

# ¿Son el examen clínico, la mamografía y la ecografía métodos confiables para la valoración del tumor residual posterior a neoadyuvancia?

Juan F. Paris,\* Gabriela Cimato,\*\*  
Eduardo M. Rolla,\*\*\* José A.  
Saravia Toledo,\* Marcos León,\*  
Luis Salmoral,\* Julia Salinas,\*  
Susana Garcia,\* José A. Martínez\*

## RESUMEN

### Introducción

La quimioterapia neoadyuvante es un tratamiento válido en Estadios II y III de cáncer de mama, con la ventaja de que permite evaluar *in vivo* la respuesta y realizar mayor número de cirugías conservadoras. Para la decisión terapéutica es muy importante la valoración del tumor residual por clínica y/o por imágenes.

### Objetivo

Determinar la capacidad del examen físico, la mamografía y la ecografía en la valoración del tumor residual y de la respuesta patológica completa.

### Material y método

Examen retrospectivo de 24 pacientes tratadas con neoadyuvancia en el período 2010-2015, evaluadas con los tres métodos diagnósticos previamente al tratamiento quirúrgico.

\* Sector de Mastología del Hospital Arturo Oñativia de Salta

\*\* Servicio de Tocoginecología del Hospital Regional de Comodoro Rivadavia

\*\*\* Hospital Municipal de Lincoln y Clínica "La Pequeña Familia" de Junin

Correo electrónico de contacto:  
juanfparis@hotmail.com

## Resultados

El tamaño tumoral estimado por cualquiera de los tres métodos tuvo una pobre correlación con el tamaño de la anatomía patológica (Índice kappa < 0,4 para los tres), con una exactitud en  $\pm 0,5$  cm del 33,3% para el examen físico, del 22,2% para la mamografía y del 18,2% para la ecografía. La valoración clínica preoperatoria de la axila presentó una sensibilidad del 53,8% y una especificidad del 81,8%.

## Conclusiones

En nuestra experiencia, el examen físico, la mamografía y la ecografía presentan una pobre correlación con el tumor residual, lo que nos lleva a ahondar esfuerzos para mejorar la calidad de los mismos.

## Palabras clave

Cáncer de mama. Neoadyuvancia. Examen físico. Mamografía. Ecografía. Respuesta patológica.

## SUMMARY

### Introduction

Neoadjuvant chemotherapy is a valid treatment in Stage II and III breast cancer, with the advantage that allows evaluation *in vivo* response and performs more conservative surgery. For therapeutic decision, it is very important the assessment of residual tumor by clinical examination and/or images.

### Objective

Determine the capacity of physical examination, mammography and ultrasound in the assessment of residual tumor and pathological complete response.

### Materials and method

Retrospective review of 24 patients treated with neoadjuvant chemotherapy between 2010-2015, evaluated with the three diagnostic methods prior to surgical treatment.

## Results

Estimated by any of the three methods, tumor size had a poor correlation with the size of the Pathology (kappa index  $<0.4$  for all three) with an accuracy of  $\pm 0.5$  cm 33.3% for physical examination, 22,2% for mammography and 18.2% for ultrasound. Clinical preoperative assessment of the axilla had a sensitivity of 53.8% and a specificity of 81.8%.

## Conclusions

In our experience, physical examination, mammography and ultrasound have a poor correlation with the residual tumor, leading us to deepen efforts to improve the quality of them.

## Key words

Breast cancer. Neoadjuvant therapy. Physical examination. Mammography. Ultrasound. Pathologic response.

## INTRODUCCIÓN

La terapia neoadyuvante se ha convertido en una alternativa terapéutica válida en el tratamiento del cáncer de mama Estadios clínicos II y III.<sup>1,2</sup> Las ventajas que ofrece es la administración de terapia sistémica precoz antes del tratamiento local,<sup>3</sup> la reducción del volumen tumoral permitiendo aumentar el número de cirugías conservadoras<sup>4,5</sup> y la evaluación *in vivo* de la respuesta tumoral a la terapia administrada. A pesar de que estudios randomizados no han demostrado beneficios de esta terapéutica en la sobrevida global respecto de la terapia adyuvante, la respuesta patológica completa ha demostrado ser un marcador de buen pronóstico.<sup>6-8</sup>

