulo hipoeecogénico irregular de bordes mal definidos y halo hipereecogénico con microcalcificaciones en su interior pre NA (BI-RADS 5) y cambios fibróticos con persistencia de microcalcificaciones por NA. Ecografía LIC superior de mama derecha pre NA (C) y post NA (D)

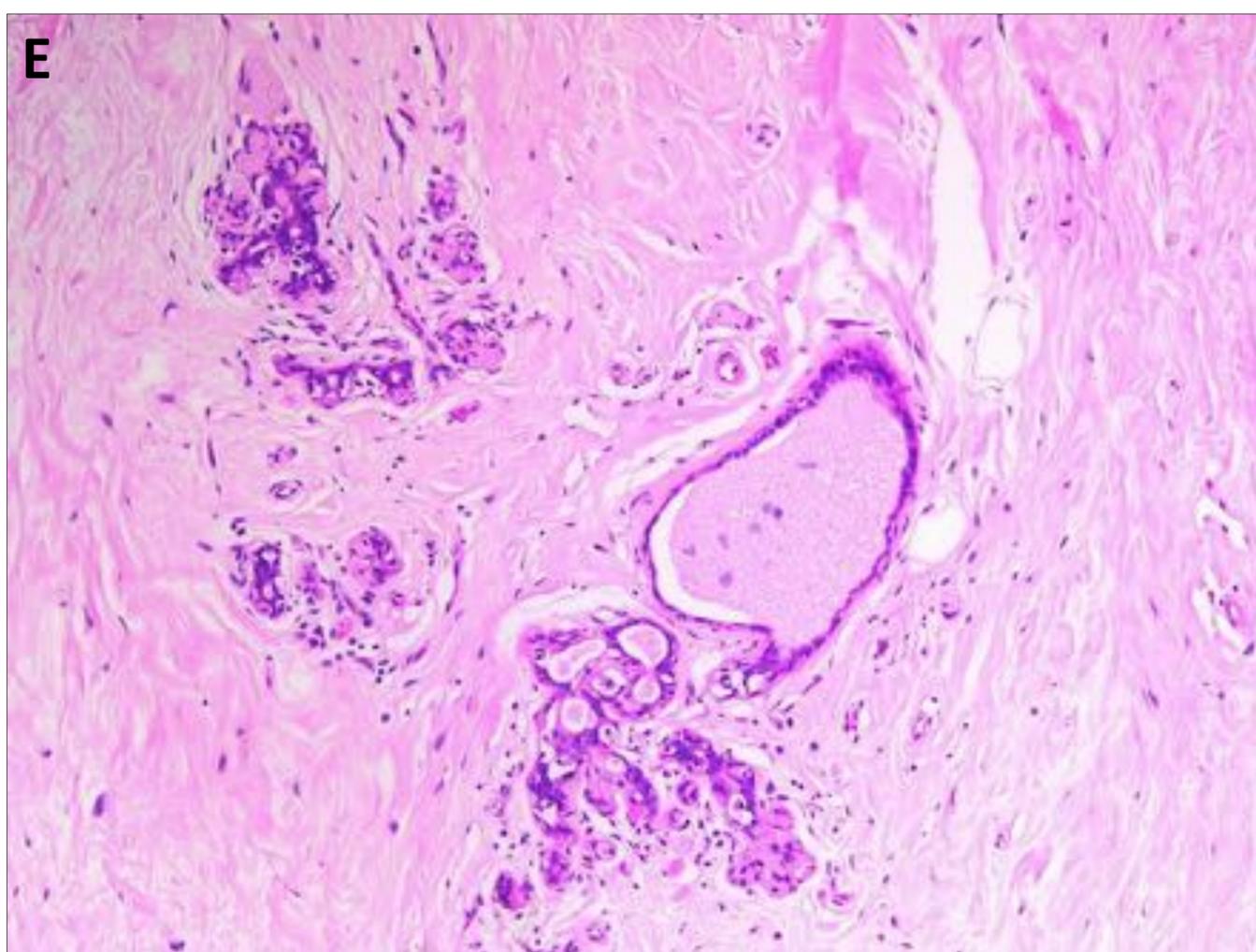


