



El Tratamiento Neoadyuvante En El Cáncer De Mama: ¿Cuál Es El Papel Del Radiólogo?

Mónica Campos Pérez, Ana Gema Blanco Cabañero, Inmaculada Alcantud González, Cristina López Cárceles, Ángela Fernández López, María Isabel Tercero Azorín, Ricardo Rodenas Lozano, Gloria Giraldo Alfaro.

Hospital General Universitario de Albacete. Albacete.



OBJETIVO DOCENTE

- ✓ **Objetivos principales del tratamiento neoadyuvante** en el cáncer de mama.
- ✓ Revisar cuáles son sus **principales indicaciones** según los **subtipos moleculares**.
- ✓ Revisar sus indicaciones en el **cáncer de mama localmente avanzado**.
- ✓ **Papel del radiólogo** en el manejo de pacientes con tratamiento neoadyuvante.



REVISIÓN DEL TEMA

La **terapia neoadyuvante** es un tratamiento de rutina que se lleva a cabo en las Unidades de Mama y donde **el radiólogo, que forma parte del equipo multidisciplinar**, tiene un papel fundamental a la hora de controlar la evolución de estas pacientes.

Es importante conocer cuáles son las **indicaciones del tratamiento neoadyuvante**, ya que los esquemas de tratamiento varían en función de si son o no localmente avanzados y de los subtipos moleculares.

No obstante, **el papel del radiólogo es importante sobre todo a la hora de controlar la efectividad del tratamiento**, por eso también **revisaremos qué técnicas de imagen** deben usarse, que **métodos de marcaje** son necesarios para un correcto manejo de las pacientes y qué clasificación debemos usar para **valorar el tipo de respuesta**, así como tener una correcta comunicación con los clínicos en los **comités multidisciplinarios**.

En los siguientes apartados iremos desarrollando todos estos conceptos.



1. ¿Qué es la terapia sistema neoadyuvante?

Se trata de aquella **terapia** que se **realiza previamente al tratamiento quirúrgico o a la radioterapia (RT)**.

Sus **objetivos principales** son:

- Mejorar tasa de supervivencia.
- Aumentar la posibilidad de cirugía conservadora.
- Evaluar la respuesta al tratamiento en casos de cáncer de mama localmente avanzado/inflamatorio.
- Evaluar la respuesta al tratamiento en el cáncer de mama operable.

Lo más frecuente es **en base a tratamiento con quimioterapia (QT)**, que **se fundamentará en la inmunohistoquímica (IHQ)** de los tumores, que debemos obtener de manera previa a la aplicación del tratamiento. Esta información nos la proporcionará el patólogo gracias a la muestra de biopsia obtenida por el radiólogo (biopsia guiada mediante técnicas de imagen).

2. ¿Cuáles son los objetivos de estas terapias sistémicas?

- **Aumento** de la tasa de **cirugías conservadoras**.
- Aumento de la **supervivencia libre de enfermedad**.
- **Esquemas de tratamiento más eficaces e individualizados** según la expresión de determinados marcadores biológicos y genéticos.
- **Evaluación in vivo de la quimiosensibilidad al tumor**, siendo la respuesta radiológica completa un indicador de supervivencia libre de enfermedad.



3. ¿Cuáles son las principales indicaciones de la terapia sistémica neoadyuvante?

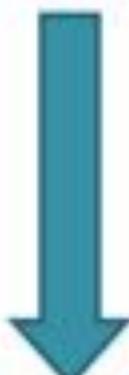
Se utiliza principalmente **en los cánceres de mama localmente avanzados**, que son las situaciones que definiremos a continuación.

- Tumores con un **tamaño mayor o igual a 5 cm**, con o sin afectación ganglionar.
- Tumores **con afectación ganglionar axilar confirmada (PAAF/BAG)** independientemente de su tamaño.
- Tumores **con afectación ganglionar supra o infraclavicular homolateral**.
- Carcinoma **inflamatorio (T4d)**.
- Tumores operables (menores de 5 cm) pero **con relación tumor/mama desfavorable** para la cirugía y deseo de la paciente de conservar la mama.
- Mujeres con **contraindicación/retraso para la cirugía** (ej: embarazo 2º-3º trimestre).



4. Clasificación IHQ del cáncer de mama

La clasificación molecular o **IHQ del cáncer de mama tiene importantes implicaciones pronósticas y terapéuticas**. A continuación presentamos una tabla con los principales subtipos IHQ.

	Subtipo tumoral	Parámetros IHQ	Dianas terapéuticas
<p><i>Mejor pronóstico</i></p>  <p><i>Peor pronóstico</i></p>	Luminal A	RH + Ki 67 < 14%	HT**
	Luminal B Her 2 -	RH +, Her 2 -, Ki 67 > 14%	HT
	Luminal B Her 2 +	RH +, Her 2 +	HT + Ac. Monoc.
	Her2 +	RH -, Her 2 +	Ac. Monoclonales
	Triple negativo	RH -, Her 2 -	QT

*Se tratan de **factores de mal pronóstico** para el cáncer de mama: alto porcentaje de Ki 67, alta tasa de mutación p53, indiferenciación tumoral, alto grado tumoral, tamaño tumoral grande, afectación ganglionar, estadios avanzados en el momento diagnóstico.

** La hormonoterapia (HT) neoadyuvante tiene menor evidencia y está en fases más experimentales. En nuestro servicio se ha utilizado durante el periodo COVID-19 en pacientes con carcinomas luminales a las que se les iba a retrasar el tratamiento quirúrgico por la situación derivada de la pandemia.



5. ¿Cómo realizamos la evaluación de respuesta al tratamiento neoadyuvante?

El objetivo principal es **evaluar el tamaño tumoral antes y después del tratamiento.**

¿Cómo hacemos el **control radiológico en la neoadyuvancia**? Utilizamos el siguiente esquema:

- **Evaluación pretratamiento** → mamografía + ecografía + RM *
- Control a mitad de tratamiento → ecografía (añadimos mamografía si lo consideramos necesario).
- **Finalizado el tratamiento** → reevaluamos con mamografía + ecografía + RM. **

En esta evaluación pretratamiento colocamos un **marcador tumoral, para luego localizar la lesión con facilidad en posteriores controles.*

***En el control final colocamos una **semilla paramagnética**, para facilitar la localización del tumor y/o ganglios patológicos durante la cirugía.*

Debemos tener en cuenta que **la mayor correlación radiopatológica para valorar el tamaño tumoral se obtiene con RM**, debido a que tiene:

- Alta resolución espacial.
- Mayor capacidad para diferenciar entre fibrosis vs tumor residual.
- Mejor capacidad para valorar otros focos de captación de pequeño tamaño.
- Estima tamaño correcto del tumor en el 63% casos (frente a un 38% en la mamografía y 43% en ecografía).
- Presenta menor limitación a la hora de medir los límites tumorales en patrones glandulares densos heterogéneos (ecografía) o densos (mamografía).

5.1. Colocación del marcador tumoral en el primer estudio (pretratamiento)

Una buena respuesta a la neoadyuvancia puede hacer difícil la posterior identificación en controles de la lesión.

La **colocación de marcador se realiza con guía ecográfica/estereotaxia** (en caso de lesiones no visibles ecográficamente: microcalcificaciones).

El número de marcadores **depende de la extensión de la lesión.**

- Si la lesión es > 2.5 cm se delimita con dos marcadores su eje mayor (uno medial y otro lateral).
- Si la lesión es < 2.5 cm se delimita con un marcador (en el centro de la lesión)

También debemos **marcar aquellos ganglios que son patológicos.**

La colocación de estos marcadores **también favorece el posterior estudio histológico** en casos donde se ha producido una respuesta completa a la neoadyuvancia.



Ejemplos de marcadores utilizados en nuestro centro. Imágenes obtenidas de la Web oficial de Tumark (Leleman).

<https://leleman.es/es/producto/tumark-vision/>



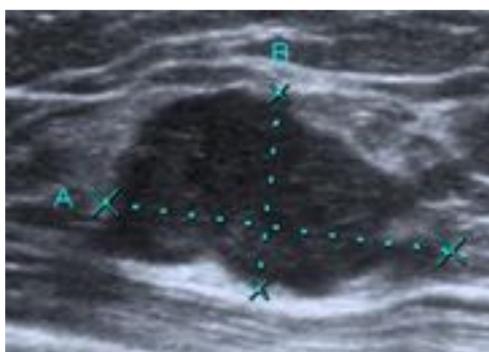
5.2. Colocación de semilla paramagnética (último control, antes de la cirugía)

Se trata de un **dispositivo que se coloca mediante guía ecográfica para la localización preoperatoria de lesiones no palpables** aproximadamente 30 días antes de la cirugía.

Este sistema permite mejor planificación y aprovechamiento de quirófano respecto al arpón, los cuales deben colocarse en el mismo día, justo antes del procedimiento quirúrgico.

Se suele colocar **una en el centro de la lesión**.

Se puede colocar una en el tumor **y otra en el ganglio si hay más de 3 cm de distancia**, porque en caso de estar más cerca el sistema de detección puede fallar en la detección de las dos semillas diferentes.

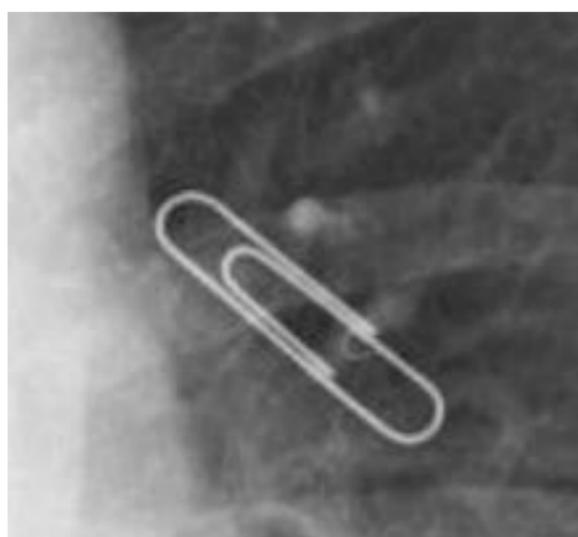


Lesión mamaria biopsiada con resultado de carcinoma ductal infiltrante (medida entre las líneas discontinuas).

Colocación de marcador previo a tratamiento neoadyuvante (flecha naranja) en el centro de la lesión.



Control postneoadyuvancia donde se aprecia disminución de la lesión y colocación de semilla paramagnética (flecha verde), que también se aprecia en la radiografía de tórax (adyacente al clip metálico)





6. ¿Cómo evaluamos la respuesta de una lesión tumoral tras el tratamiento neoayuvante?

Hay dos clasificaciones ampliamente utilizadas:

- ❖ En función del tamaño tumoral (es la más usada):
 - **No respuesta:** sin cambios en el tamaño tras el tratamiento.
 - **Respuesta parcial menor:** cuando el tamaño tumoral disminuye <50%
 - **Respuesta parcial mayor:** si el tamaño tumoral disminuye >50%
 - **Respuesta completa:** desaparición de las lesiones y ausencia de áreas de realce patológicas en RM.
- ❖ En función de la morfología tumoral:
 - Tipo de reducción **concéntrica:** disminución del tamaño tumoral circunferencial (de la periferia al centro).
 - Tipo **fragmentación:** se da si el tumor presenta rotura o segmentación interna, sin variación del tamaño tumoral.
 - Tipo **mixto.** Cuando se da una combinación de los dos tipos anteriores.

Esquema-resumen de los protocolos para evaluación de tratamiento neoyuvante.

**Mx: mamografía*

- Evaluación pretto → Mx + ecografía + RM.
- Control a mitad de tto (ecografía +/- Mx).
- Finalizado el tto → Mx + ecografía + RM.

Colocación de marcador tumoral

Colocación de semilla paramagnética



7. ¿Cuál es el papel de la RM en la evaluación del tratamiento neoadyuvante?

7.1. Ventajas de la RM

Es una técnica que ha tenido en los últimos años una incorporación progresiva y actualmente tiene **papel bien definido y uso en la práctica clínica habitual**.

Para esta finalidad, **es superior a las técnicas diagnósticas convencionales como la mamografía y la ecografía**.

La Sociedad Europea de especialistas en Cáncer Mama recomienda su uso para la valoración de respuesta a la neoadyuvancia con un **nivel de evidencia tipo 1 y grado de recomendación A**.

La RM permite la **valoración exacta de la respuesta al tratamiento neoadyuvante y la extensión residual del tumor**, lo cual es esencial para planificar un adecuado tratamiento y ver qué pacientes se beneficiarán de cirugía conservadora.

Se debe realizar un protocolo básico, que debe incluir secuencias que permitan una correcta resolución témporo-espacial para el estudio de características morfológicas y funcionales, así como calcular la diferencia entre los volúmenes tumorales pre y postneoadyuvancia.