Al respecto, se podría suponer que una respuesta patológica completa refleja indirectamente la sensibilidad al tratamiento de metástasis ocultas; por lo tanto, la respuesta completa a nivel mamario y axilar debería corresponderse con una mejor sobrevida global y libre de enfermedad en estas pacientes que en aquellas con una pobre respuesta.<sup>3</sup> En la serie de Feldman y col.,<sup>9</sup> las pacientes con tumor residual tuvieron una tasa de sobrevida a 6 años de 34% vs el 93% de aquellas que no tuvieron tumor residual. Por otro lado, la cirugía conservadora después de la quimioterapia

neoadyuvante ha demostrado tasas de control locorregional semejantes a las de aquellas tratadas con cirugía primaria.<sup>10</sup>

Una precisa valoración y localización de la enfermedad residual es clave en la elección de la conducta quirúrgica. Generalmente, esta se realiza combinando el examen clínico con métodos por imágenes.<sup>11-19</sup> La valoración clínica es a menudo insatisfactoria para evaluar la respuesta al tratamiento: en un 45% de las respuestas clínicas completas hay tumor macroscópico en la anatomía patológica y en el 60% de las respuestas clínicas parciales no hay tumor residual en la evaluación histológica.<sup>9</sup> En otra serie publicada, en el examen clínico se reportó una subestimación de la respuesta de un 9% y una sobreestimación del 23%.<sup>20</sup> Esta poca confiabilidad de la clínica se explica porque la palpación de una masa fibrótica y/o necrótica puede simular tumor residual, o, en el caso contrario, la desaparición de fenómenos inflamatorios post biopsia pueden erróneamente ser considerados como regresión tumoral.<sup>21</sup>

Para evaluar el tumor y la respuesta al tratamiento, pueden utilizarse varios métodos de diagnóstico por imágenes. El examen clínico (EF) combinado con la mamografía (M) y la ecografía (US) son los métodos más utilizados en la práctica clínica y permiten apreciar la evolución del volumen tumoral.<sup>20</sup> Aunque no hay dudas de la exactitud de estos dos métodos en la medición del tumor primario al momento del diagnóstico,<sup>22-25</sup> si las hay respecto de su capacidad para valorar el tumor residual luego de la neoadyuvancia. Aún hoy es difícil diferenciar el verdadero tumor residual de la fibrosis,<sup>26</sup> la fragmentación<sup>27</sup> y/o los cambios en la densidad del tejido mamario<sup>28</sup> que se observan como consecuencia del tratamiento. Cuanto más precisa sea la información obtenida, permitirá en mayor medida una correcta planificación quirúrgica y minimizar las posibilidades de reoperaciones por márgenes insuficientes sin disminuir las tasas de curación.<sup>29</sup>

En la literatura se encuentran resultados no concluyentes con respecto a cuál es el método ideal para valorar el tumor residual:<sup>30</sup> hay autores que hablan de una alta correlación con el examen físico,<sup>31</sup> otros señalan que la hay con la ecografía,<sup>14</sup> y hay quien concluye que las 3 modalidades tienen una moderada confiabilidad en la medición del tumor residual.<sup>32</sup> Las guías de Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST 1.1)<sup>33</sup> recomiendan el uso de Resonancia Magnética para evaluar la respuesta. A pesar de estas recomendaciones, el examen clínico, la mamografía y la ecografía son métodos ampliamente utilizados principalmente por costos y falta de disponibilidad de la resonancia magnética mamaria.

## OBJETIVO

Determinar la capacidad del examen clínico, la mamografía y la ecografía en predecir la extensión del tumor residual y la respuesta patológica completa en carcinomas de mama localmente avanzados tratados con quimioterapia neoadyuvante. Los 3 métodos serán comparados con el estudio histológico.

## MÉTODO

### Población

Revisión retrospectiva de pacientes con Ca de mama localmente avanzado (Estadios IIB-III) tratadas con quimioterapia neoadyuvante en el período 2010-2015 en el Sector de Mastología del Hospital Arturo Oñativia, comparando el tamaño tumoral estimado por examen clínico, mamografía y ecografía post tratamiento y el tamaño determinado por anatomía patológica en la pieza quirúrgica. Inicialmente fueron evaluadas mediante examen clínico, mamografía, ecografía, y el diagnóstico se realizó mediante *core biopsy* o biopsia incisional. A todas se les realizaron estudios de extensión (TC, centellograma óseo) para descartar enfermedad a distancia antes de comenzar el tratamiento. Aunque los regímenes de quimioterapia no fueron los mismos en todas las pacientes, todas recibieron por lo menos 2 ciclos previos al tratamiento quirúrgico.