Fig. 14 : CASO 3 RCp Miller y Payne 5/5: Reacción fibrohistiocitaria con abundantes histiocitos, linfocitos y cambios de regresión tumoral completa secundarios a NA. Tinción hematoxilina – eosina de pieza quirúrgica (mastectomía) post NA(E)

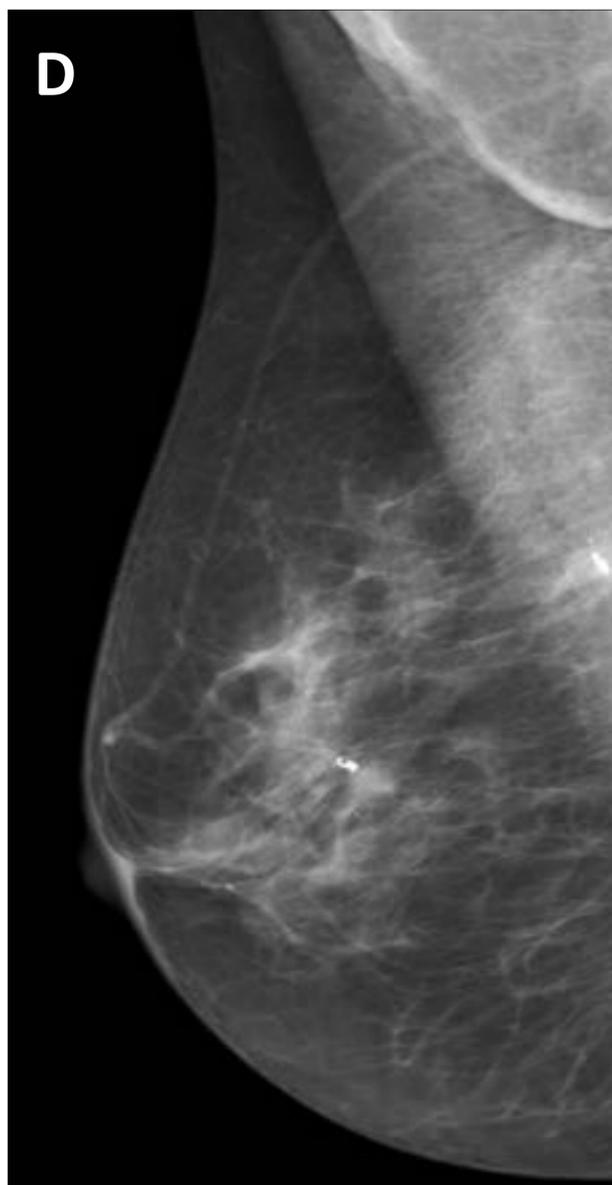
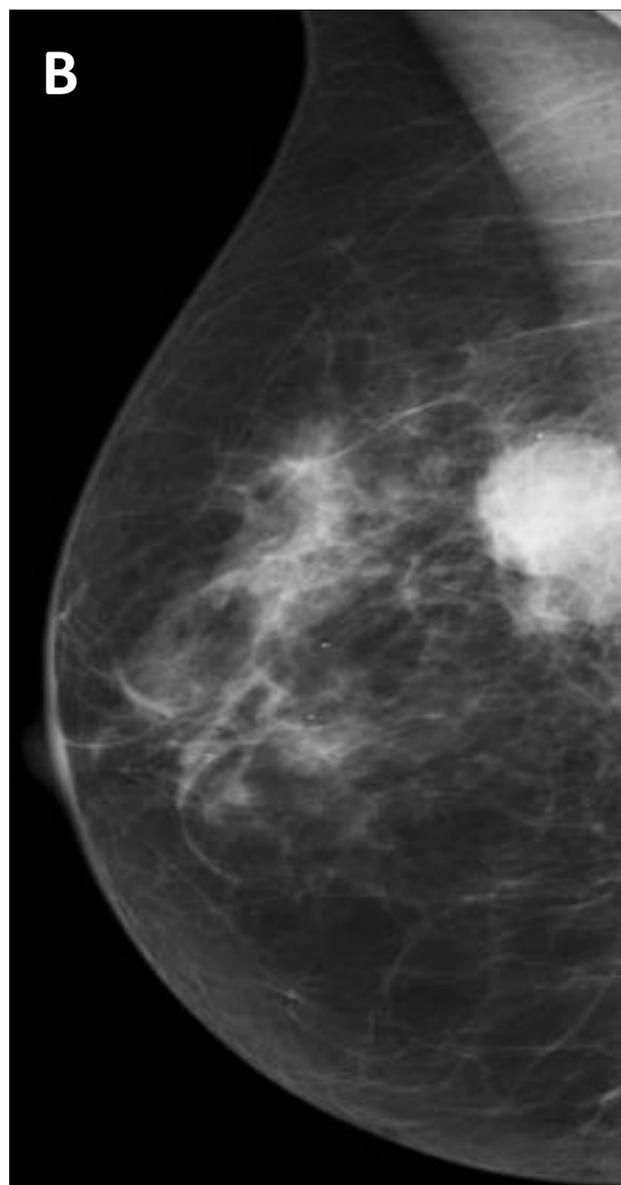
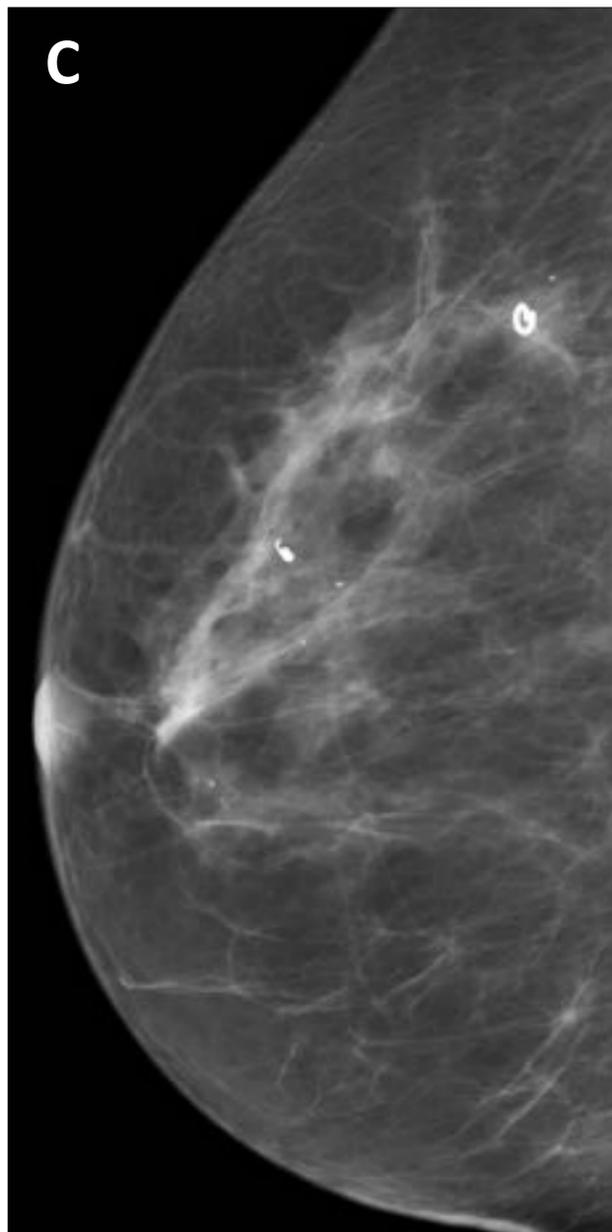
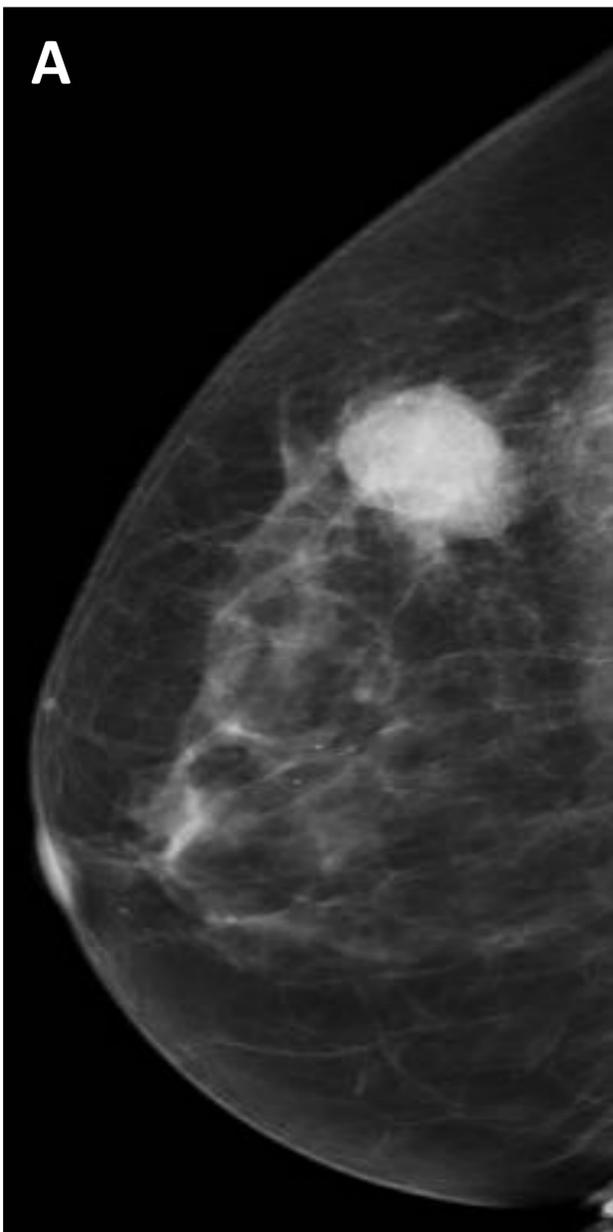