7.2. Protocolo de la RM de mama para valoración de tratamiento neoadyuvante

El estudio debe **realizarse en decúbito prono** para minimizar artefactos respiratorios, con un correcto **sistema de fijación de la mama** para evitar al máximo el artefacto de movimiento.

El protocolo estándar incluye:

- Secuencias potenciadas en T2 con o sin supresión grasa.
- Secuencias potenciadas en T1 basal (sin contraste).
- Secuencias T1 tras administración de contraste (estudio dinámico).
- Secuencias de difusión (incluyendo el mapa ADC).

En este caso **es muy importante hacer un correcto postprocesado** de las imágenes, que debe incluir:

- **Sustracción**(para eliminar el realce parenquimatoso de fondo).
- Proyecciones de máxima intensidad (**MIP**).
- Reconstrucciones tridimensionales (**MPR**), para la obtención de imágenes tridimensionales siguiendo la arquitectura del lobulillo mamario.
- **Curvas funcionales (intensidad señal-tiempo)**, para obtención de información cualitativa sobre la variación en el tiempo de la intensidad de realce de las lesiones.
- **Cálculo coeficiente de difusión aparente (CDA)**, que tiene valor pronóstico y también puede variar a lo largo del tratamiento. A menor valor de CDA peor pronóstico, pues se trata de tumores con mayor grado de celularidad.



7.3. ¿Qué limitaciones presenta la RM a la hora de esta valoración?

La mamografía y ecografía son menos precisas que la RM a la hora de estimar el tamaño tumoral residual.

Sabemos que las limitaciones de la mamografía son sobre todo ante mamas densas y de la ecografía si la ecoestructura es heterogéneamente densa.

En el caso de la RM, podemos encontrar una **infraestimación de la respuesta en caso de realces tipo no masa en el lecho tumoral**, como por ejemplo en casos de:

- Componente intraductal.
- Cambios postneoadyuvancia en el estroma (fibrohialinosis, epitaliales, ectasias, adenosis).

También podemos encontrar lo contrario, una **sobrestimación de la respuesta en la RM**. En este caso **no hay realce en el lecho tumoral aunque sí hay lesión**. Son los casos de:

- Focos de carcinoma invasivo < 5 mm.
- Carcinoma de estirpe lobulillar muy fragmentado o carcinomas de estirpe no usual (mucinosos).



8. La importancia del comité multidisciplinar de mama para el manejo de pacientes con cáncer de mama y tratamiento neoadyuvante

Estos comités multidisciplinarios permiten el **manejo individualizado de las pacientes y toma de decisiones en base a un consenso multidisciplinar.**

Son **especialmente importantes en los casos de cáncer de mama localmente avanzado**, donde las pacientes son evaluadas en tres puntos del proceso:

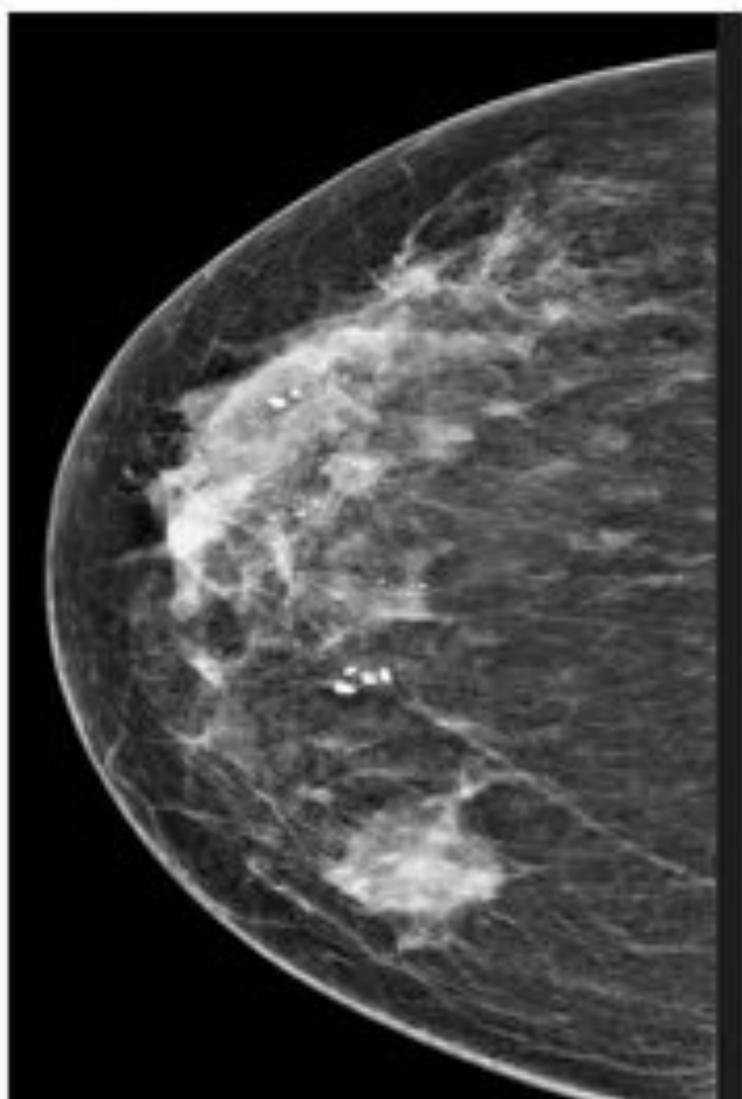
1. **Inicial.** Valoración de la posibilidad de cirugía conservadora y estadificación de axila preneoadyuvancia. Planificación de la línea de tratamiento más óptima según la histología y la IHQ.
2. **Tras finalizar la neoadyuvancia.** Valorar respuesta tumoral y planificar la cirugía.
3. **Tras cirugía y análisis histológico de la pieza.** Revisión para tratamiento adyuvante y seguimiento.



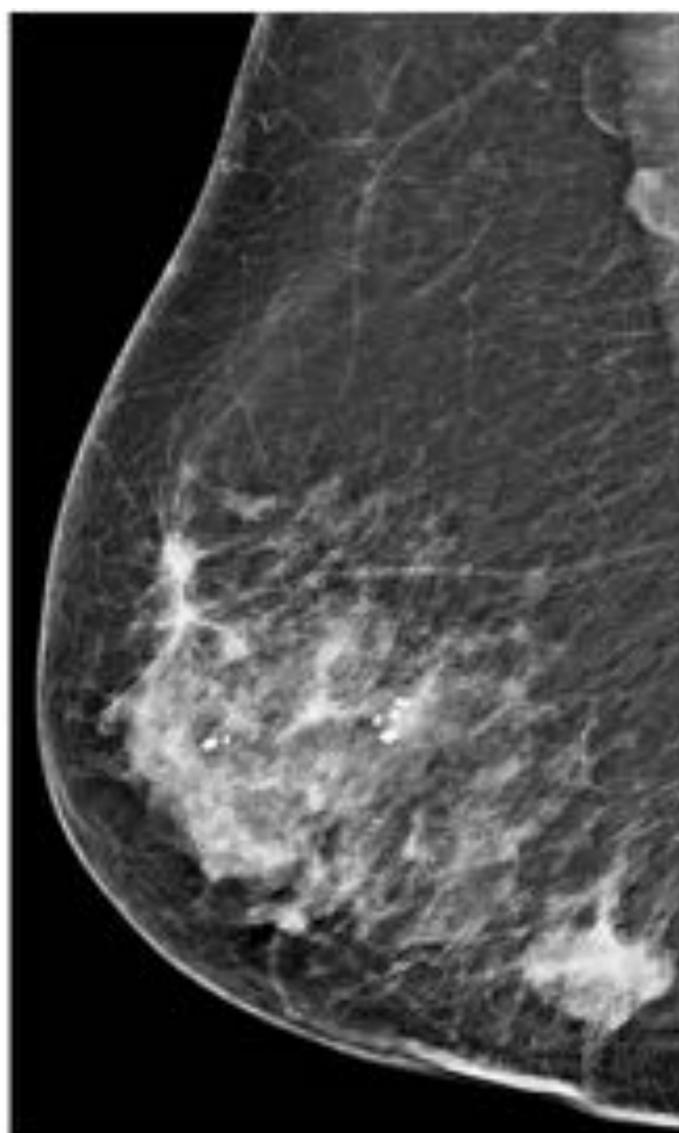
9. Casos clínicos de nuestro centro que ilustran el manejo y tipos de respuesta a la neoadyuvancia

CASO 1: RESPUESTA COMPLETA

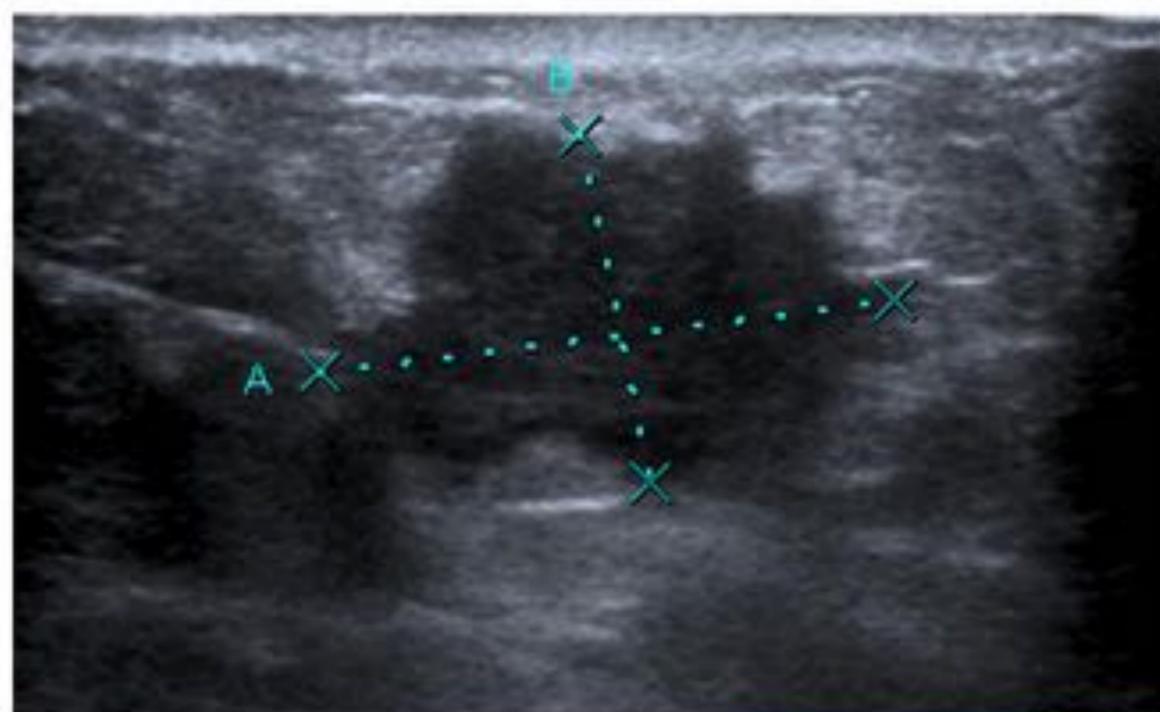
Mujer de 73 años , que acude con nódulo autopalpado en CII (cuadrante infero-interno) de MD (mama derecha). Se realiza Mx + ecografía complementaria.



En CII de MD nódulo de 24 mm
Isodenso respecto al tejido fibroglandular
Morfología irregular, bordes espiculados
Engrosamiento y retracción cutánea.
BI-RADS 5.



Mx DIAGNÓSTICA



Se realiza ecografía complementaria.

ECO DIAGNÓSTICA

CII de MD se palpa nódulo a la exploración física.

En US nódulo sólido, de bordes irregulares, hipoecoico con halo hiperecogénico de aproximadamente 30 x 21 mm, que asocia engrosamiento cutáneo.

No adenopatías asociadas en eco-doppler axilar.