### Examen clínico, mamografía y ecografía mamaria

Se realizó valoración clínica, mamografía y ecografía para valoración del tumor residual a todas las pacientes que finalizaron la neoadyuvancia, dentro de los 30 días previos al tratamiento quirúrgico. La resonancia magnética no se utilizó por no estar disponible en nuestro medio.

Para la valoración del máximo diámetro tumoral, se utilizaron las incidencias mamográficas convencionales (craneocaudal y mediolateral oblicua). Para el propósito del análisis, se tomó el mayor diámetro del tumor residual medido por cada uno de los métodos en centímetros.

Para la evaluación de la respuesta al tratamiento neoadyuvante, se utilizaron los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST 1.1),<sup>33</sup> basados en la medición unidimensional del mayor diámetro tumoral. De acuerdo con esta guía, la respuesta patológica completa (RPC) se define como enfermedad no medible, la respuesta patológica parcial (RPP) corresponde con una reducción de al menos 30% del mayor diámetro tumoral, la progresión (PE) es definida como un aumento de al menos un 20% del mayor diámetro tumoral, y la estabilización de enfermedad (EE)

**Figura 1. Paciente con lesión de 6 cm en cuadrante inferior de mama derecha**



**Figuras 2. Desaparición de la imagen de la Figura 1 luego de la neoadyuvancia**



**Figura 3. Ecografía de la paciente de Figuras 1 y 2 en el momento de la punción histológica**



**Figura 4. Ecografía de la misma paciente posterior a la neoadyuvancia**



comprende aquellos tumores que no cumplen los criterios nombrados previamente.

En la Figura 1 se observa la imagen de una paciente que presenta una lesión de 6 cm en el cuadrante inferior de la mama derecha. En la Figura 2 se observa la desaparición de esa imagen luego de la neoadyuvancia.

En las Figuras 3 y 4 se muestra la ecografía de la misma paciente al momento de realizar la punción histológica (Figura 3) y luego de la realización de la neoadyuvancia (Figura 4). En esta última se advierte un área residual de 8 mm, en tanto que en la patología se encontró un área residual de 15 mm.

### Anatomía Patológica

La evaluación de todos los pacientes comprendió el tumor primario y los ganglios axilares. El estado de receptores hormonales y HER2/neu se determinó en las biopsias previas al tratamiento sistémico. Cada pieza fue estudiada minuciosamente, documentando el tamaño del tumor residual ya fuera invasor o *in situ*. Se consideró respuesta patológica completa (RPC) la ausencia de lesión invasora en la mama y axila (ypTo,ypNo), en concordancia con la definición que mejor refleja el pronóstico en cuanto a supervivencia global (SG) y supervivencia libre de enfermedad (SLE)<sup>34</sup> y, en caso de que hubiera persistencia tumoral, se consideró el mayor diámetro de enfermedad invasora como el tamaño tumoral residual.

### Análisis Estadístico

El tumor residual medido en centímetros obtenido mediante los métodos en estudio se comparó con las medidas obtenidas en el estudio anatómopatológico. Se definió como concordancia entre el tamaño tumoral obtenido por examen clínico o por imágenes y el obtenido por histología cuando la diferencia entre ambos métodos era igual o menor de 0,5 cm en su diámetro mayor. Se clasificó la exactitud de estas mediciones en 3 categorías<sup>12-16</sup> utilizadas en estudios previos: 1) exacto: dentro de los 0,5 centímetros; 2) sobreestimación: en más de 0,5 cm; y 3) subestimación: en más de 0,5 cm. La correlación entre el tamaño tumoral medido con el examen físico y las imágenes se determinó utilizando las estadísticas kappa. También se calculó la sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivos y negativos de cada método.

## RESULTADOS

En el período de estudio (2010-2015), hubo 53 pacientes con enfermedad localmente avanzada, de las cuales 24 realizaron tratamiento neoadyuvante.