Fig. 15 : CASO 4 Nódulo denso irregular de bordes parcialmente oscurecidos de 34 mm en LIC superior de la mama derecha que se correlaciona en ecografía con nódulo sólido marcadamente hipocogénico y polilobiulado con microcalcificaciones, que desaparece por completo post NA en Mx y ECO (ver Fig. 18) Microcalcificaciones amorfas retroareolares derechas en varios grupos, uno superpuesto al nódulo (BIRADS 4C) sin cambios post NA. Mx LAT y OML pre NA (A y B) y post NA (C y D).

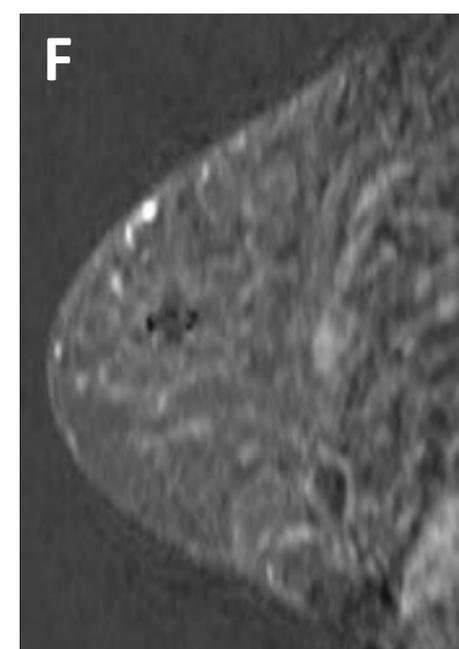
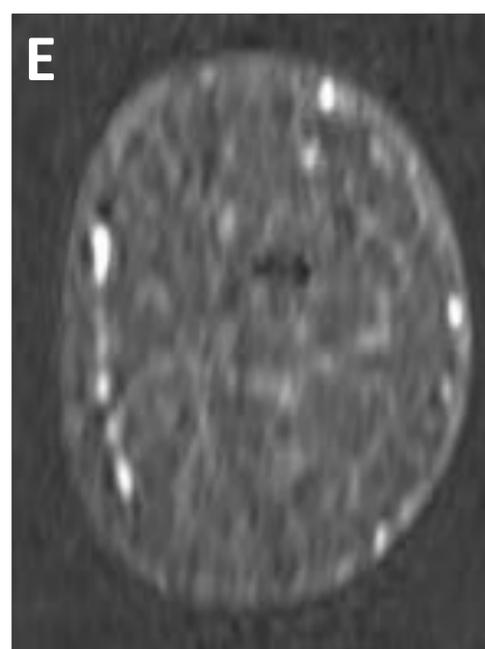
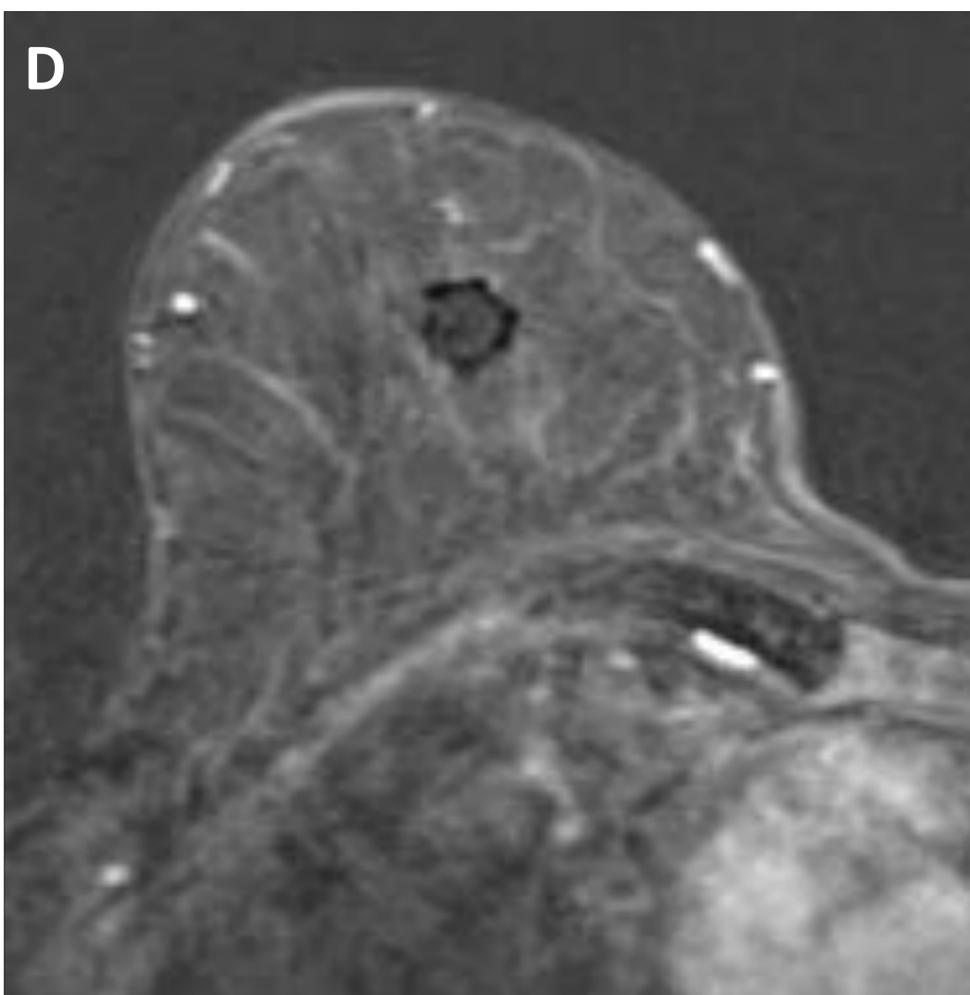
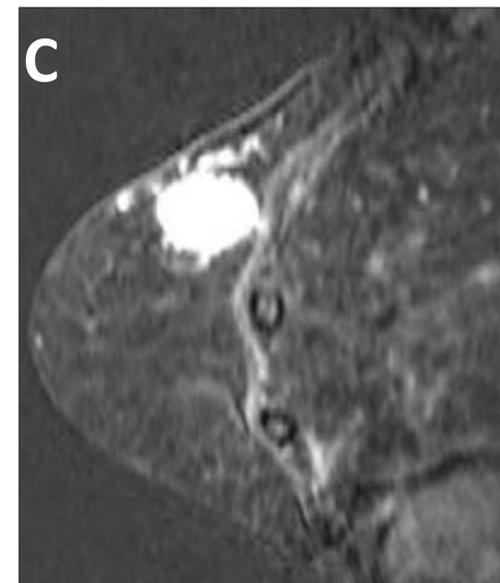
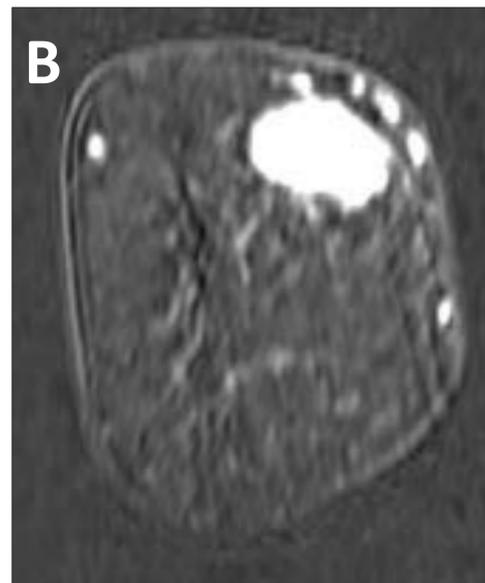
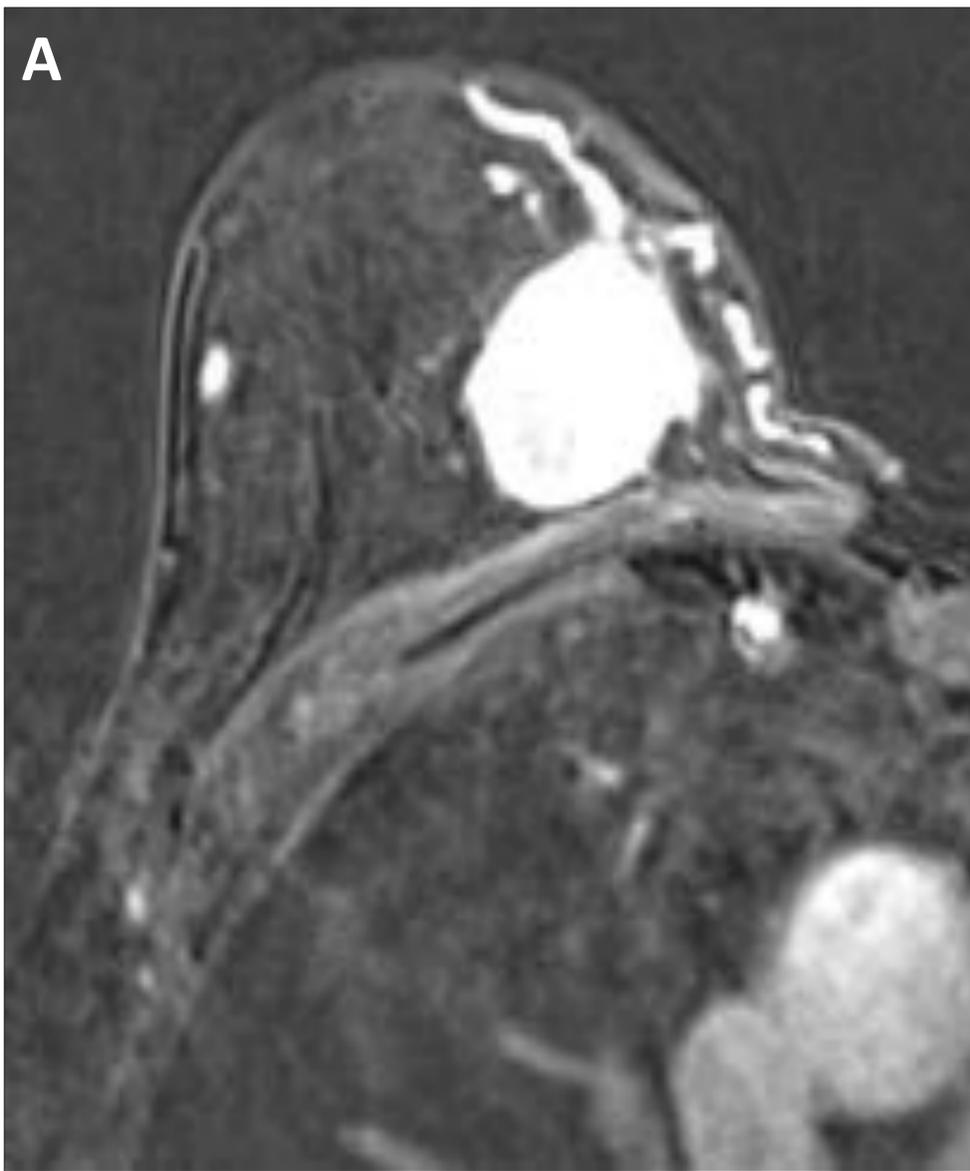


Fig. 16 : CASO 4 Captación intensa y precoz tipo masa, heterogenea e irregular en CSI de la mama derecha que mide 35 mm (BI- RADS 6, HER 2+) que se correlaciona con el nódulo de la Mx/ECO y las microcalcificaciones. La Ausencia de captación post NA(RCr) coincidiendo con el marcador metálico. RM, secuencia de sustracción postcontraste 2º minuto axial, coronal y sagital pre NA (A, B, C) y post NA (D, E, F)