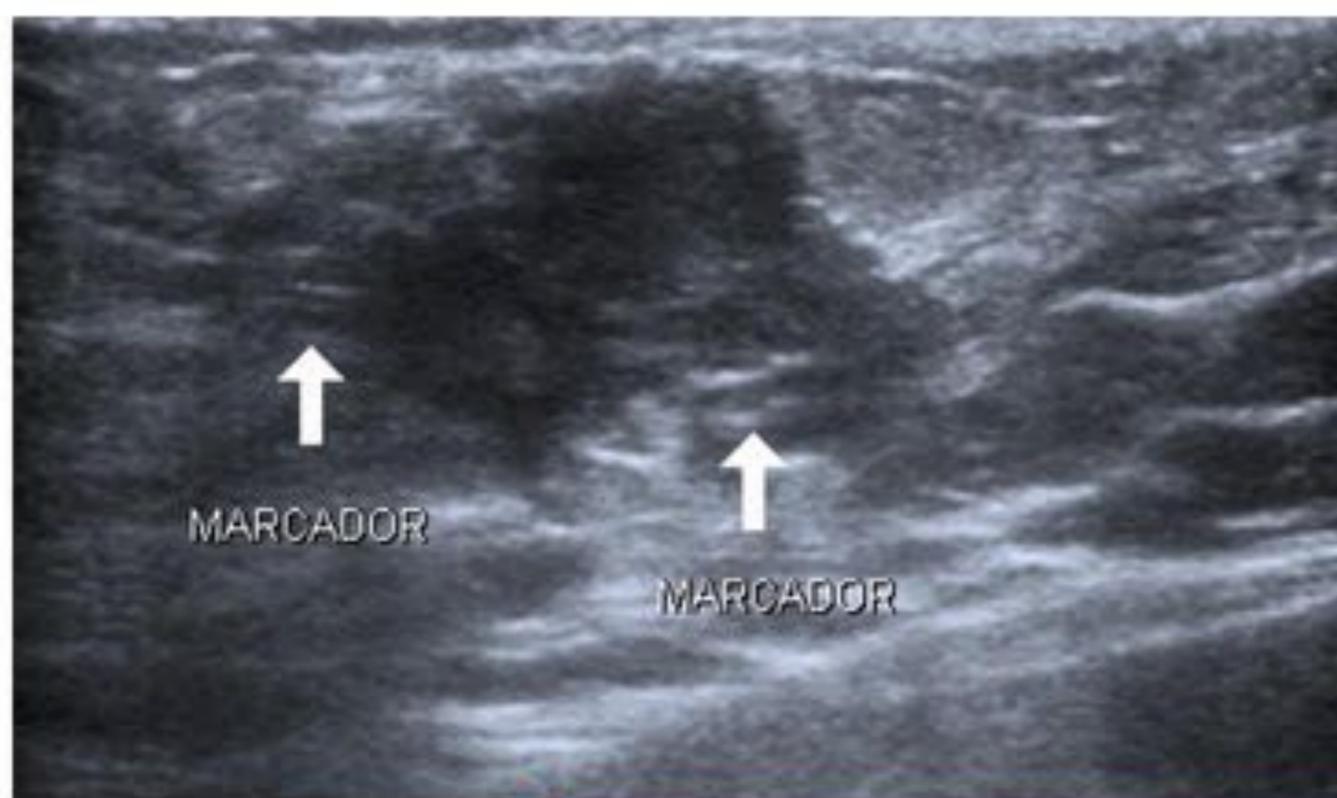
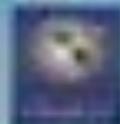
BI-RADS 5.



BAG ECO-GUIADA

Se realiza BAG eco-guiada para diagnóstico histológico
Carcinoma ductal infiltrante de alto grado.

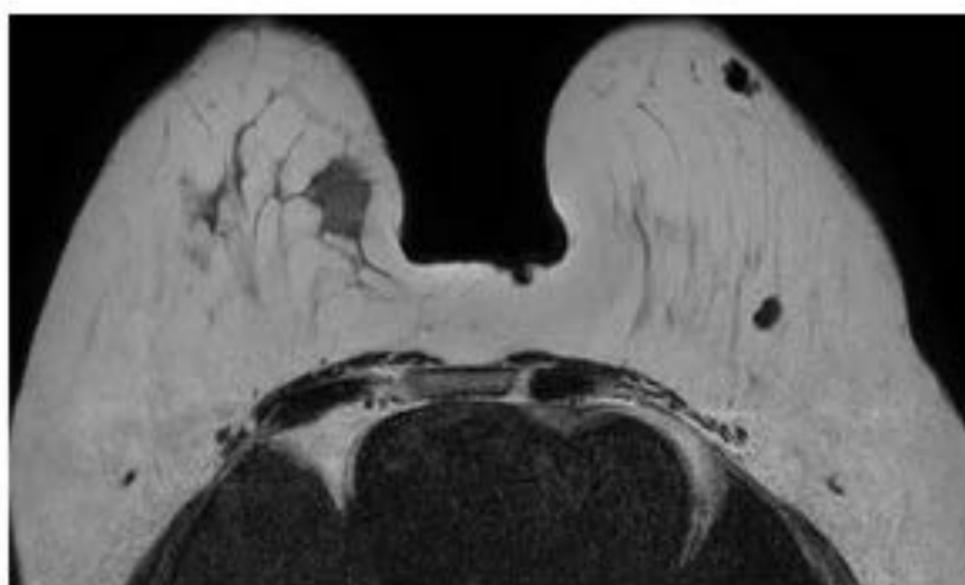
Se presenta en comité → quimioterapia neoadyuvante



MARCADORES PRE-TTO

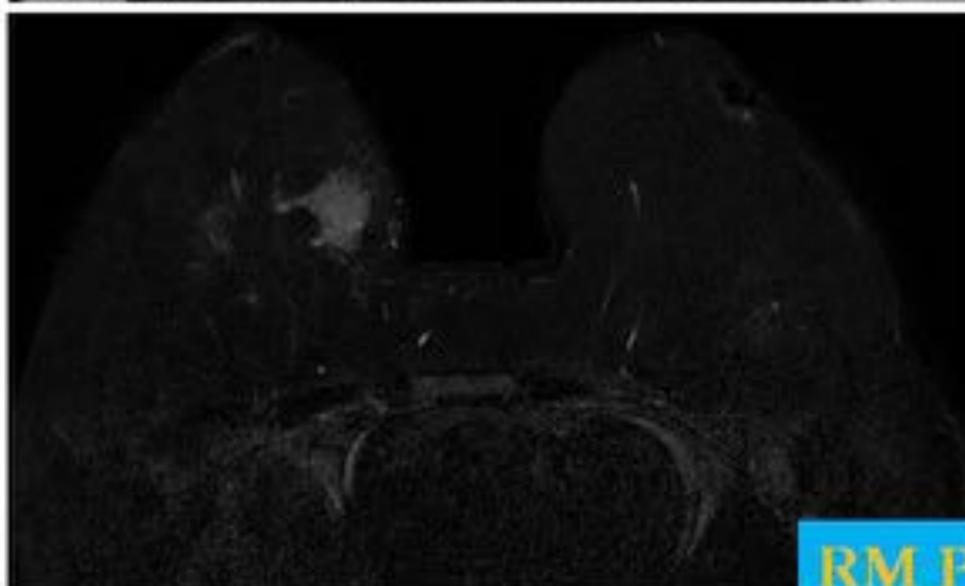
Colocación de marcadores antes de la neoadyuvancia.

Se colocan dos marcadores intralesionales delimitando extremos medial y lateral del nódulo de 30 x 17 mm en CII de MD.

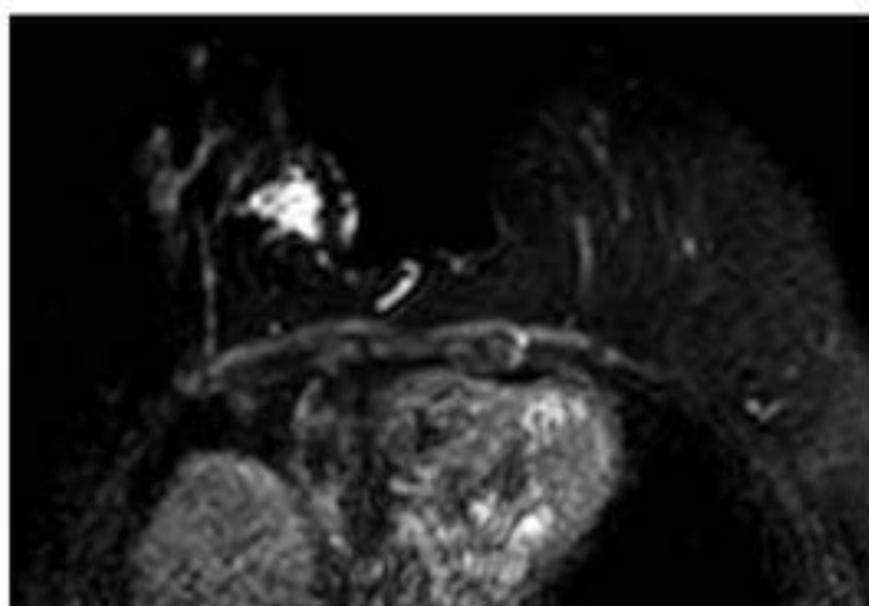


T2 sin y con supresión grasa.

Lesión nodular de 3 x 2 cm en CII de MD.



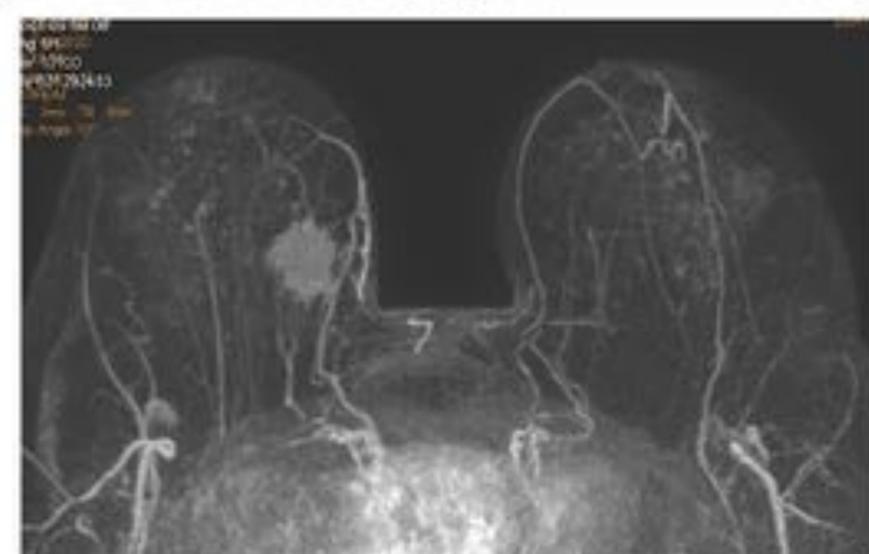
RM PRE-TTO



Estudio dinámico muestra captación de contraste.

Curva cinética tipo III (realce precoz y lavado).

MIP plano axial.



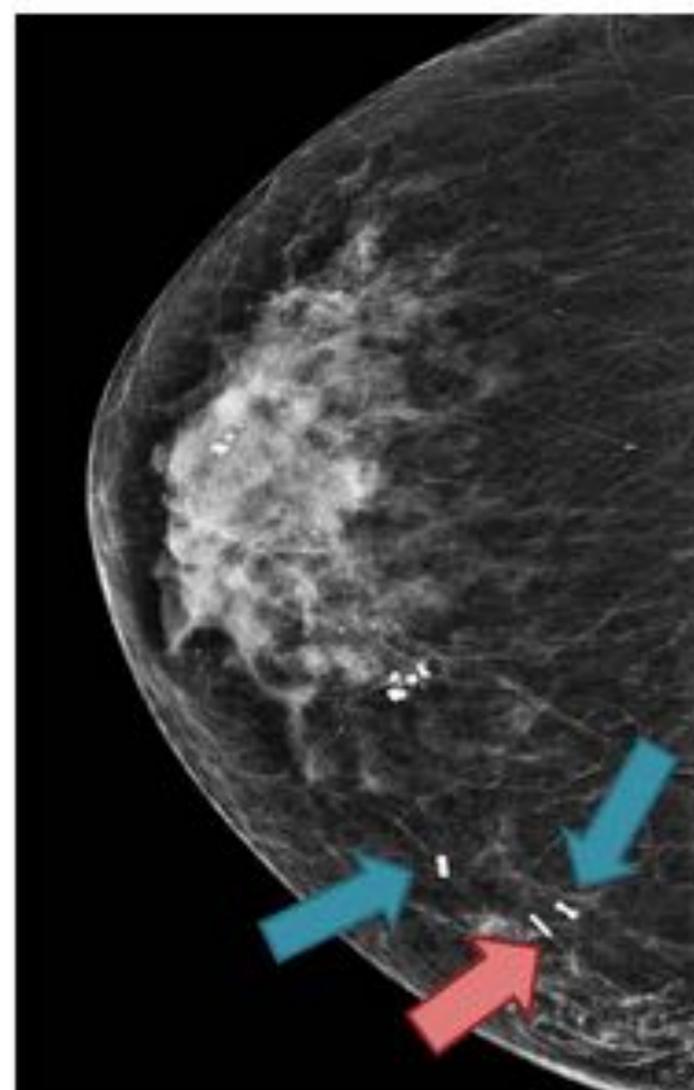
Mx + ECO CONTROL

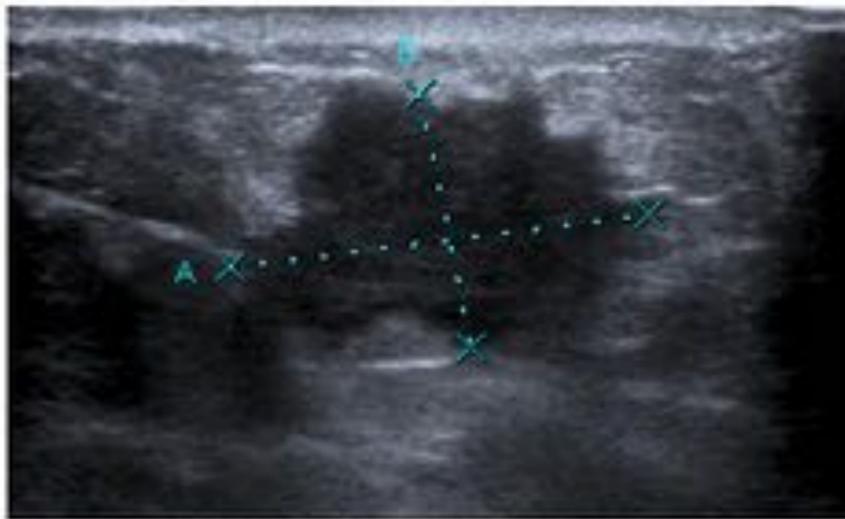
COLOCACIÓN SEMILLA PREQx

En la ecografía de control postneoadyuvancia no se visualiza la lesión. Se visualizan los marcadores en CII de MD.