**Tabla I. Pacientes y características tumorales (N=24)**

Características	Valor	Intervalo	
Edad (media)	51,75	(29-70 años)	
Estatus menopáusico	Pre	9	
	Post	15	
Estadio	IIB	8	
	IIIA	13	
	IIIB	2	
	IIIC	1	
T pretratamiento en cm (Media)	6,89	(3-13 cm)	
Examen físico (n= 24)			
T patológico en cm (Media) (n=24)	3,46	(0-10 cm)	
	n	%	
Subtipo Histológico	Ductal (NOS)	19	79,2
	Lobulillar	3	12,5
	Otro	2	8,3
Grado Histológico	1	4	16,7
	2	10	45,5
	3	8	36,4
Receptor Estrógeno	Desconocido	2	
	Positivo	10	41,6
Receptores Progesterona	Negativo	13	54,2
	Desconocido	1	4,15
ILV	Positivo	8	36,4
	Negativo	15	62,5
	Desconocido	1	4,15
HER2 neu	Sí	11	54,2
	No	13	45,8
	Desconocido	0	
Subtipo Molecular	Positivo	8	33,4
	Negativo	13	54,1
	Desconocido	3	12,5
Luminal A	Luminal A	3	
	Luminal B/HER+	2	
	Luminal B/HER-	5	
HER2		6	
Triple Negativo		5	
Régimen Neoadyuvante	Taxanos	16	
	Sin Taxanos	4	
	Desconocido	4	
Trastuzumab		8	

La edad media fue de 51,7 años (rango 29-70).

El tamaño tumoral promedio pretratamiento fue de 6,89 por examen físico (rango 3-13 cm).

Alrededor del 80% presentó un Ca ductal NOS de intermedio a alto grado.

En la Tabla I se resumen las características de pacientes y tumorales más relevantes.

En todos los pacientes se realizó la medición tumoral una vez finalizado el tratamiento: en 9 pacientes mediante los tres métodos, en 2 mediante examen físico y ecografía y en 13 con examen físico exclusivamente. Se realizó la correlación en las medidas estimadas entre estos tres métodos. (Tabla II)

**Tabla II. Correlación de resultados entre métodos**

EF VS M	K= 0,222
EF VS US	K= 0,182
M VS US	K= 0,111

**Notas:**

- El Índice kappa nos da una idea de la correlación entre mediciones de 2 observadores, clasificándola en varias categorías: un valor máximo de 1, que indica correlación perfecta, y un valor mínimo de 0, que indica que la correlación es debida al azar; valores < 0,4 nos indican una pobre correlación entre los métodos.
- EF: Examen Físico; M: mamografía; US: ecografía.

También se evaluaron los porcentajes de correlación en la predicción del tamaño tumoral residual de cada método –subestimación o sobreestimación respecto de la patología–, así como la sensibilidad (s), la especificidad (E), el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo respectivos (VPN) (Tabla III).

**Tabla III. Precisión de la medición tumoral, sensibilidad (s), especificidad (E), VPP y VPN**

	Subestimación	Exacto	Sobreestimación	S	E	VPP	VPN
EF (+/- 0,5 cm) N=24	7 (29,1%)	8 (33,3%)	9 (37,5%)	94,7	25	85,7	50
M (+/-0,5 cm) N=9	4 (44,4%)	2 (22,2%)	3 (33,4%)	50	67	75	40
US (+/-0,5 cm) N=11	5 (45,4%)	2 (18,2%)	4 (36,4%)	100	33	50	100



El promedio de correlación entre los tres métodos fue de 24,5%. Estos resultados nos indican, en concordancia con los datos expuestos anteriormente, la baja correlación que encontramos entre cualquiera de los tres métodos y la anatomía patológica. Hay que tener en cuenta que la baja sensibilidad de la mamografía (50%) se relaciona con la densidad mamaria que dificulta la observación y/o medición de masas o densidades.

En cuanto a la respuesta completa (n=3) y si consideramos en este grupo el caso con enfermedad residual de 3 mm, la correlación fue de un 25% (1 de 4), 33,3% (1 de 3) y 66,6% (2 de 3) para el examen físico, la ecografía y la mamografía respectivamente.

Respecto del tipo de respuesta patológica, se observaron: 11 respuestas parciales (45,8%); una con lesión residual de 3 mm; estabilización de enfermedad en ocho (33%); tres respuestas patológicas completas (12,5%); y dos progresiones (8,4%).

El tratamiento quirúrgico más utilizado fue la mastectomía radical modificada en 14 (58,3%) ocasiones, una (4,2%) seguida de reconstrucción inmediata con colgajo (TRAM) para cubrir el lecho quirúrgico y 9 (37,5%) cirugías conservadoras. En todos los casos se realizó la linfadenectomía axilar, independientemente del estatus axilar pre y post tratamiento.

El tratamiento conservador se realizó en 6 pacientes con respuesta parcial, en 2 con respuesta completa y en 1 con estabilización de enfermedad en un carcinoma papilar quístico.

La valoración axilar previa al tratamiento quirúrgico se realizó exclusivamente por el examen físico, el cual, al correlacionarlo con los resultados anátomo-patológicos presentó dos falsos positivos y seis falsos negativos, lo que determinó una sensibilidad del 53,8%, una especificidad de 81,8%, un valor predictivo positivo de 77,7% y un valor predictivo negativo de 60%.