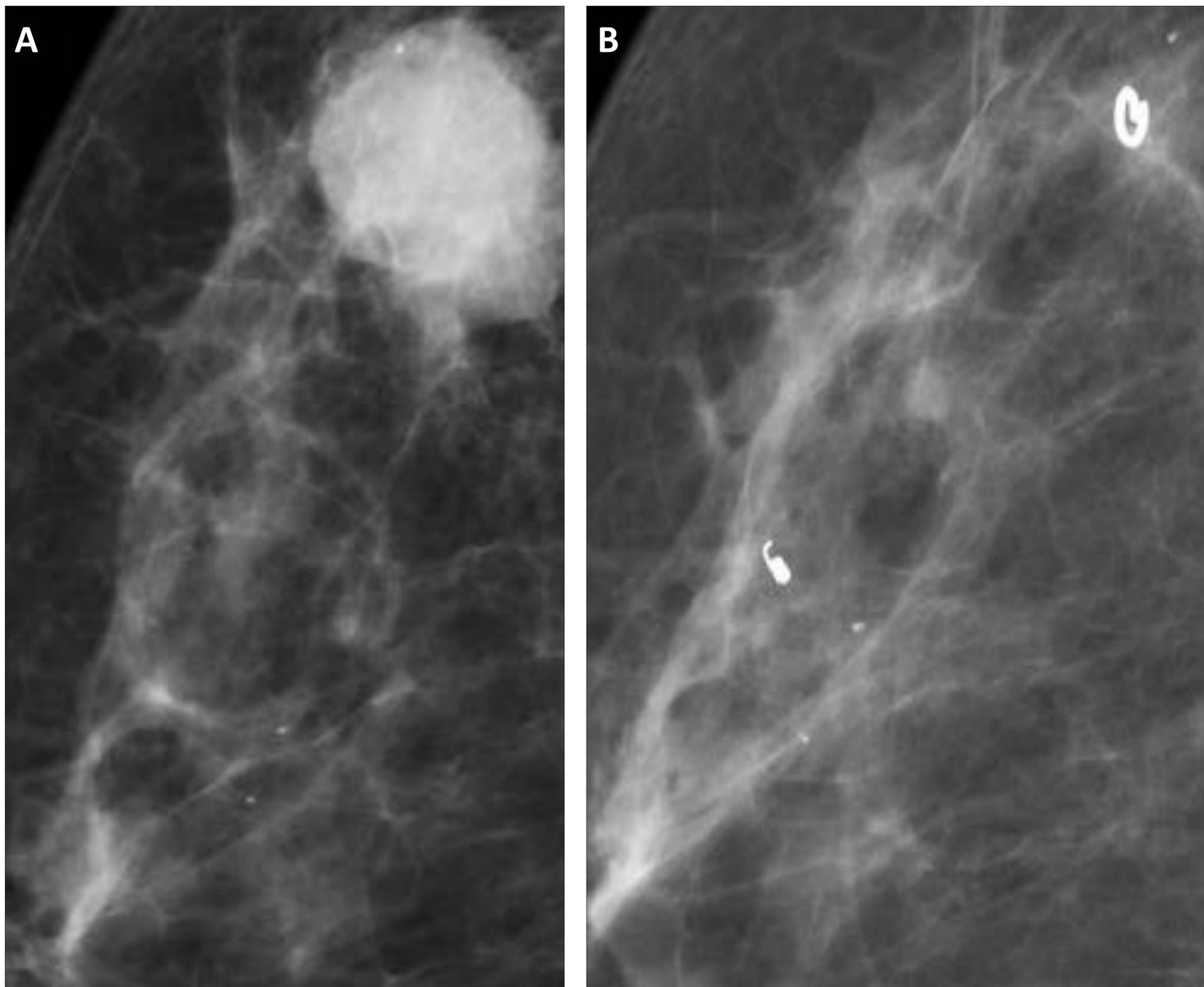


Fig. 17 : CASO 4 Microcalcificaciones amorfas retroareolares y en LIC superior de mama derecha en varios grupos, uno superpuesto al nódulo que desaparece post NA mientras que todas las microcalcificaciones persisten post NA. Marcadores post BAV. Mx OML pre NA (A) y post NA (B).

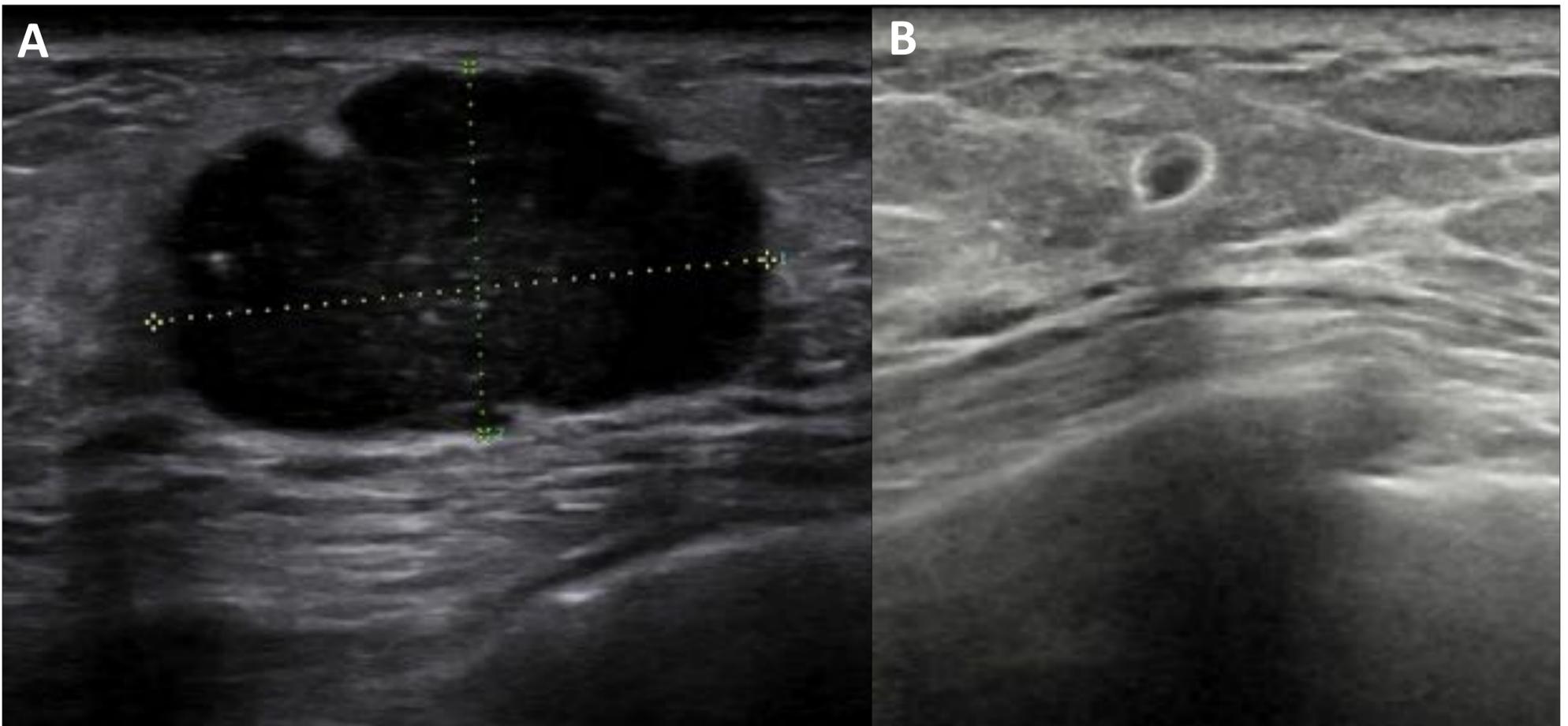


Fig. 18 : CASO 4 Nódulo sólido marcadamente hipoecogénico y polilobiulado con microcalcificaciones que desaparece por completo post NA persistiendo las microcalcificaciones y apareciendo fibrosis (marcado por marcador metálico) (BIRADS 5). Ecografía LIC superior de mama derecha pre NA (A) y post NA (B)

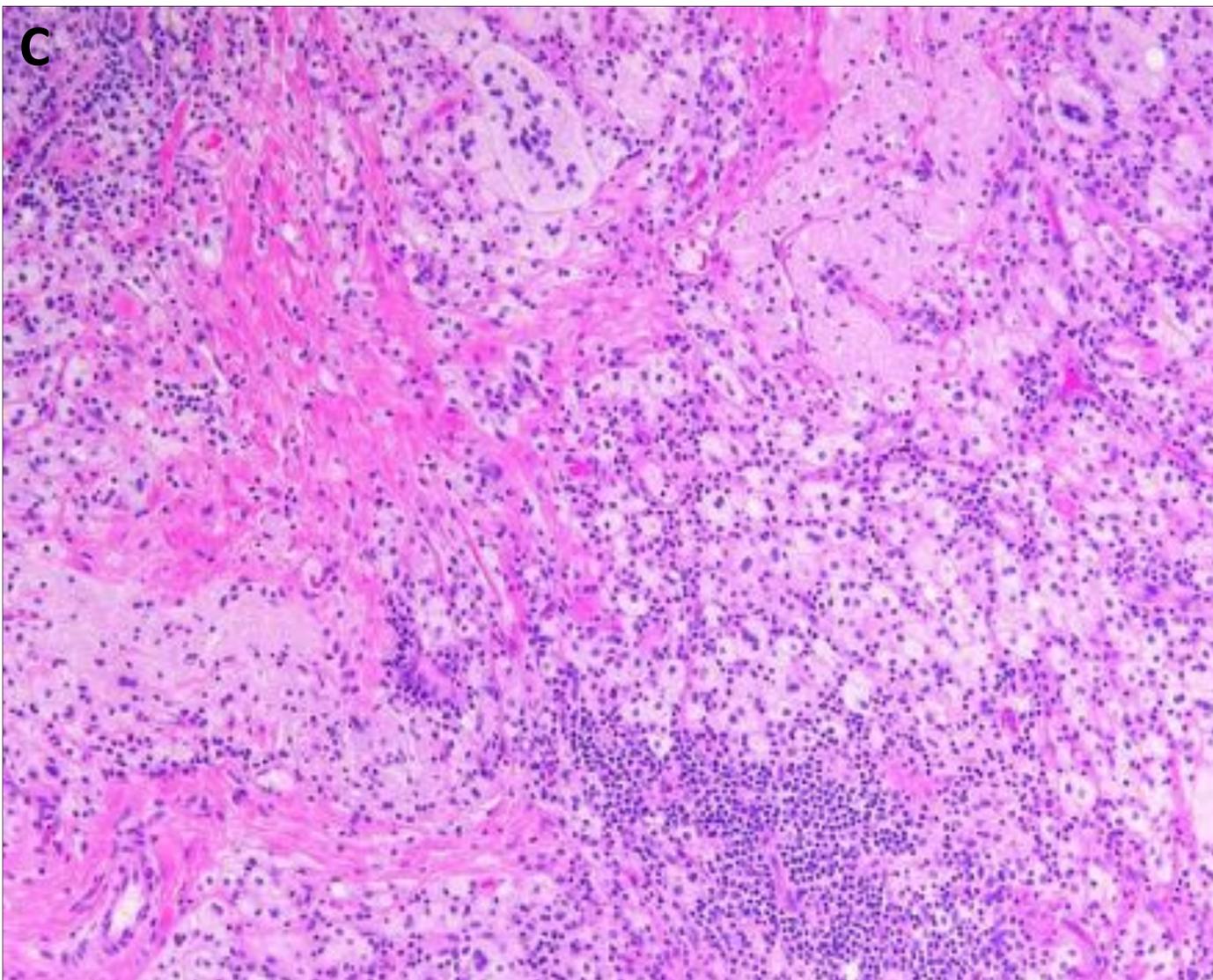


Fig. 19 : CASO 4 RCp Miller y Payne 5/5: Numerosos histiocitos inflamatorios reactivos , linfocitos e intensa fibrosis en relación con cambios extensos fibroinflamatorios y de regresión tumoral completa secundarios a NA. Tinción hematoxilina – eosina de pieza quirúrgica (mastectomía) post NA(E)