Tras presentar en comité se decide no realizar RM postratamiento. Paciente candidata a cirugía conservadora por **respuesta completa**.

Se procede a colocación de semilla para cirugía conservadora + BSGC



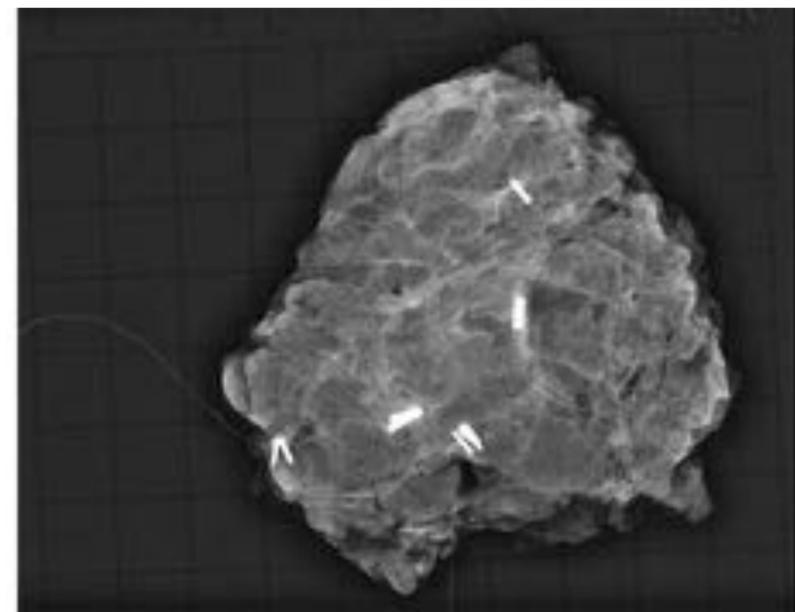
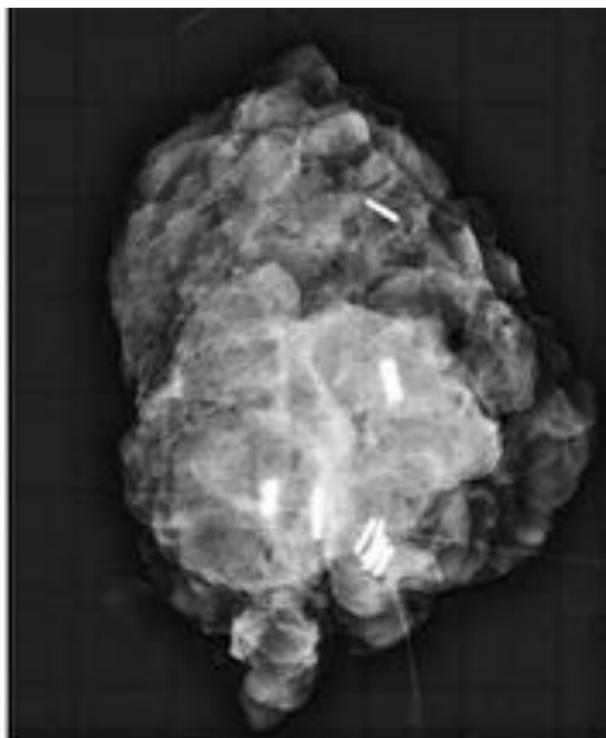


ANTES



DESPUÉS

Comparativamente en la ecografía pretratamiento apreciamos ecográficamente una lesión y postratamiento solo vemos en el lecho tumoral semilla + marcador → Respuesta completa.



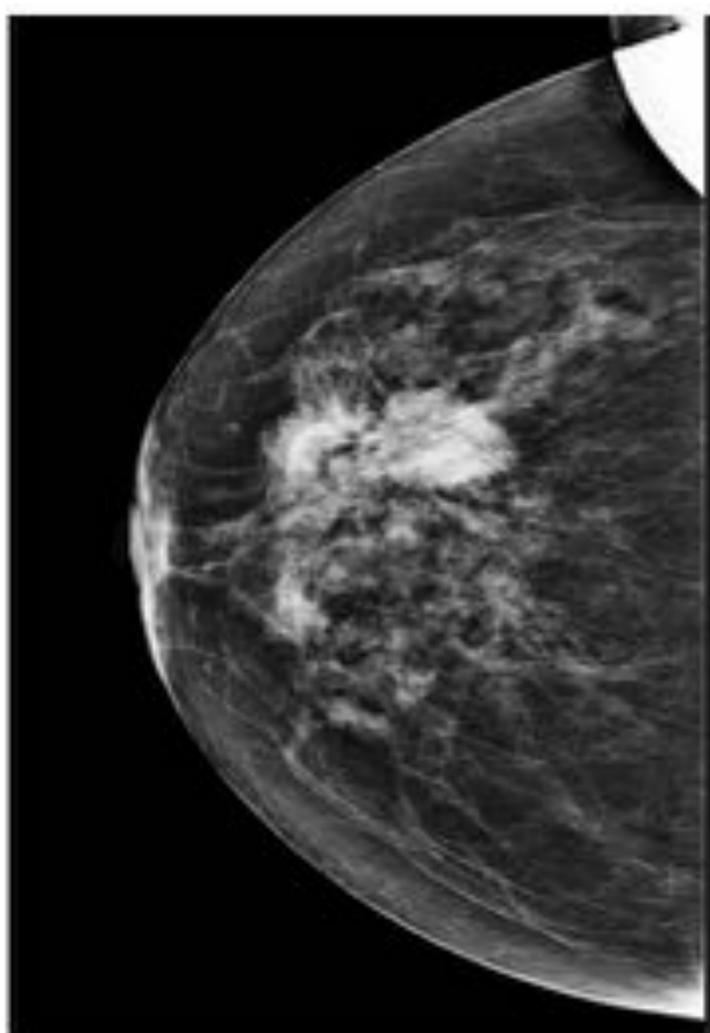
Se realiza tumorectomía de CII de MD, previamente marcaje con semilla.

En la pieza quirúrgica se identifican los dos marcadores metálicos, así como la semilla paramagnética.



CASO 2: RESPUESTA PARCIAL MAYOR

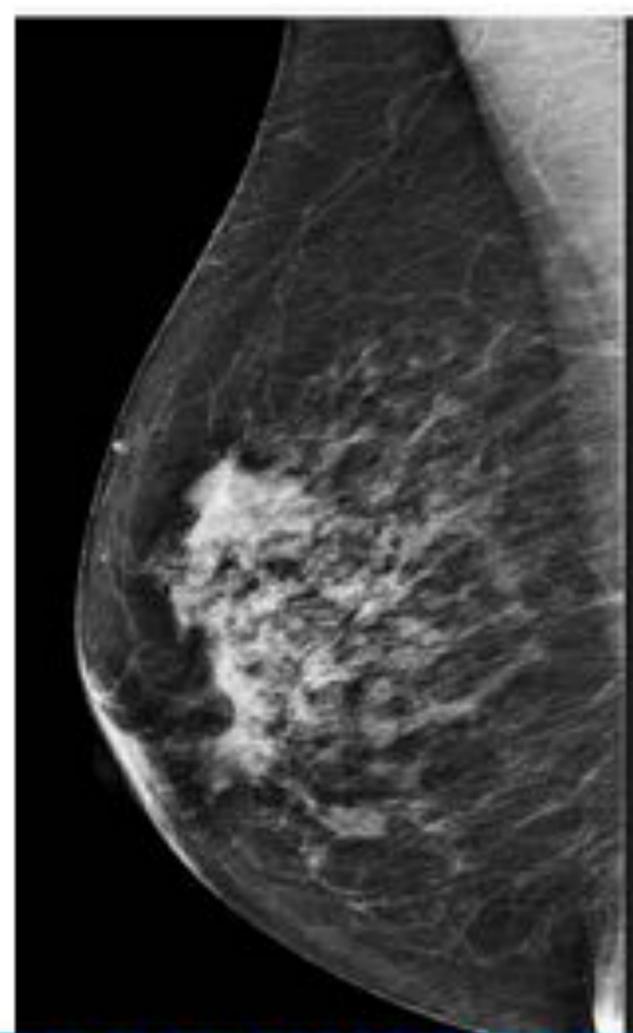
Mujer de 59 años. Se detectó una lesión BI-RADS 4c en el screening. Cuando acudió a nuestra unidad, la paciente además refería palpación de nódulo en CSE (cuadrante supero-externo) de MD.



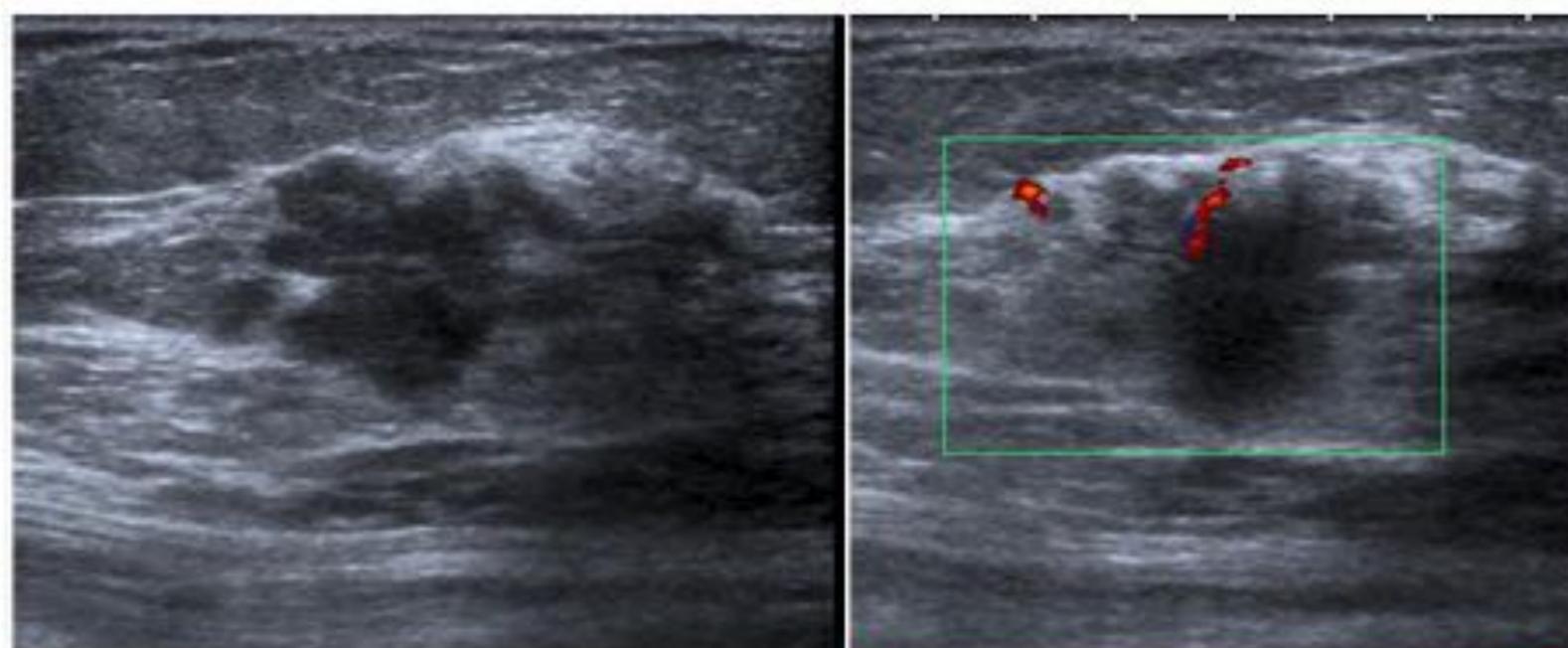
CSE de MD.