## DISCUSIÓN

La utilización de terapia neoadyuvante como tratamiento inicial en el carcinoma de mama localmente avanzado es una práctica que se ha ido extendiendo con los años hasta llegar a la actualidad, en que, salvo raras excepciones, nadie discute su utilización como terapia inicial en estos estadios de la enfermedad.

Las tasas de respuesta clínica se encuentran en aproximadamente un 70% y las de respuesta completa en un 13-26%,<sup>35,36</sup> varían principalmente en relación con el subtipo molecular y la terapéutica indicada, siendo mayor en tumores HER2 positivos tratados con terapia blanco y en Triple Negativos.



En nuestra serie encontramos un 58,3% de respuesta clínica, con un 12,5% (n=3) de respuestas completas (2 tumores Triple Negativos y 1 HER2-neu positivo).

Una de las virtudes de esta terapéutica es la reducción del volumen tumoral, lo que permite muchas veces la realización de una cirugía conservadora en pacientes en las que de otra manera hubiera sido imposible de llevar a cabo. Para esto, es necesario poseer un método certero de evaluación del volumen tumoral residual que nos permita con seguridad tomar la decisión quirúrgica adecuada.

En nuestra serie de 24 pacientes se realizó cirugía conservadora en 8 (33,3%), las cuales no presentaron recidivas a nivel locorregional en un seguimiento medio de 7,5 meses (rango de 6 a 48 meses).

El examen físico, la mamografía y la ecografía han sido clásicamente los métodos para evaluar la respuesta a la quimioterapia.

Estudios previos han mostrado una correlación con el tumor residual en un rango de 0,42 a 0,68 para el examen clínico, de 0,33 a 0,84 para la mamografía y de 0,29 a 0,89 para la ecografía.<sup>14,19,30,37</sup> Estos valores, aunque indican una correlación de baja a moderada, son mejores a los obtenidos en nuestro estudio, en el cual la correlación para cada uno de los métodos fue pobre ( $\kappa < 0,4$ ).

En 2011, Shin y col.<sup>38</sup> reportaron una sensibilidad en la evaluación de enfermedad residual del 58% para el examen físico, del 42% para la mamografía y del 17% para la ecografía, mientras que nuestros resultados indican una sensibilidad del 94,7%, 50% y 100% respectivamente.

El examen físico ha presentado resultados dispares: por un lado, muchos estudios reportaron un alto porcentaje de correlación con el tumor residual, mientras que otros han demostrado lo contrario.<sup>14,37</sup>

Su mayor limitación se encuentra en la dificultad de diferenciar entre márgenes irregulares o pobremente definidos, fibrosis/necrosis del tumor residual.<sup>39</sup> En nuestro caso, el examen físico fue el que mayor correlación demostró comparado con la mamografía y la ecografía, con valores de 33,3%, 22,2% y 18,2% respectivamente, aunque hay que tener en cuenta que fue el único aplicado en todos los pacientes de nuestra serie.

Por su parte, Yeh y col., en un estudio prospectivo, encontraron una correlación del 19%, 26%, 35% y 71% para el examen físico, la mamografía, la ecografía y la resonancia magnética (RM) respectivamente, demostrando una diferencia estadísticamente significativa en favor de esta última; no encontraron una tendencia significativa respecto de la sobre o subestimación de la enfermedad residual entre los cuatro métodos.<sup>19</sup>

En nuestra serie los porcentajes de sobreestimación son semejantes para los tres métodos, mientras que para subestimación el examen físico presentó un porcentaje mucho menor que los otros dos métodos (Tabla III). En promedio, la correlación entre los tres métodos fue de un 37,5%, un número bastante bajo si se lo compara con la serie del Instituto Fleming que con la RM llega a un 78,2%.<sup>40</sup>

Este es un estudio con muchas limitaciones, por ser retrospectivo y porque no todas las pacientes fueron evaluadas con los 3 métodos y tratadas por el mismo especialista en patología mamaria; además, no todas las imágenes fueron realizadas en nuestra institución ni todas recibieron el mismo tratamiento sistémico. Todo esto podría influir en los resultados obtenidos.