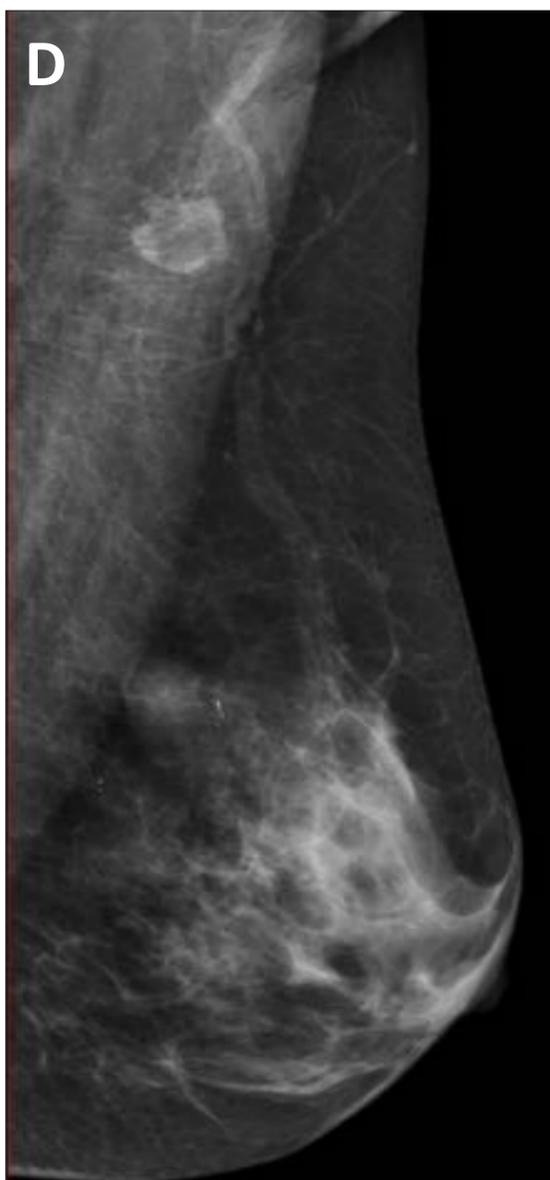
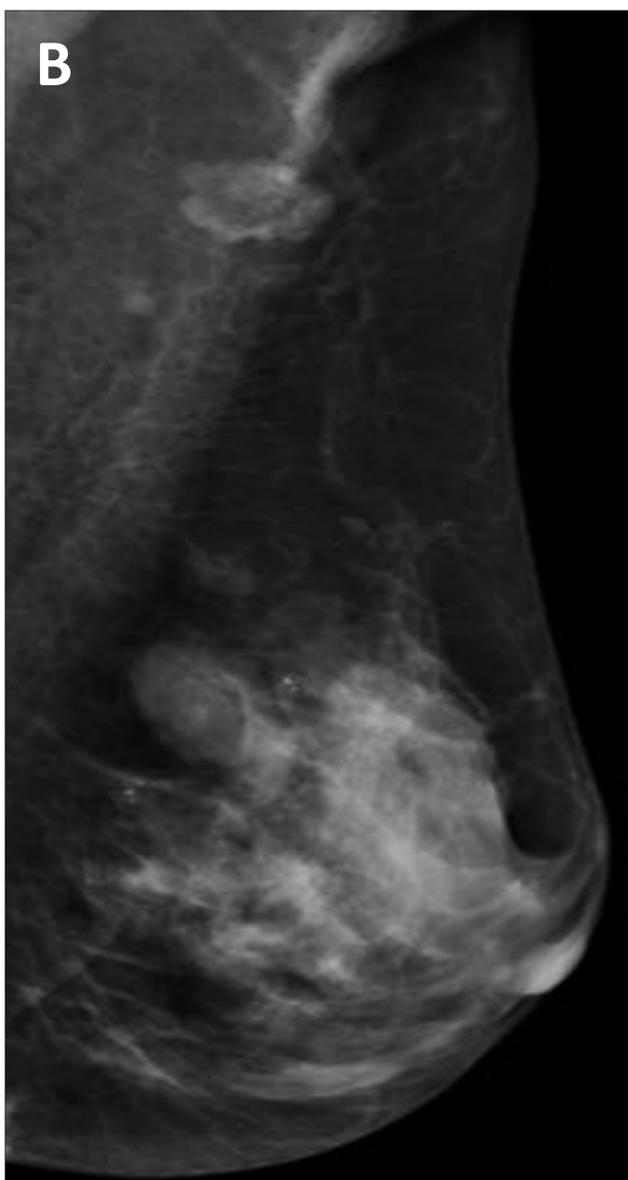
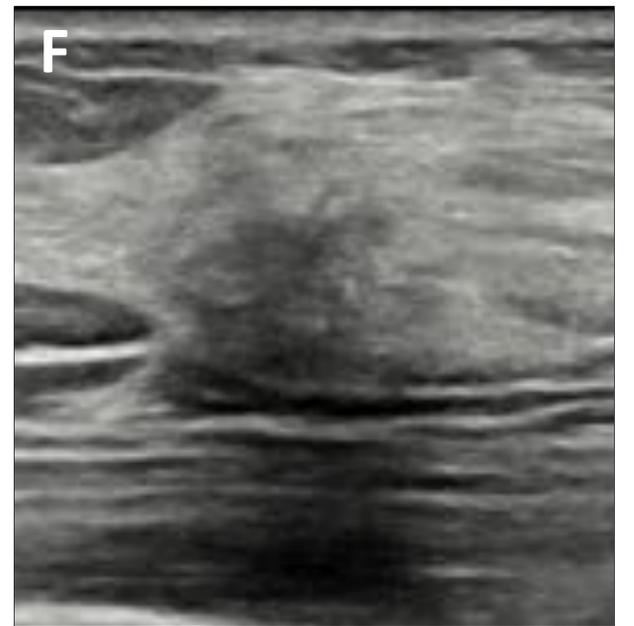
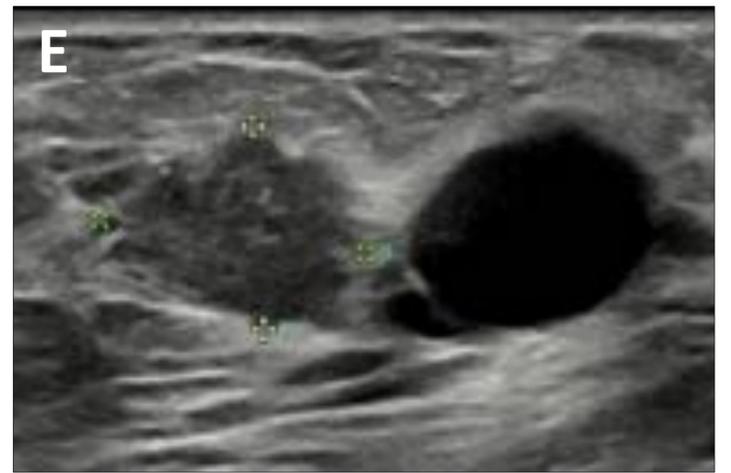
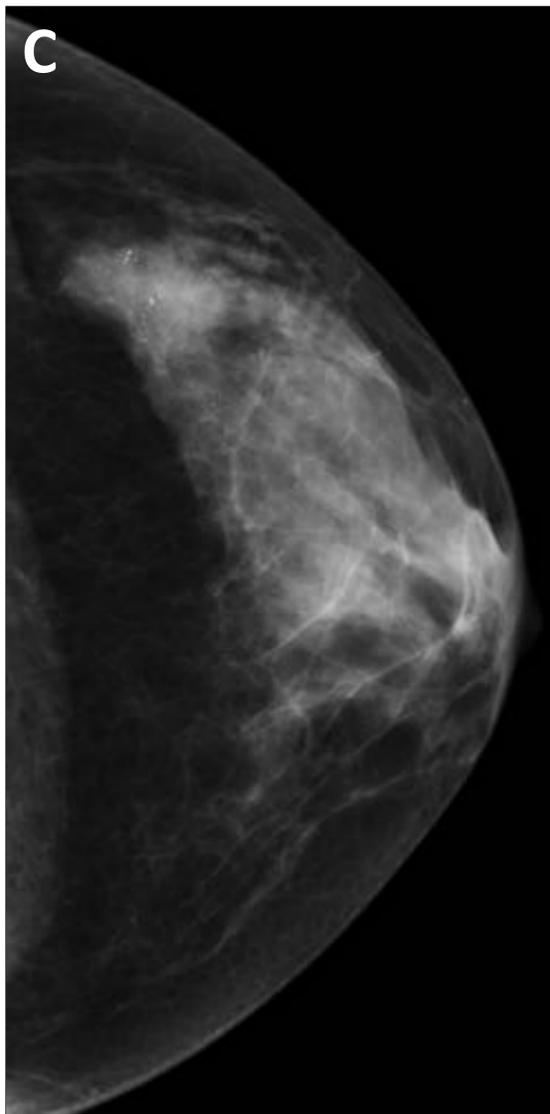
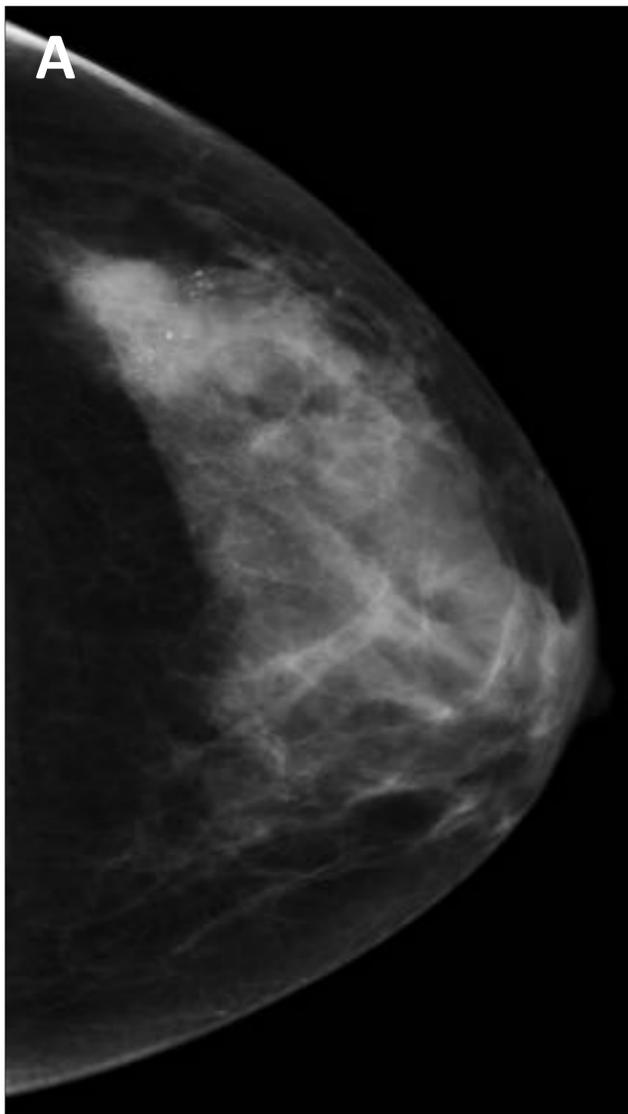