Nódulo de 2 x 2 cm aprox., isodenso con el TFG, de morfología irregular, de bordes espiculados.

BI-RADS 5.



Mx DIAGNÓSTICA



ECO DIAGNÓSTICA

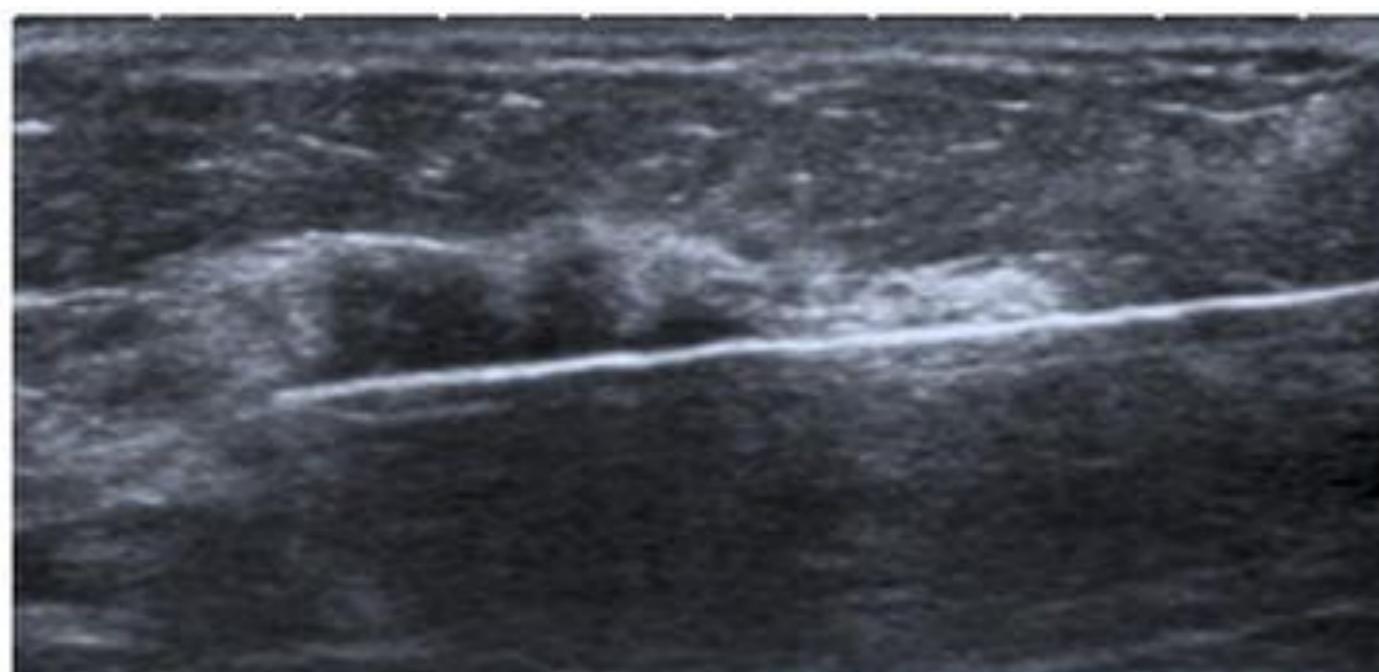
Se realiza ecografía complementaria.

Se palpa nódulo en CSE de MD.

Ecográficamente nódulo sólido de 2.3 x 1.6 cm, irregular, espiculado, hipoecogénico y con aumento de la vascularización interna.

BI-RADS 5.

No ganglios axilares sospechosos en el estudio ecográfico.

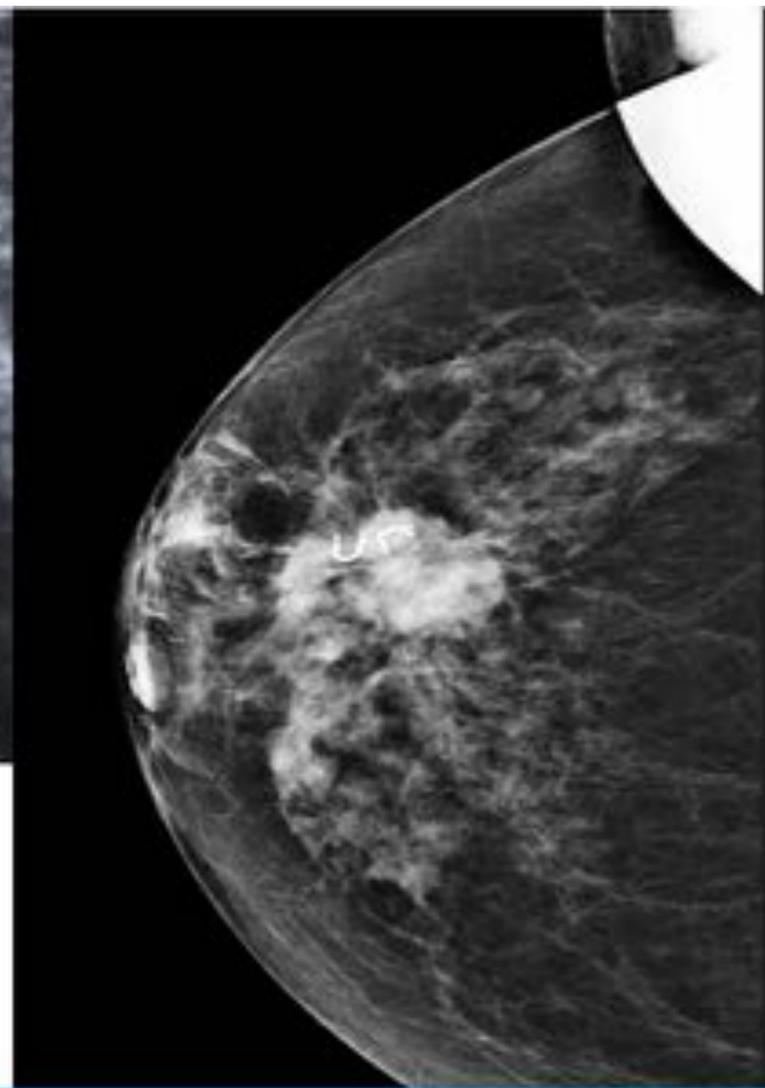


BAG ECO-GUIADA

Se realiza BAG (biopsia con aguja gruesa) para resultado histológico
Carcinoma ductal infiltrante de alto grado.

Se presenta en comité de mama → quimioterapia neoadyuvante

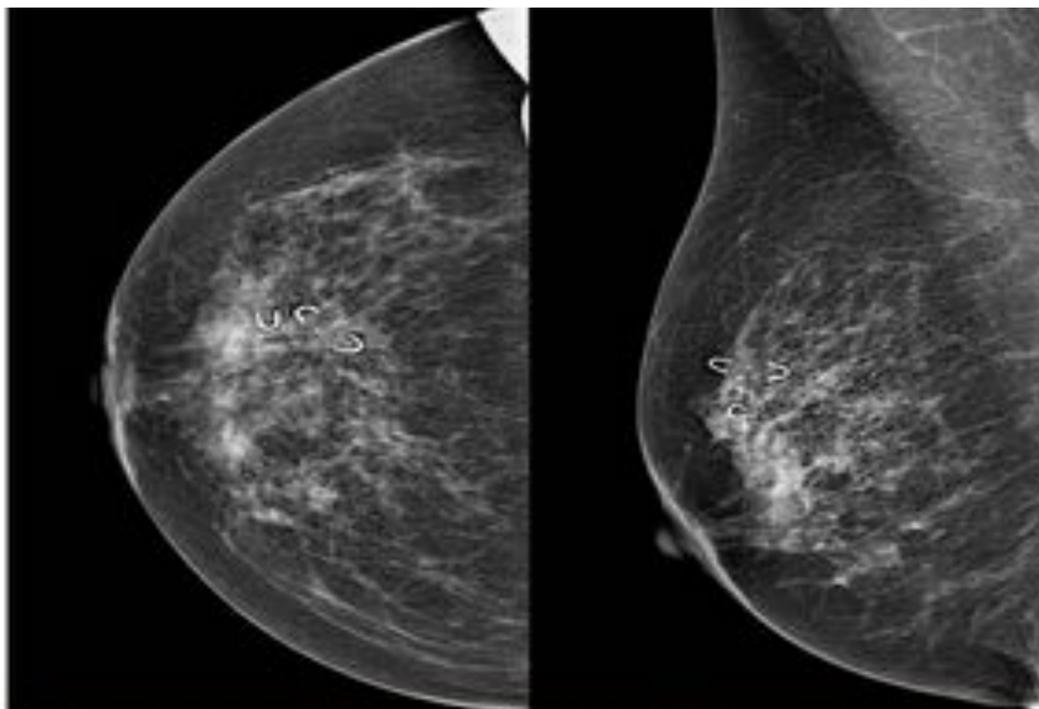
***No se realizó RM porque la paciente era claustrofóbica*



Colocación percutánea de marcadores metálicos mediante guía ecográfica.

Se colocan tres marcadores metálicos, dos de los cuales delimitan el eje mayor superior e inferior y el tercero en borde más posterointerno.

MARCADORES PRE-TTO

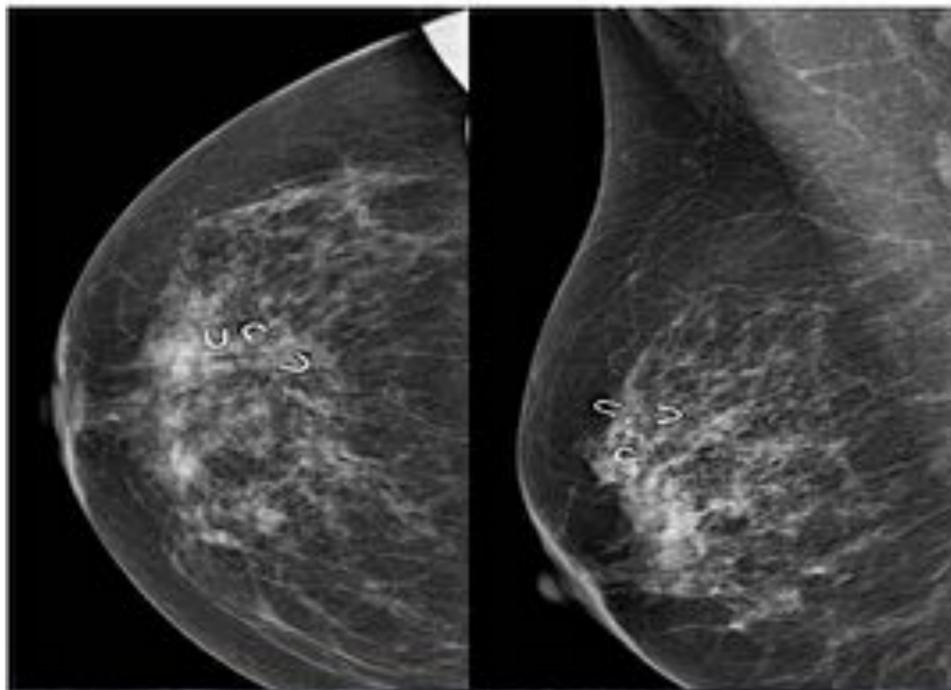


CSE de MD nódulo sólido con presencia de tres marcadores metálicos, de 1.5 x 1.4 cm que ha disminuido <50%.

Respuesta parcial menor.