Debemos reconocer que el mayor defecto de nuestro estudio es el pequeño número de pacientes y el no poder contar con RM, método considerado en la actualidad como el más sensible para evaluar la enfermedad residual, con una correlación aproximada del 56,5%.<sup>40</sup>

## CONCLUSIONES

En nuestra experiencia y de acuerdo con los resultados obtenidos, no hemos encontrado un método –entre los que disponemos en nuestro medio– que sea superior al resto para la evaluación de enfermedad residual en neoadyuvancia.

Nuestros valores de correlación son bastante bajos, lo que nos lleva a ahondar en el esfuerzo para mejorar la calidad de nuestras imágenes y así poder decidir con mayor certeza qué pacientes podrían ser tratadas con cirugía conservadora.

Otra cuestión a implementar es la utilización de la ecografía axilar previa al tratamiento sistémico con punción y marcación de ganglios patológicos y la biopsia de ganglio centinela una vez finalizado el mismo en aquellos casos en que estuviera indicado.

## REFERENCIAS

1. Kaufmann M, von Minckwitz G, Smith R *et al.* International expert panel on the use of primary (preoperative) systemic treatment of operable breast cancer: review and recommendations. *J Clin Oncol* 2003; 21(13): 2600-2608. [PubMed: 12829681].
2. Wolff AC, Davidson NE. Primary systemic therapy in operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18 (7): 1558-1569. [PubMed: 10735905].
3. Chollet P, Amat S, Cure H *et al.* Prognostic significance of a complete pathological response after induction chemotherapy in operable breast cancer. *British Journal of Cancer* 2002; 86 (7): 1041-1046.
4. Makris A, Powles TJ, Ashley SE *et al.* A reduction in the requirements for mastectomy in a randomized trial of neoadjuvant chemoendocrine therapy in primary breast cancer. *Ann Oncol* 1998; 9 (11): 1179-1184. [PubMed: 9862047].
5. Rouzier R, Mathieu MC, Sideris L *et al.* Breast-conserving surgery after neoadjuvant anthracycline based chemotherapy for large breast tumors. *Cancer* 2004; 101 (5): 918-925. [PubMed: 15329898].
6. Fisher B, Bryant J, Wolmark N *et al.* Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol*. Aug; 1998 16(8): 2672-85. [PubMed: 9704717].
7. Kuerer HM, Newman LA, Smith TL *et al.* Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999 Feb; 17 (2): 460-9. [PubMed: 10080586].
8. Cance WG, Carey LA, Calvo BF *et al.* Long-term outcome of neoadjuvant therapy for locally advanced breast carcinoma: effective clinical downstaging allows breast preservation and predicts outstanding local control and survival. *Ann Surg* 2002 Sep.; 236 (3): 295-302. Discussion: 302-3. [PubMed: 12192316].
9. Feldman LD, Hortobagyi GN, Budzar AU, Ames FC, Flumenschein GR. Pathologic assessment of response to induction chemotherapy in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1986; 46: 2578-81.
10. Mittendorf EA, Buchholz TA, Tucker SL *et al.* Impact of chemotherapy sequencing on local-regional failure risk in breast cancer patients undergoing breast-conserving surgery therapy. *Ann Surg* 2013; 257: 173-179. [PubMed: 23291658].
11. Denis F, Desbiez-Bourcier AV, Chapiro C *et al.* Contrast enhanced magnetic resonance imaging underestimates residual disease following neoadjuvant docetaxel based chemotherapy for breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30 (10): 1069-1076. [PubMed: 15522553].
12. Fiorentino C, Berruti A, Bottini A *et al.* Accuracy of mammography and echography versus clinical palpation in the assessment of response to primary chemotherapy in breast cancer patients with operable disease. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 69 (2): 143-151. [PubMed: 11759820].
13. Forouhi P, Walsh JS, Anderson TJ, Chetty U. Ultrasonography as a method of measuring breast tumour size and monitoring response to primary systemic treatment. *Br J Surg* 1994; 81(2): 223-225. [PubMed: 8156342].
14. Herrada J, Iyer R, Atkinson E *et al.* Relative value of physical examination, mammography, and breast sonography in evaluating the size of the primary tumor and regional lymph node metastases in women receiving neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast carcinoma. *Clinical Cancer Research* 1997; 9: 1565-1569. [PubMed: 9815844].
15. 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. *European Radiology* 2004; 14 (8): 1371-1379. [PubMed: 14986052].
16. Moskovic E, Mansi J, King D *et al.* Mammography in the assessment of response to medical treatment of large primary breast cancer. *Clinical Radiology* 1993; 47: 339-344. [PubMed: 8508597].
17. Rosen EL, Blackwell KL, Baker JA *et al.* Accuracy of MRI in the detection of residual breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 181 (5): 1275-1282. [PubMed: 14573420].
18. Vinnicombe SJ, MacVicar AD, Guy RL *et al.* Primary breast cancer: mammographic changes after neoadjuvant chemotherapy, with pathologic correlation. *Radiology* 1996; 198 (2): 333-340. [PubMed: 8596827].
19. Yeh E, Slanetz P, Kopans DB *et al.* Prospective Comparison of Mammography, Sonography, and MRI in Patients Undergoing Neoadjuvant Chemotherapy for Palpable Breast Cancer. *Am J Roentgenol* 2005; 184 (3): 868-877. [PubMed: 15728611].
20. Cocconi G, Di Blasio B, Alberti G, Bisagni G, Botti E, Peracchia G. Problems in evaluating response of primary