Fig. 20 : CASO 5 Dos agrupaciones de microcalcificaciones amorfas y heterogéneas en CSE de la mama izquierda, separadas 16 mm entre si, que ecográficamente se correlacionan con nódulo sólido irregular de bordes mal definidos de 16 mm que coincide con área palpable. Adyacente a este quiste simple (BI- RADS 5. Luminal B). Post NA las microcalcificaciones persisten en Mx con un diámetro máximo de 45 mm y en ECO, pero el nódulo desaparece ecográficamente y es sustituido por fibrosis. Mx CC y OML pre NA (A y B) y post NA (C y D). ECO de CSE de mama izquierda pre NA (E) y post NA(F).

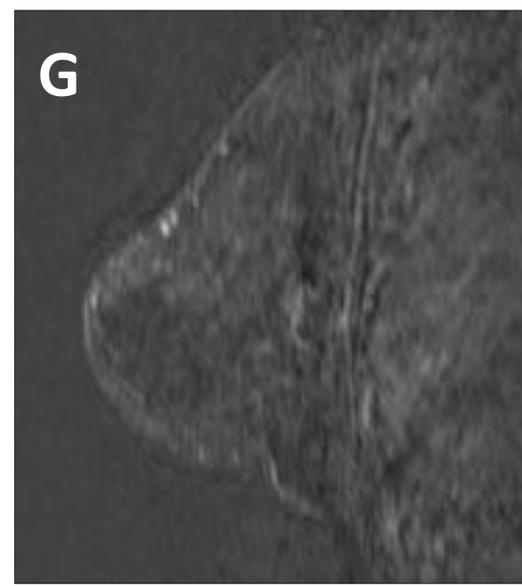
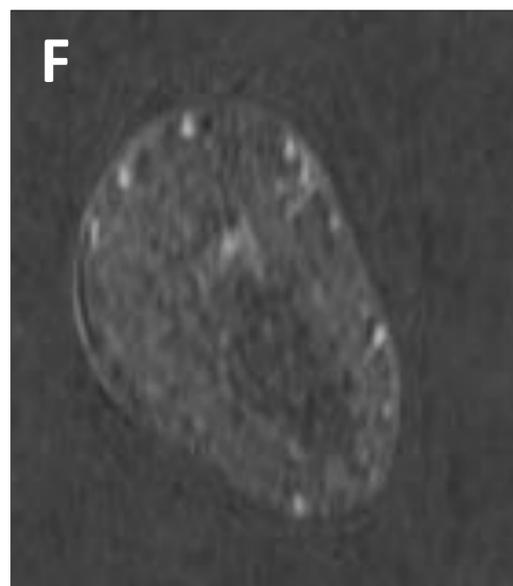
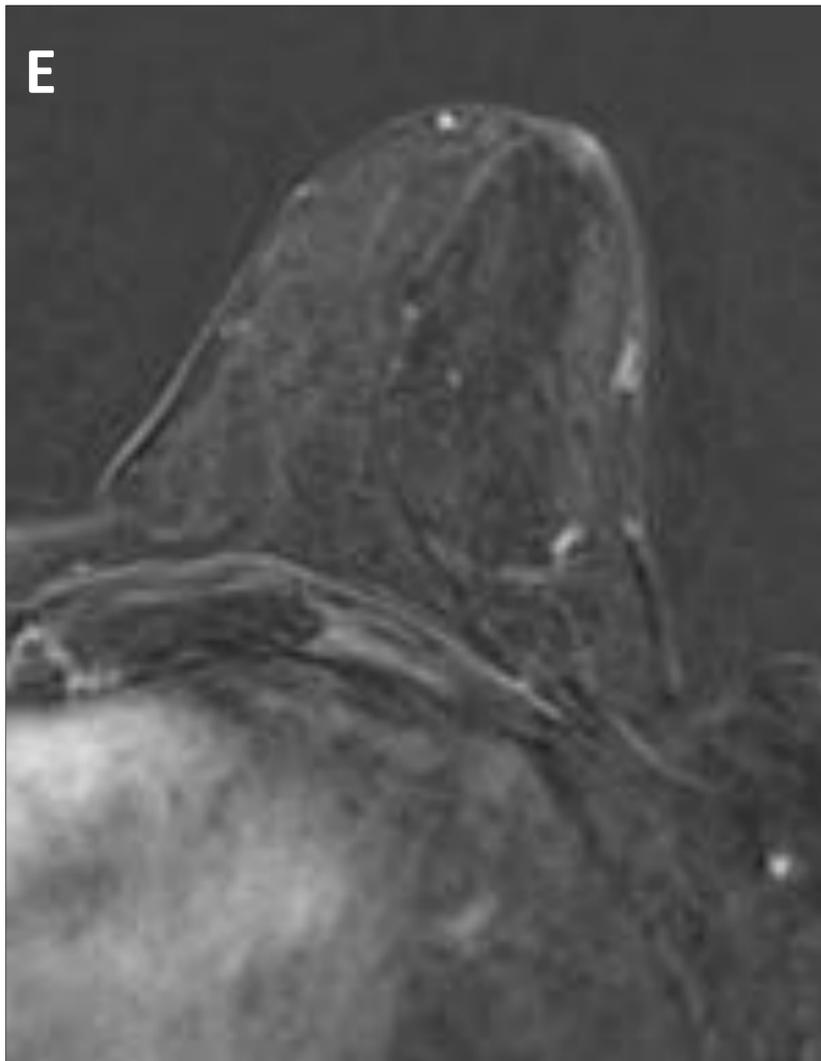
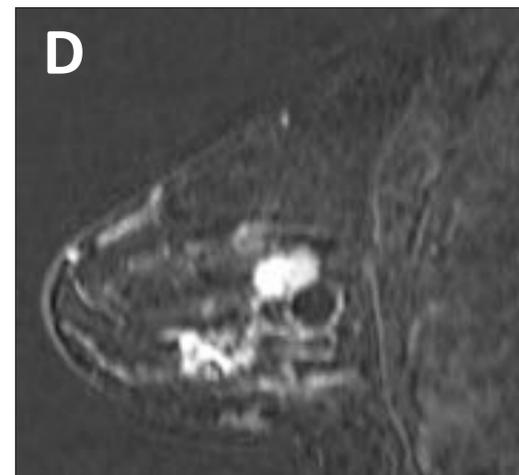
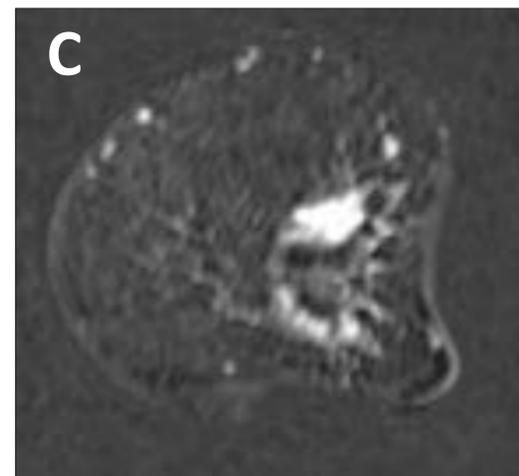
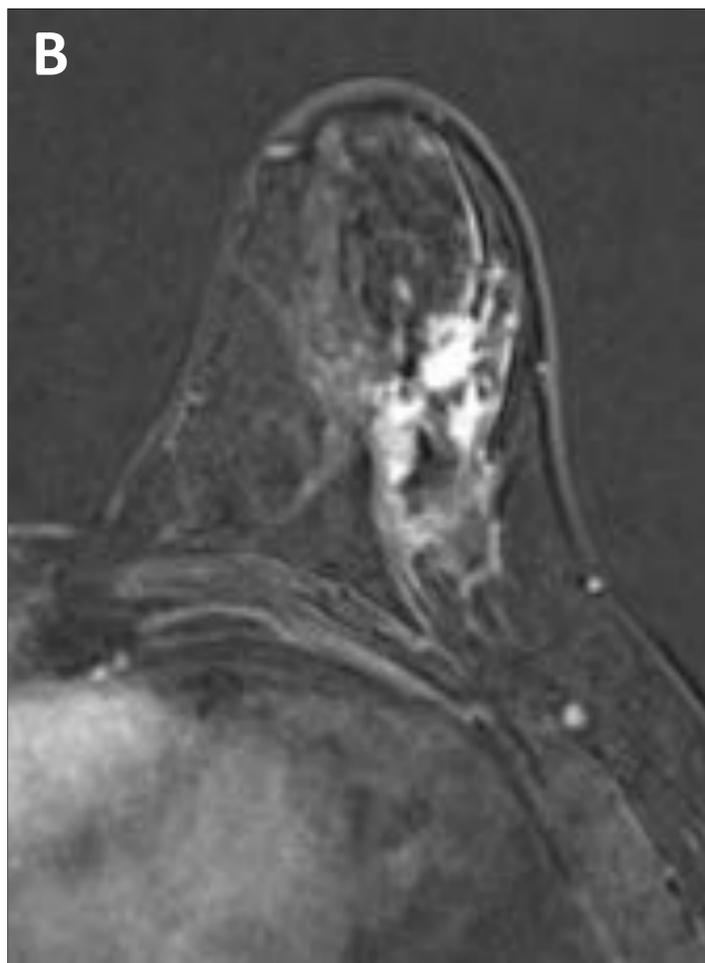
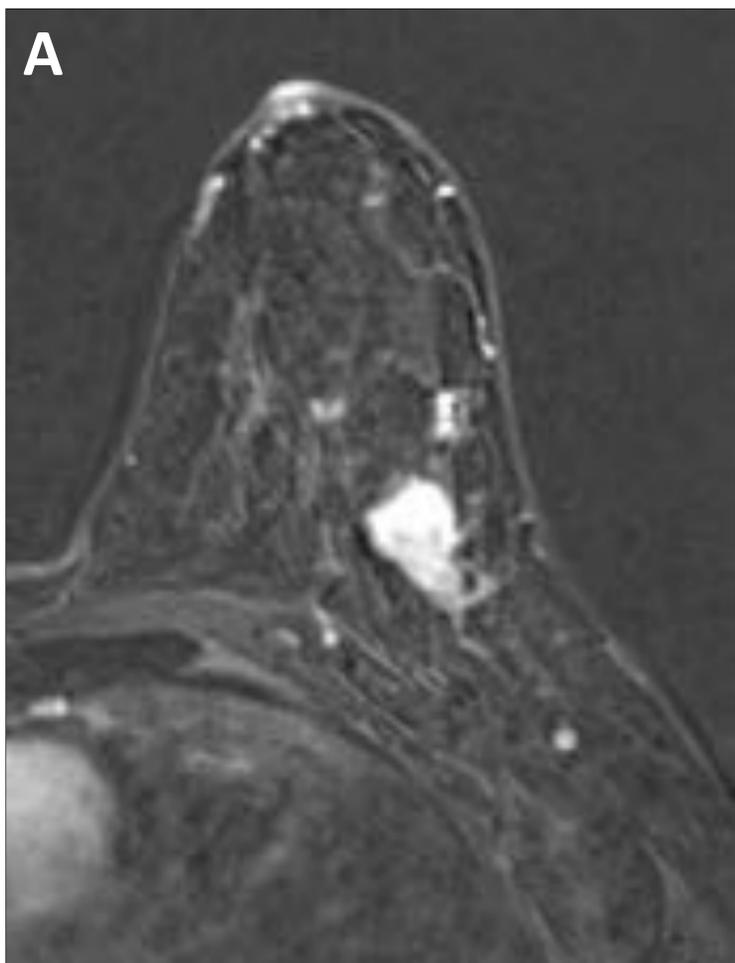