CONTROL ECO + MX (mitad tto)

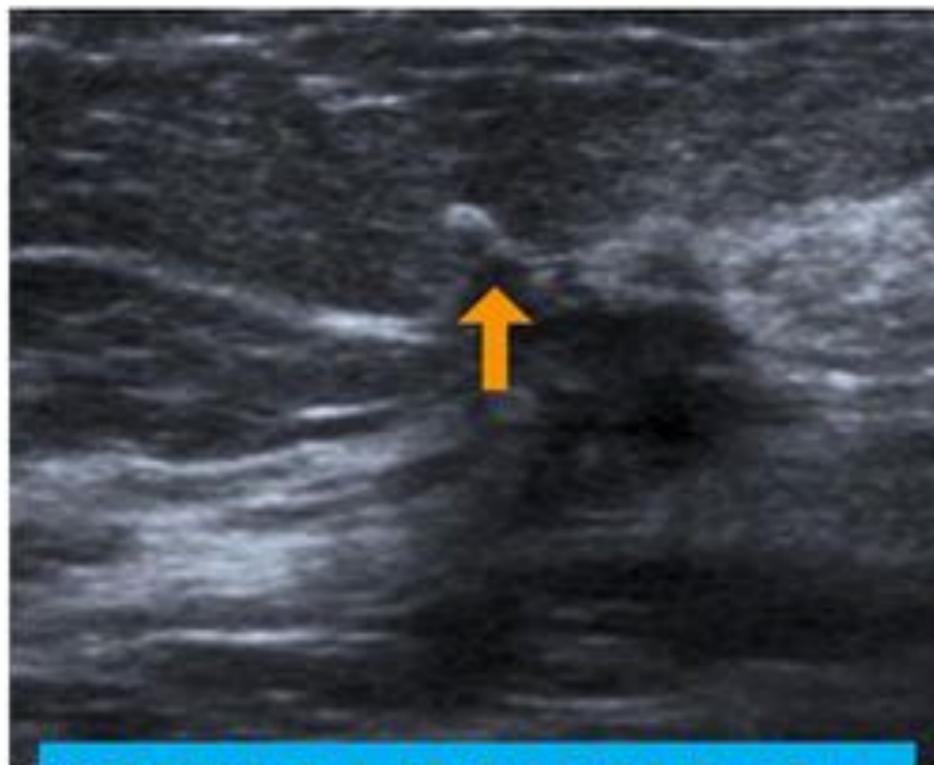


En CSE se identifica nódulo residual y tres marcadores metálicos.

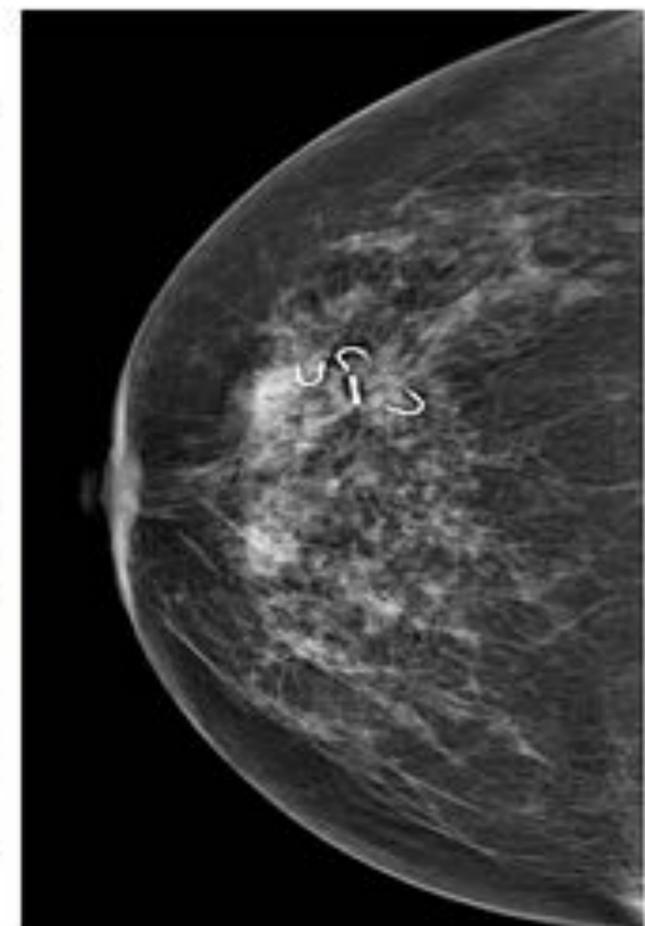
Las dimensiones actuales del nódulo son de 1.5 x 1.3 cm (previa 1.5 x 1.4 cm), que si bien el tamaño del nódulo no se ha modificado, sí ha disminuido el halo alrededor de la lesión en relación con la reacción desmoplásica acompañante: Respuesta parcial mayor.



CONTROL MX + ECO (final tratamiento)



SEMILLA ECO-GUIADA



Se decide colocación de semilla para tumorectomía + BSCG (biopsia selectiva de ganglio centinela).

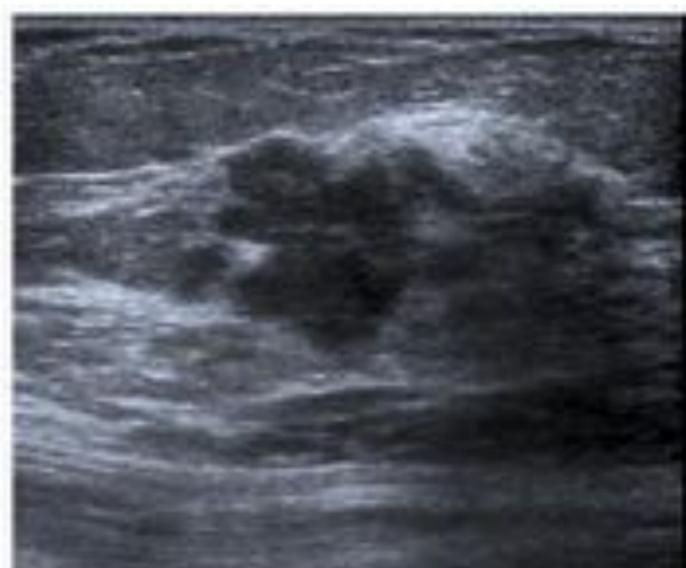
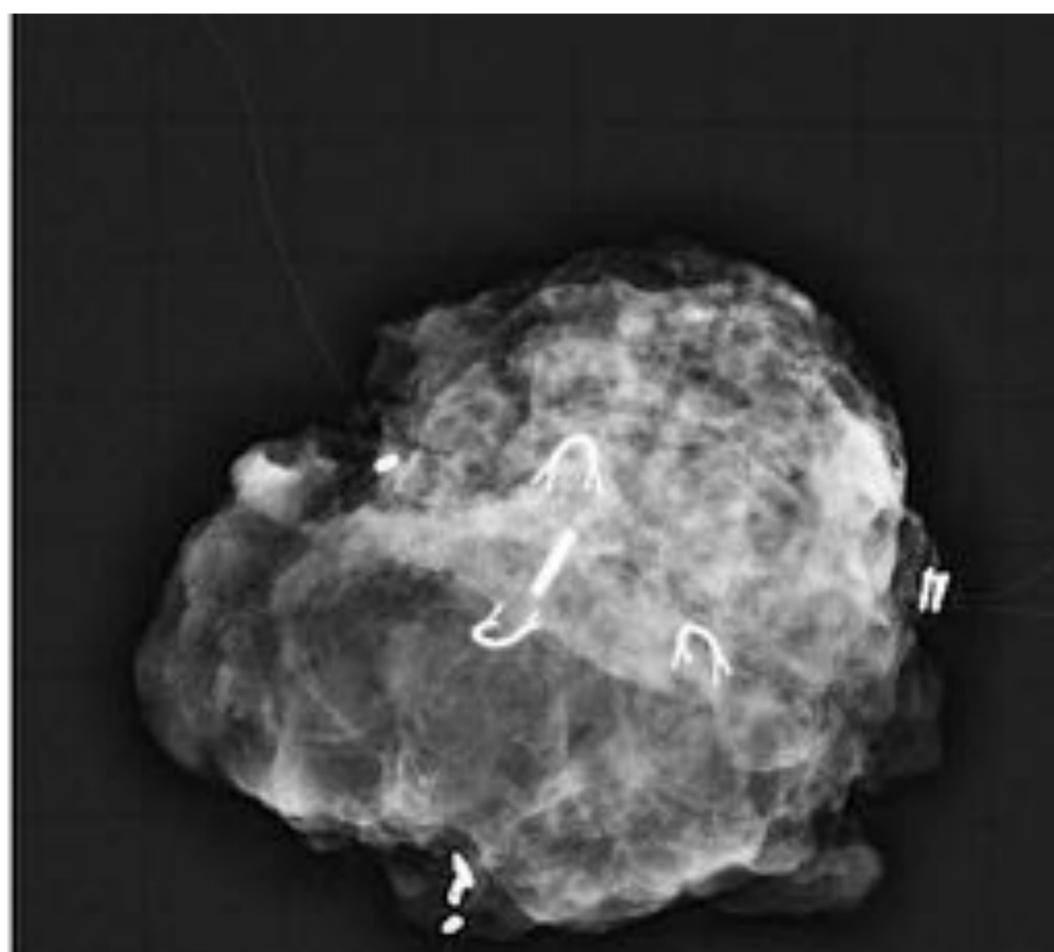
Colocación de semilla para cirugía eco-guiada.

Mamografía de control (1 proyección).

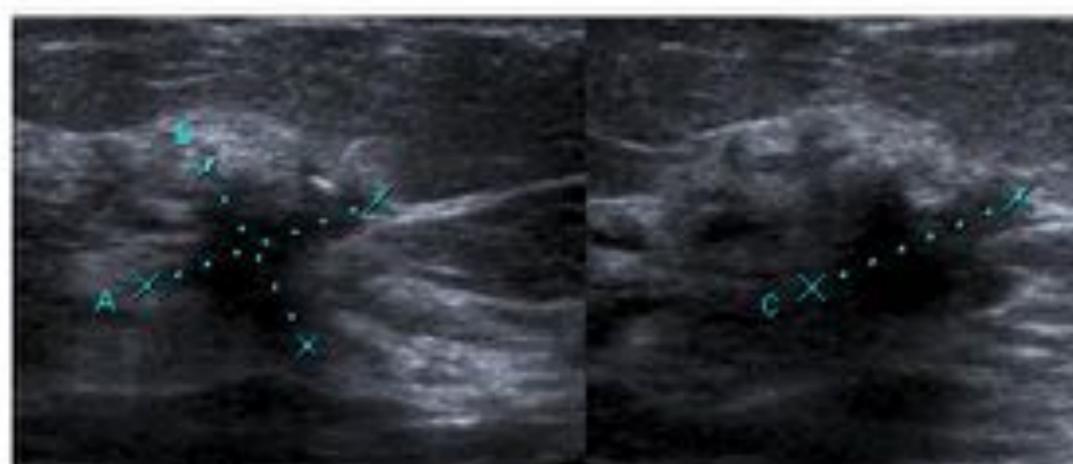


Se realiza radiografía de pieza quirúrgica procedente de CSE de MD.