- breast cancer to systemic therapy. *Breast Cancer Res Treat* 1984; 4: 309-13.
21. Ollivier L, Balu-Maestro C and Leclère J. Imaging in evaluation of response to neoadjuvant breast cancer treatment. *Cancer Imaging* 2005; 5: 27-31.
  22. Berg WA, Gutierrez L, Ness-Aiver MS *et al.* Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, us, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. *Radiology* 2004; 233 (3): 830-849. [PubMed: 15486214].
  23. Bosch AM, Kessels AG, Beets GL *et al.* Preoperative estimation of the pathological breast tumour size by physical examination, mammography and ultrasound: a prospective study on 105 invasive tumours. *Eur J Radiol* 2003; 48 (3): 285-292. [PubMed: 14652148].
  24. Hieken TJ, Harrison J, Herreros J, Velasco JM. Correlating sonography, mammography, and pathology in the assessment of breast cancer size. *The American Journal of Surgery* 2001; 182 (4): 351-354.
  25. Yang WT, Lam WW, Cheung H *et al.* Sonographic, magnetic resonance imaging, and mammographic assessments of preoperative size of breast cancer. *J Ultrasound Med* 1997; 16 (12): 791-797. [PubMed: 9401992].
  26. Sinn HP, Schmid H, Junkermann H *et al.* Histologic regression of breast cancer after primary (neoadjuvant) chemotherapy. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1994; 54 (10): 552-558. [PubMed: 8001751].
  27. El-Didi MH, Moneer MM, Khaled HM, Makarem S. Pathological assessment of the response of locally advanced breast cancer to neoadjuvant chemotherapy and its implications for surgical management. *Surg Today* 2000; 30 (3): 249-254. [PubMed: 10752778].
  28. Huber S, Medl M, Vesely M *et al.* Ultrasonographic tissue characterization in monitoring tumor response to neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer (work in progress). *J Ultrasound Med* 2000; 19 (10): 677-686. [PubMed: 11026579].
  29. Bhattacharyya M, Ryan D, Carpenter R, Vinnicombe S, Gallagher CJ. Using MRI to plan breast-conserving surgery following neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer. *British Journal of Cancer* 2008; 98: 289-293.
  30. Chagpar AB, Middleton LP, Aysegul AS, Dempsey P, Buzdar AU, Mirza AN *et al.* Accuracy of Physical Examination, Ultrasonography, and Mammography in Predicting Residual Pathologic Tumor Size in Patients Treated With Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann of Surg* 2006; 243: 257-264.
  31. Gawne-Cain ML, Smith E, Darby M *et al.* The use of ultrasound for monitoring breast tumor response to pro-adjuvant therapy. *Clin Radiol* 1995; 50: 681-686.
  32. Akashi-Tanaka S, Fukutomi T, Watanabe T *et al.* Accuracy of contrast-enhanced computed tomography in the prediction of residual breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Int J Cancer* 2001; 96: 66-73.
  33. Eisenhauer E, Therasse P, Bogaerts J *et al.* New response evaluation criteria in solid tumors: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45: 228-247.
  34. Von Minckwitz G, Untch M, Blohmer J-U *et al.* Definition and impact of pathological complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. Results from the German Neoadjuvant trials meta-analysis. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1796-804.
  35. Honkoop AH, van Diest PJ, de Jong JS *et al.* Prognostic role of clinical, pathological and biological characteristics in patients with locally advanced breast cancer. *Br J Cancer* 1998; 77: 621-6.
  36. Bear HD, Anderson S, Smith RE *et al.* Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2019-27.
  37. Helvie M, Joynt L, Cody R, Pierce L, Adler D, Merajver S. Locally advanced breast carcinoma: accuracy of mammography versus clinical examination in the prediction of residual disease after chemotherapy. *Radiology* 1996; 198: 327-32.
  38. Shin HJ, HH Kim, JH Ahn, SB Kim, KH Jung, G Gong, BH Son, SH Ahn. Comparison of mammography, sonography, MRI and clinical examination in patients with locally advanced or inflammatory breast cancer who underwent neoadjuvant chemotherapy. *The British Journal of Radiology* 2011; 84: 612-620.
  39. Atkins JJ, Appleton CM, Fisher CS, Gao F and Margenthaler JA. Wich Imaging Method is superior for prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in patients with triple negative breast cancer? *Journal of Oncology* 2013: 1-7.
  40. Mysler D, Coló F, Loza J, Amat M, Fabiano V, Loza M, Sarquis F, Diéguez A, Nervo A y Chacón R. Diagnóstico por Imágenes: Tratamiento neoadyuvante en cáncer de mama, experiencia del Instituto Alexander Fleming. *Rev Arg Mastol* 2013; 32 (115): 170-185.