Fig. 21 : **CASO 5** Captación intensa y precoz tipo masa en CSE de la mama izquierda que mide 26 mm y se correlaciona con el nódulo ecográfico. Asocia una captación no masa de morfología lineal con dirección anteroinferior, ocupando en su conjunto un área de 5 cm que se solapa con las microcalcificaciones visualizadas en Mx. (BI- RADS 6, Luminal B) RM, secuencia de sustracción postcontraste 2º minuto axial, coronal y sagital pre NA (A, B, C, D) y post NA (E, F,G)

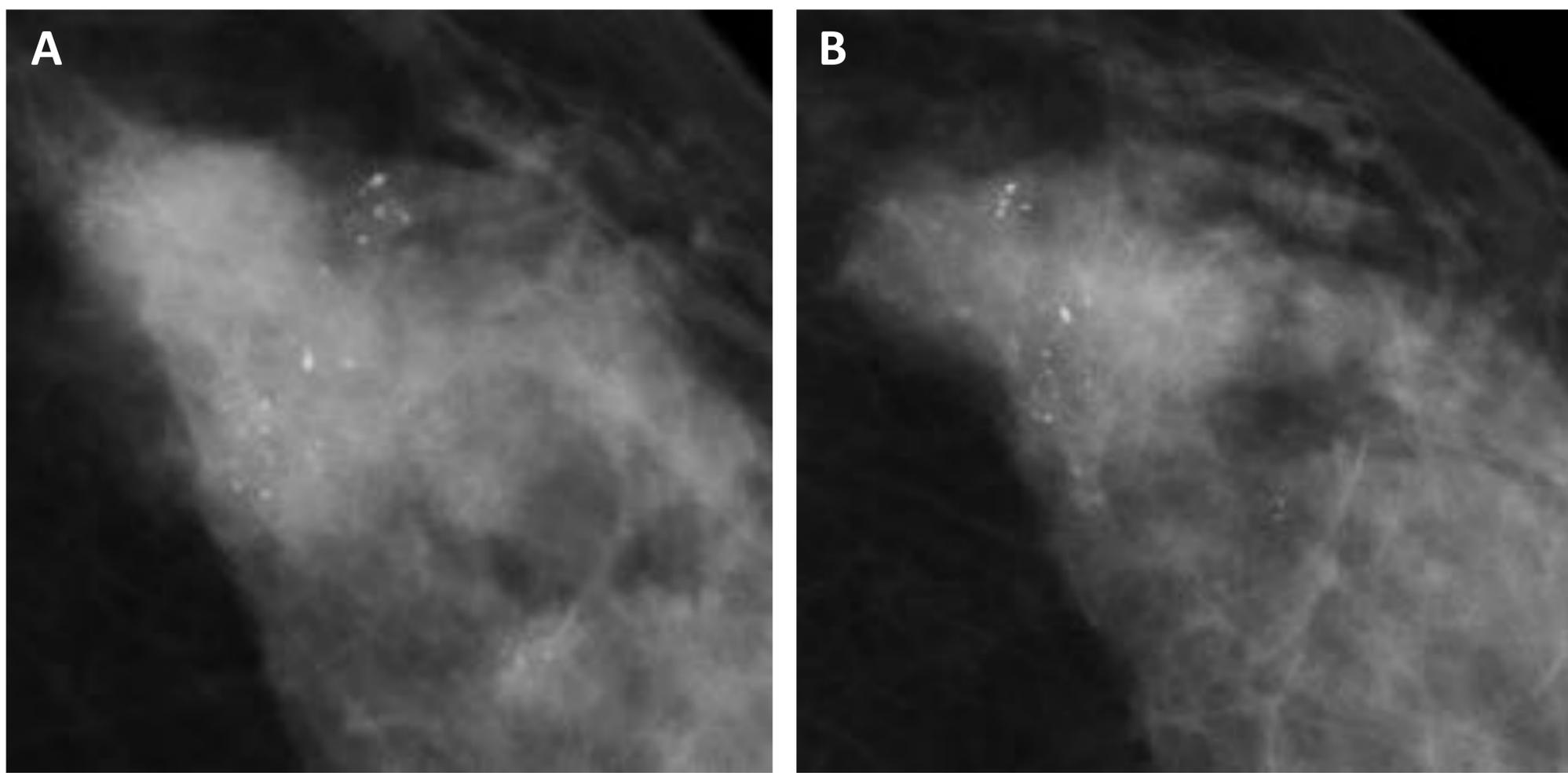


Fig. 22 : CASO 5 Tres agrupaciones de microcalcificaciones amorfas y heterogéneas en CSE de la mama izquierda persistentes post NA. Mx CC pre NA (A) y post NA (B).