Inclusión en la pieza de 3 marcadores metálicos y semilla paramagnética



ANTES

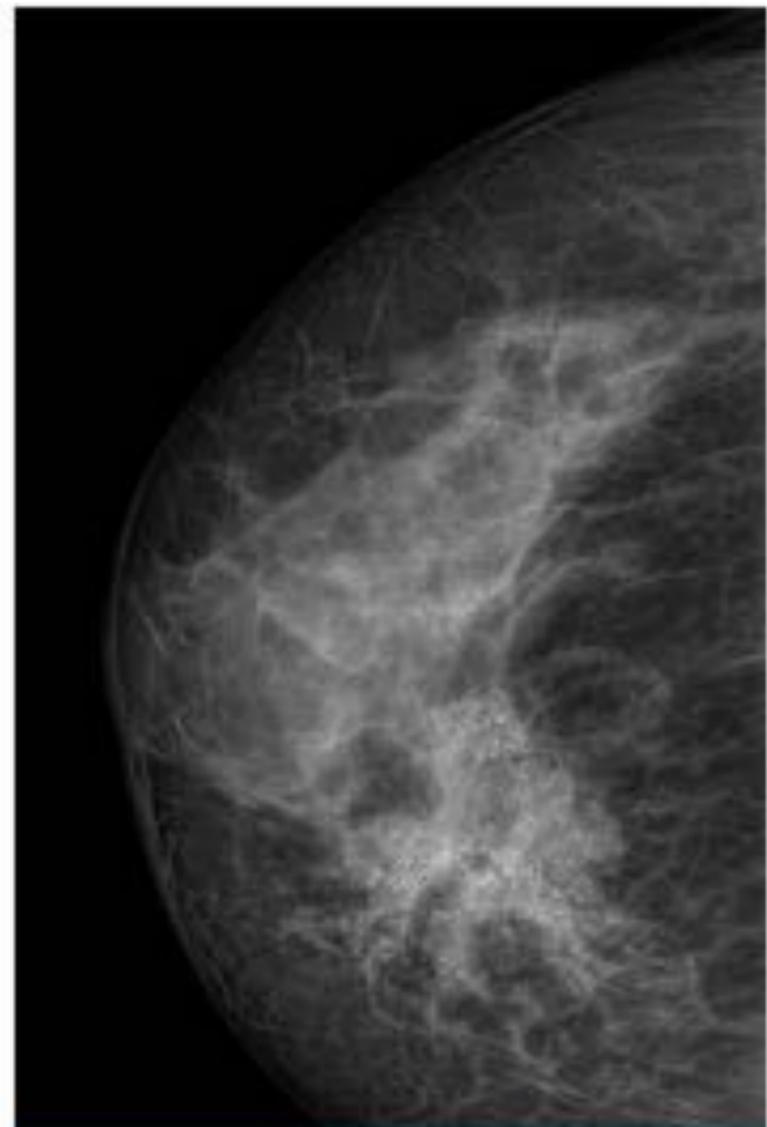
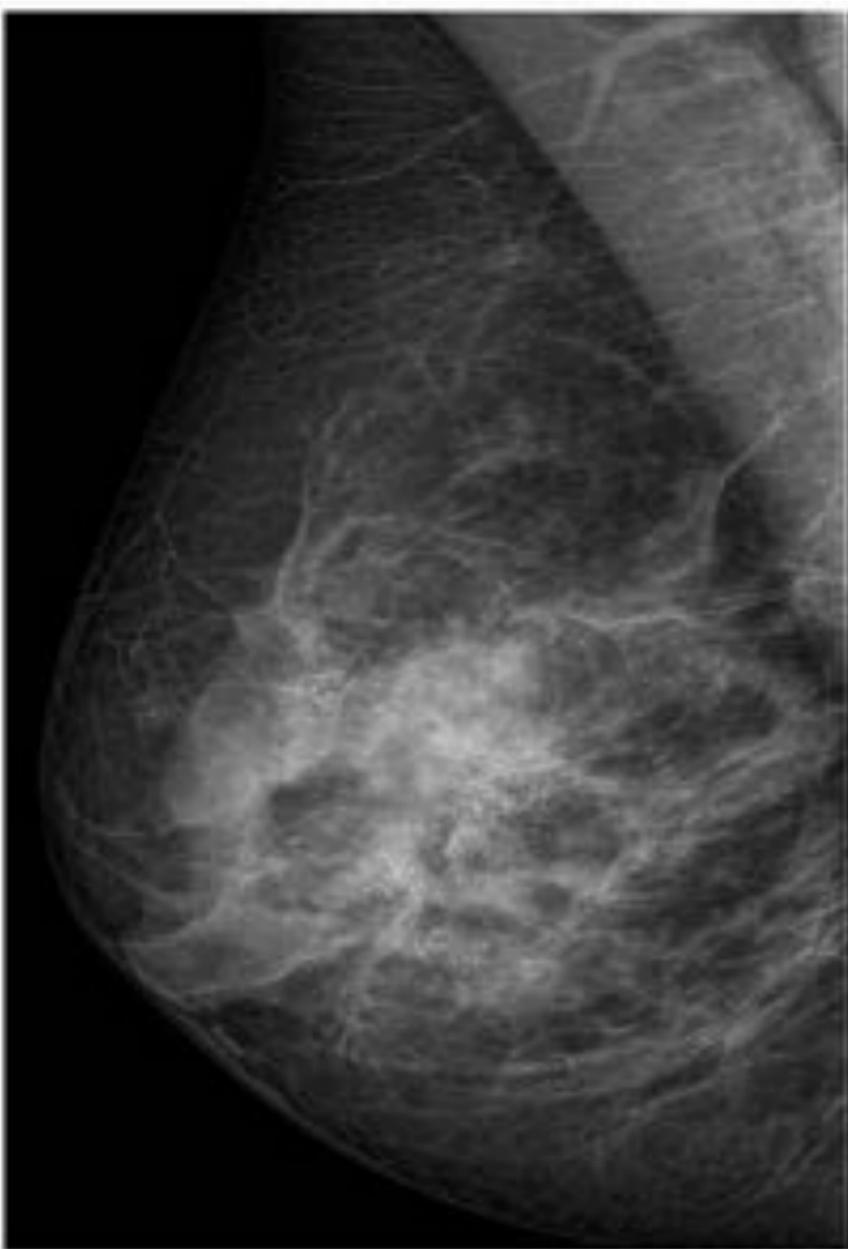


DESPUÉS

Disminución del tamaño de la lesión que aunque no es mayor del 50%, ha desaparecido el halo hiperecogénico → Respuesta parcial mayor.

CASO 3: RESPUESTA PARCIAL MENOR/PROGRESIÓN

Mujer de 57 años, que acudió por nódulo autopalpado en CSI (cuadrante supero-interno) de la MD.

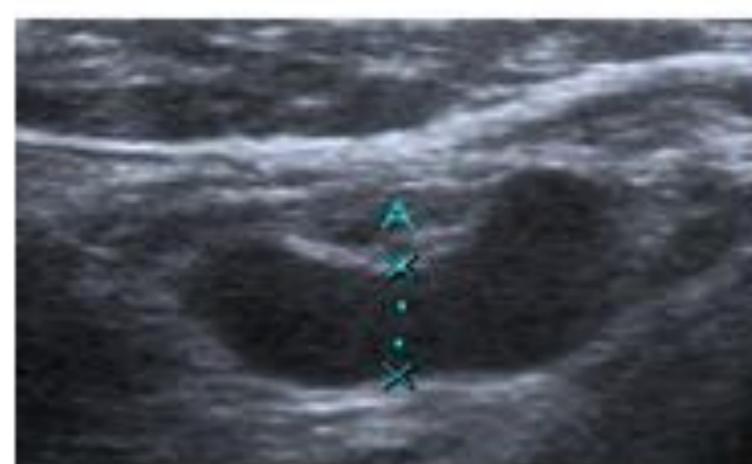
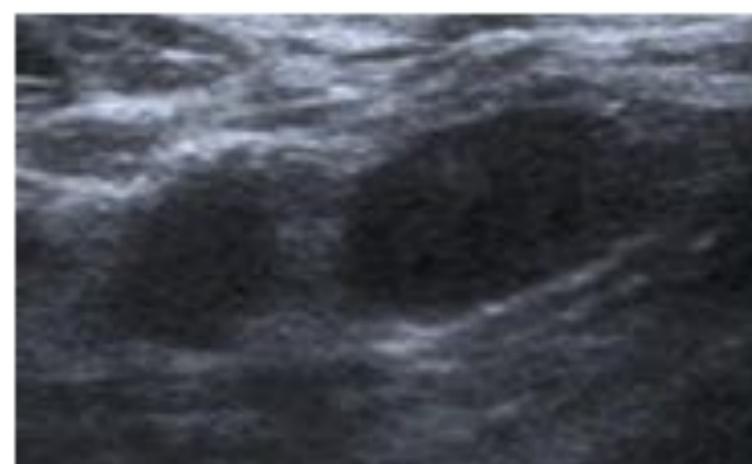
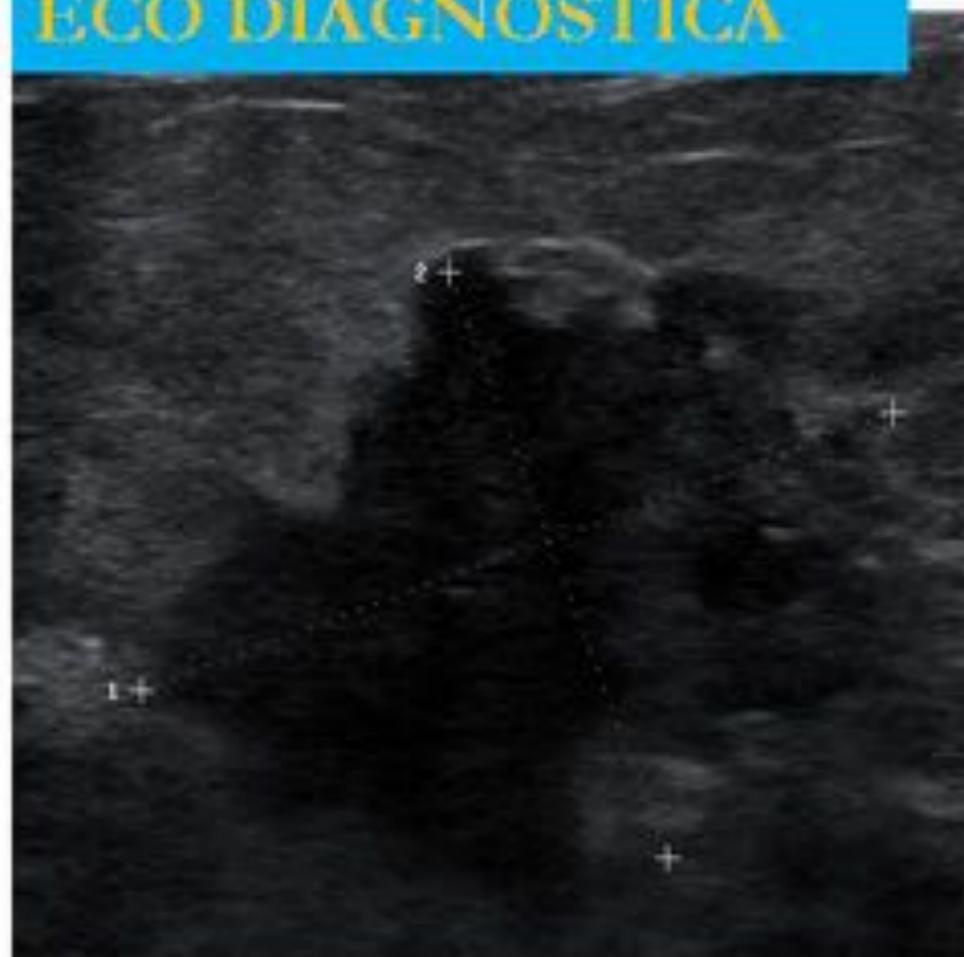


Mx DIAGNOSTICA

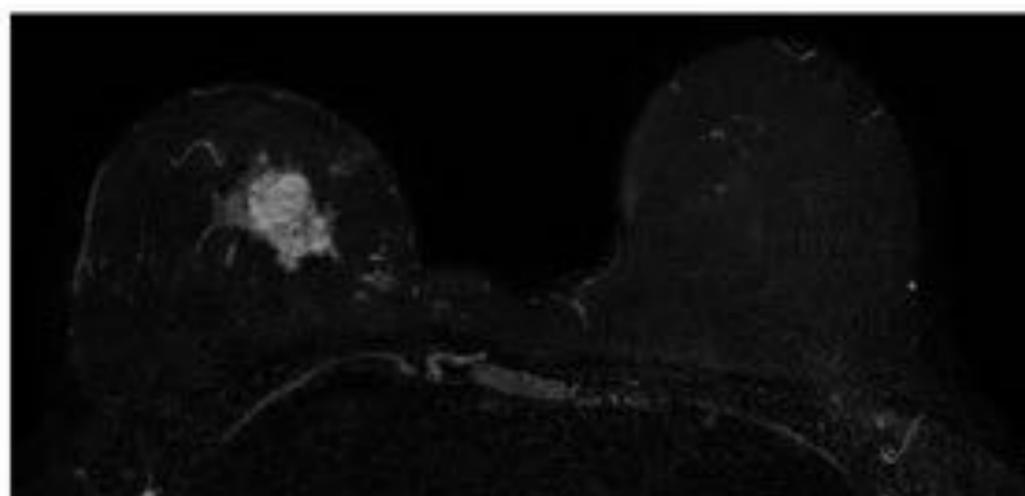
En CSI de MD nódulo irregular con microcalcificaciones en su interior, de 4 x 4 cm aprox.

BI-RADS 5.

ECO DIAGNOSTICA



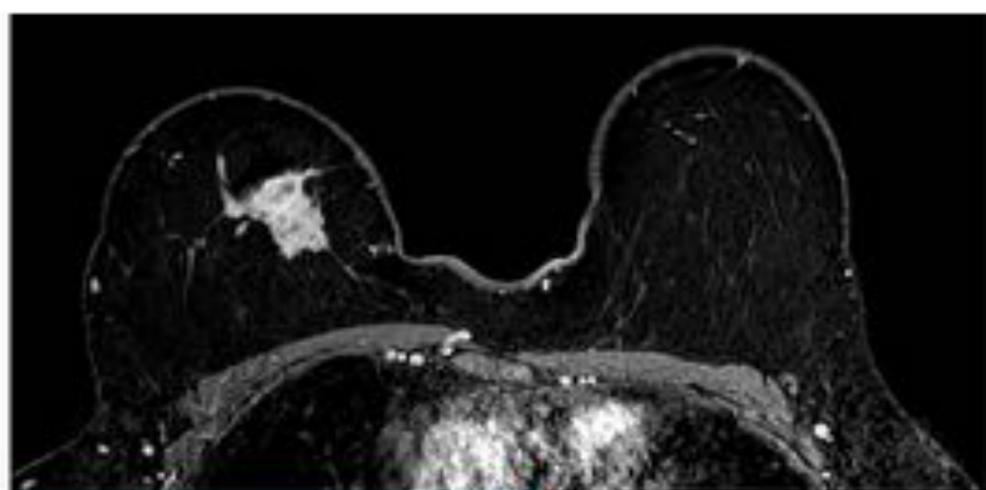
- Nódulo palpable, irregular con calcificaciones en su interior y dimensiones aproximadas de 3.8 x 2.4 cm.
- BI-RADS 5
- Eco-Doppler axilar, 3 adenopatías sospechosas de malignidad con engrosamiento difuso de la cortical y desplazamiento del hilio (BRN-4).
- Se realiza BAG para caracterización AP.
- Carcinoma ductal infiltrante con diferenciación mucinoso (luminal B).
- Se decide QT neoadyuvante.
- Se procede a colocación de marcadores + RM pre-tratamiento.