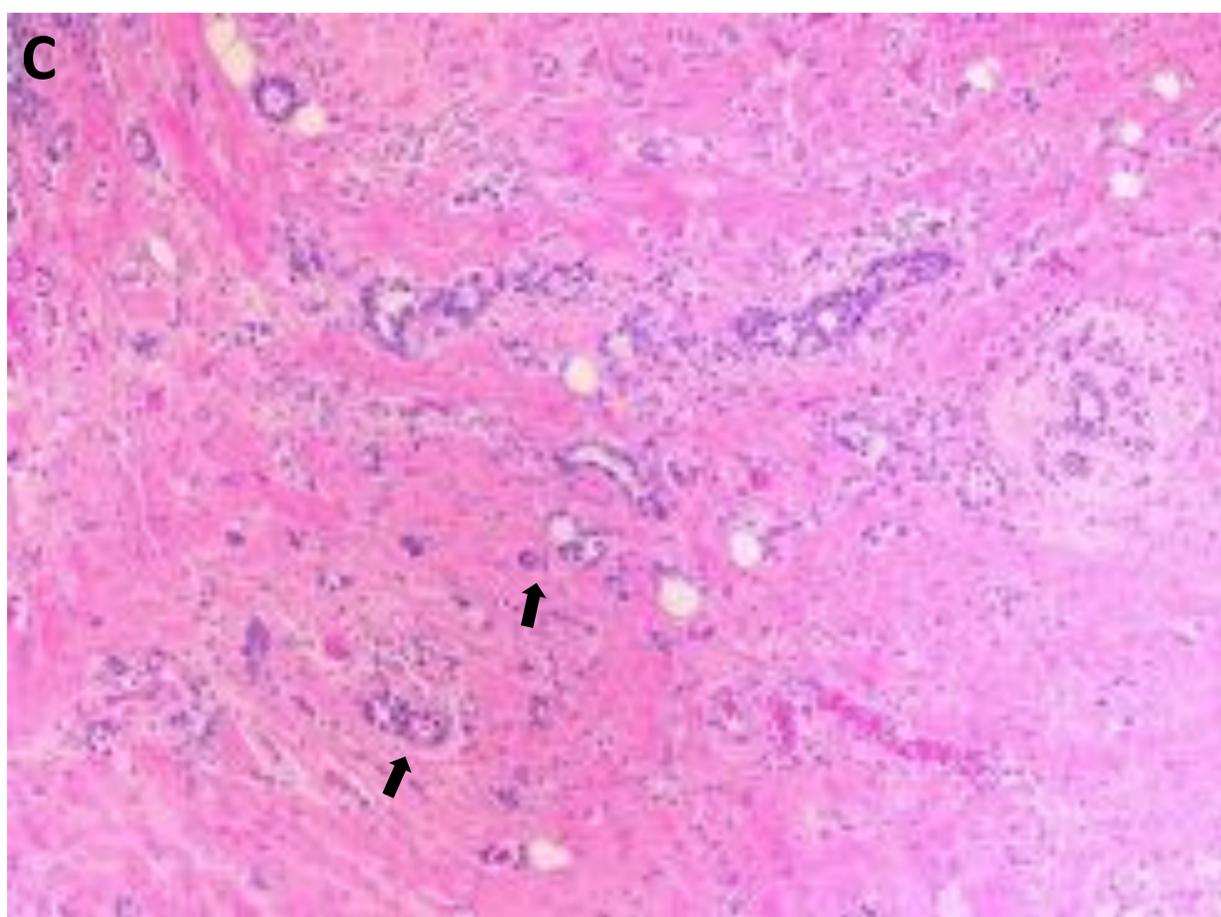


Fig. 23 : CASO 5 foco tumoral residual constituido por una proliferación infiltrante de pequeñas estructuras tubulares y células sueltas, de 1,1 cm de dimensión máxima (→). Respuesta anatomopatológica parcial al NA (RPP). Miller y Payne 3/5. Tinción hematoxilina – eosina de pieza quirúrgica (mastectomía) post NA (C).

4. Discusión

- Del total de pacientes con Ca de mama localmente avanzado con **RCr en RM post NA con microcalcificaciones persistentes**, el **100% fueron CDI**.
- De estos el **80%** presentaron **RCp**, siendo el **100% HER2+**.
- Sólo el **20%** tuvieron una **RPp** (Miller y Payne 3/5) y mostraron un fenotipo tumoral **Luminal B**.

- Estos resultados concuerdan con lo descrito en la literatura en cuanto a la menor sensibilidad y sobreestimación de la RM mama para detectar RCr en subtipos luminales y en CDIS **(1)**

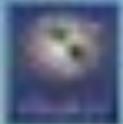


4. Discusión

- Aunque nuestro estudio consta de una muestra muy pequeña y no es estadísticamente significativo ($p < 0,05$), podemos afirmar que:

- Las **microcalcificaciones residuales** *no son sinónimo de enfermedad tumoral residual*, como se ha demostrado en otros estudios realizados **(3)**.

- La **RCr** evaluada por RM en Ca mama con microcalcificaciones persistentes post NA, **no se correlaciona en todos los casos con presencia de células tumorales** en el análisis anatomopatológico de la **pieza quirúrgica (2)**.



4. Discusión

- Ante estos resultados, nos planteamos la siguiente **hipótesis**:

❖ La posibilidad de un tratamiento curativo futuro sin necesidad de cirugía (tumorectomía/ mastectomía) en pacientes estrictamente seleccionadas, con Ca de mama locamente avanzado y microcalcificaciones persistentes con RCr en RM mama post NA.

❖ *Siempre teniendo en cuenta la estirpe e inmunohistoquímica del tumor, y el tipo de tratamiento neoadyuvante recibido.*

4. Discusión

- ❖ Para esto sería obligado la confirmación de RCp post NA mediante realización de múltiples biopsias mínimamente invasivas de las microcalcificaciones asistidas por vacío (BAV) bajo guía ecográfica (si son visibles) o por esteroataxia.
- Se han realizado escasos estudios sobre validación de BAV para confirmación de RCp en pacientes con Ca mama con RCr en RM post NA.
- ❑ De los más significativos **Heil et al 2015 y 2016 (4 y 5)** :
 - Ca mama con RCr post NA en RM, no específicamente relacionado con microcalcificaciones.
 - Mayoría luminales (44%) (HER 2+(26%) y TN (30%).
 - BAV ecoguiada en quirófano previa cirugía.
 - Valor predictivo negativo (VPN) del 94,4% y los falsos negativos (FN) del 5%.
 - *Limitaciones:*
 - Sólo 1 de cada 4 muestras por BAV se correspondía con área tumoral previa (ecógrafos de baja gama en quirófano con mala identificación de zona tumoral y marcadores)
 - Estudio piloto pequeño (n=50) y monocéntrico.



5. Conclusión

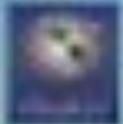
A pesar de que nuestro estudio tiene una muestra (n) pequeña y no es estadísticamente significativo:

1. Corrobora lo descrito por otros estudios:

- HER 2 + puede alcanzar RCp a pesar de la persistencia de microcalcificaciones sobretodo en HER 2 puro **(6)**
- La RM mama a pesar de su excelente correlación radiopatológica en NA, puede mostrar discordancia entre RCr y RCp con aparición de falsos negativos, sobretodo en tumores luminales HER2 – **(6)**

2. Son necesarios nuevos estudios multicéntricos con mayor "n", en pacientes con Ca mama con RCr en RM post NA y microcalcificaciones persistentes:

- Mediante realización de múltiples BAV para comprobación de RCp precirugía.
- Objetivo: lograr VPN del 100% y tasa de FN del 0%.
- Permitirá la realización de un ensayo clínico prospectivo, que evalúe la seguridad clínica de la omisión de la cirugía mamaria tras el NA en pacientes rigurosamente seleccionadas.



6. Referencias

1. Papel de la resonancia magnética de mama en la valoración de la respuesta a la neoadyuvancia. Carmen García Mur, Silvia Cruz Ciria et al. Rev Senol Patol Mamar. 2015; 28(4):181-187
2. Histopathologic Correlation of Residual Mammographic Microcalcifications After Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Breast Cancer. Beatriz E. Andrada, Lei Huo et al. Ann Surg Oncol 2015; 22: 1111-1117
3. Does change in microcalcifications with neoadjuvant treatment correlate with pathological tumor response?. O. Golan, Y. Amitai, T. Menes. Clin Radiol. 2016 May; 71(5):458-63
4. Diagnosis of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer by minimal invasive biopsy techniques. Heil J. et al. British Journal of Cancer 2015: 113, 1565-1570
5. Can a pathological complete response of breast cancer after neoadjuvant chemotherapy be diagnosed by minimal invasive biopsy. Heil. J et al. European Journal of Cancer 69 (2016) 142-150.
6. Human Epidermal Growth Factor 2-positive Breast Cancer with Mammographic Microcalcification: Relationship to Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy. Fayyaz A. K. Marazi et al. Radiology 2018; 288:366-374