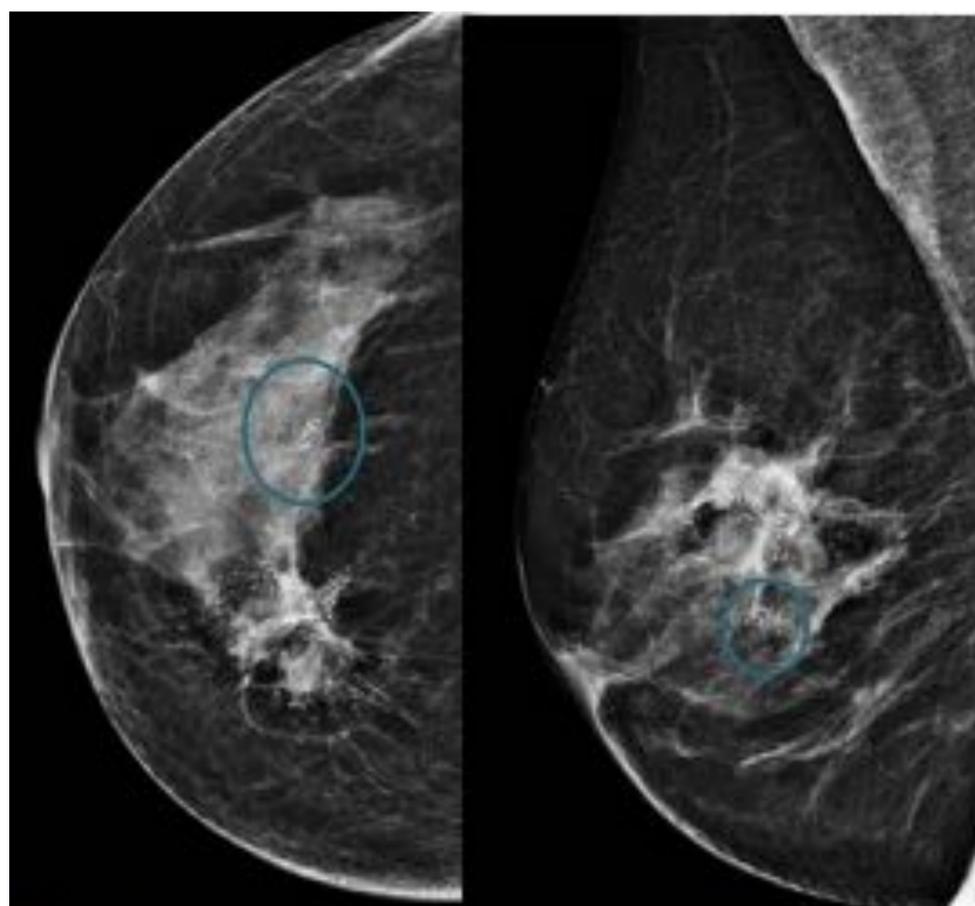
En CSI de MD se aprecia lesión sólida de bordes espiculados de 4 cm, con realce tras inyección de contraste en estudio dinámico.

Curva cinética de realce precoz y meseta mantenida (tipo II).

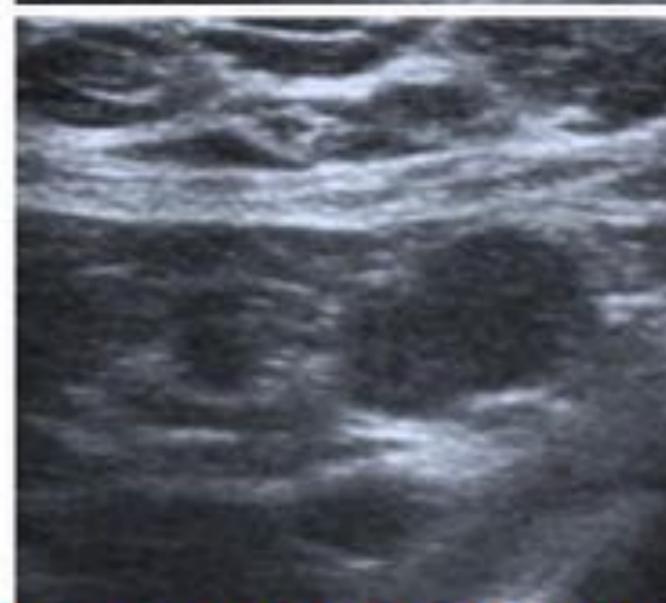
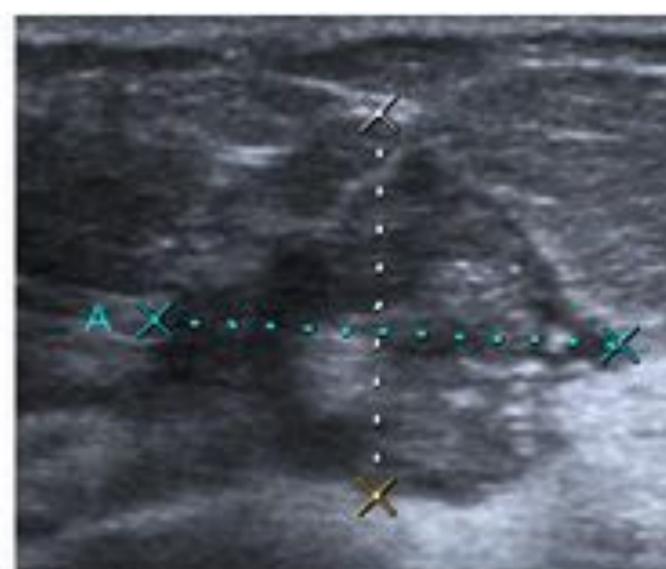
BI-RADS 6.



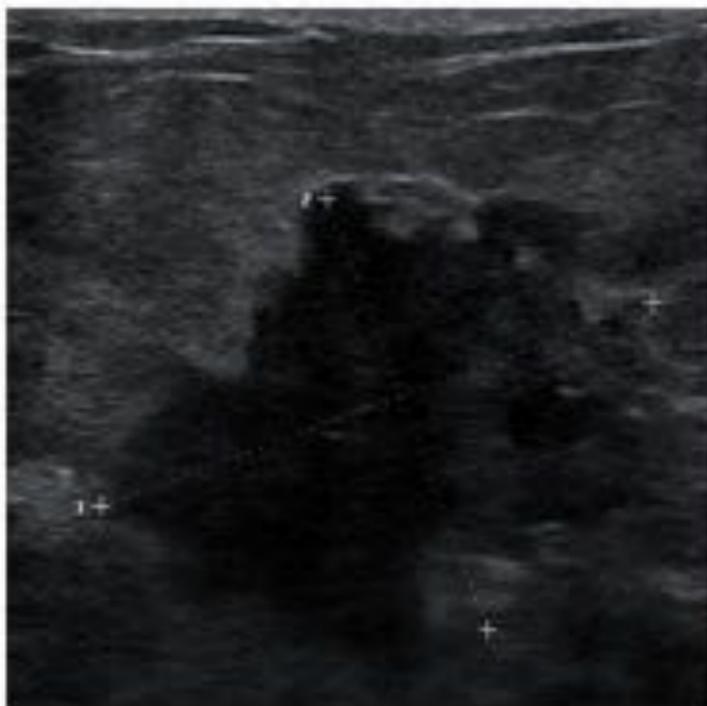
RM PRE-TTO



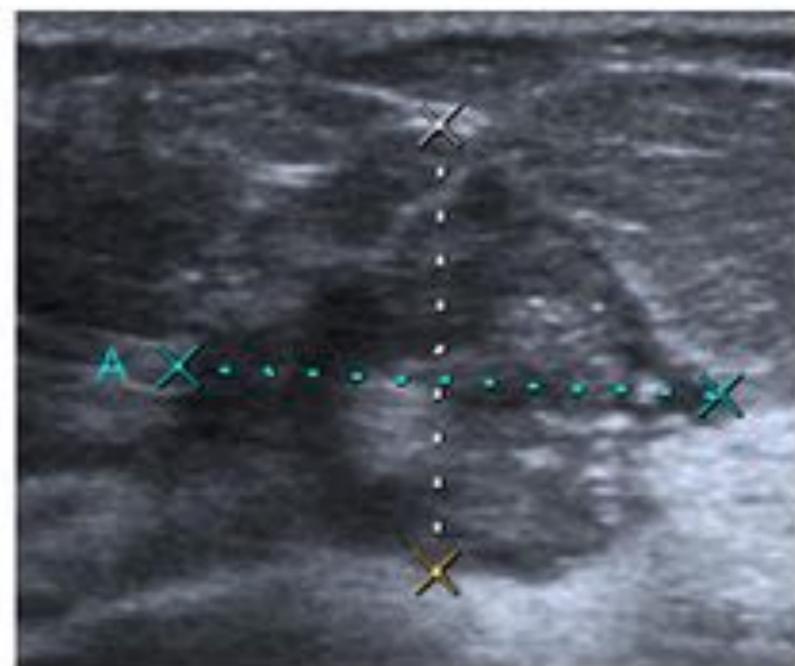
- CSI de MD se identifica masa sólida de bordes irregulares con calcificaciones pleomórficas en su interior y unas dimensiones de 3.1 x 1.6 cm (previo 3.8 x 2.5 cm). Se identifica otra agrupación de calcificaciones pleomórficas en ICS de 1.3 x 1.4 cm (a 1 cm de distancia de la masa). Respuesta parcial MENOR (<50%).
- Persisten las 3 adenopatías axilares (BRN-4).



Mx + ECO CONTROL POST-NEOADYUVANCIA



ANTES



DESPUES

Reducción del tamaño de la lesión $< 50\%$ \rightarrow Respuesta parcial menor.

Sin embargo globalmente, la aparición de nuevas microcalcificaciones (Nuevo foco) \rightarrow Progresión tumoral.

- Se revisa en comité mama.
- Respecto la lesión del tumor, se trató de una respuesta parcial menor. No obstante se objetivó la aparición de un nuevo foco de calcificaciones y persistencia de adenopatías derechas patológicas, por lo que el global de la lesión ha progresado y se trata de un caso de **progresión tumoral**.
- Se decide anular RMN postneoadyuvancia y realizar mastectomía derecha + linfadenectomía ipsilateral.



CONCLUSIONES

El tratamiento neoadyuvante se aplica de forma frecuente en todas las Unidades de Mama, por lo que debemos conocer sus indicaciones y como radiólogos, que técnicas de imagen y tipo de valoraciones tenemos que llevar a cabo.



BIBLIOGRAFIA

- Camps-Herrero, Julia et al. “Resonancia Magnética de Mama: Estado Actual Y Aplicación Clínica.” *Www.elsevier.es*, www.elsevier.es/es-revista-cirugia-espanola-36-pdf-S0033833810003450. Accessed 5 Mar. 2022.
- Martí, Marian et al. “Procedimientos de Prevención Secundaria En Mujeres Con Riesgo Genético de Cáncer de Mama.” *Www.elsevier.es*, www.elsevier.es/es-revista-imagen-diagnostica-308-pdf-S2171366912000509.
- Velasco Capellas, Montserrat, et al. “Quimioterapia Neoadyuvante En El Cáncer de Mama Localmente Avanzado.” *Revista de Senología Y Patología Mamaria - Journal of Breast Science*, vol. 25, no. 1, 1 Jan. 2012, pp. 14–21, www.elsevier.es/es-revista-revista-senologia-patologia-mamaria--131-articulo-quimioterapia-neoadyuvante-el-cancer-mama-S021415821270004X, 10.1016/S0214-1582(12)70004-X. Accessed 5 Mar. 2022.
- Morrow M et al. MRI for breast cancer screening, diagnosis, and treatment. *Lancet*. 2011 Nov 19;378(9805):1804-11. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61350-0. PMID: 22098853.