## DEBATE

**Dr. Coló:** Me llamaron la atención algunos números: 40%-50% de la población con cáncer de mama localmente avanzado en la Provincia de Salta.

**Dr. París:** Así es, más o menos es esa la cifra. Hay mucha gente del interior también, del campo, que viene con tumores muy grandes.

**Dr. Coló:** Igualmente, lo ideal sería en cáncer de mama localmente avanzado disponer de una resonancia. Mónica Morrow, recientemente, en Saint Gallen, señaló que ellos no utilizan, o no hacen frecuentemente, la resonancia cuando van a decidir una neoadyuvancia en cáncer de mama localmente avanzado. Uno piensa que esto es indispensable, pero parece que no; y lo que utilizan ellos para decidir la conducta es el examen físico, la ecografía y la mamografía. Si vos tuvieses que quedarte con uno de ellos, ¿con cuál te quedarías?

**Dr. París:** Con la eco o el examen físico, con la mamografía no.

**Dr. Coló:** ¿Por qué la mamografía no?

**Dr. París:** Por lo menos en mi experiencia de acá, en los casos que yo tuve, por la densidad mamaria muchos tumores pasaban inadvertidos.

**Dr. Coló:** La dificultad que tiene la mamografía es poder evaluar las imágenes para decidir si esta imagen que se está viendo tiene correlación con la anatomía patológica y la respuesta completa patológica. Creo que también es importante, cuando uno va a decidir la cirugía, saber lo que uno está tocando. Porque yo puedo no ver absolutamente nada en la ecografía y en la mamografía no ver nada y estar palpando algo. Lo que estoy palpando no sé si es fibrosis, es tumor residual o no es nada. Pero, finalmente, voy a decidir la cirugía en base a lo que estoy tocando y no a lo que estoy viendo en la ecografía o a lo que me está diciendo la mamografía. ¿Qué ha-

cen ustedes con las pacientes que tienen imágenes con microcalcificaciones extensas? ¿Las incluyen dentro de neoadyuvancia? ¿Las incluyen con intento de preservar la mama o pensando en la utilidad de doble bloqueo o de la quimioterapia en Triple Negativo para después decidir la cirugía más allá de la respuesta?

**Dr. París:** Hace poco tuvimos un caso así –nunca me había tocado–, y decidimos operarla. Tenía calcificaciones extensas; le pedimos una resonancia como caso excepcional porque tenía obra social. Tenía una lesión bastante grande, así que decidimos operarla directamente.

**Dr. Coló:** Tal vez en esos casos en que uno puede tener la duda creo que sería importante decidir la quimioterapia neoadyuvante de acuerdo con la inmunohistoquímica, no con la intención de preservar la mama, sino de beneficiar ese grupo de pacientes que probablemente tengan respuesta patológica completa, más allá de si va a preservar la mama o no. Creo que es muy importante esto.

**Dr. Mysler:** Está bien claro que hay imágenes morfológicas como las de la ecografía y la mamografía que, al fin y al cabo, evalúan tamaño y características morfológicas; y esto no se puede comparar con la resonancia que, aparte de la morfología, aporta otras cosas como la vascularización y sobre todo la difusión, que permite saber con semanas de anticipación si el tumor responde o no, si hay o no hay apoptosis celular. Creo que el *gold standard* sigue siendo la resonancia, no hay ninguna duda. Si la vamos a utilizar o no ya es un tema de herramientas y de disponibilidad. Es lo ideal y hay que tender a eso. Yo creo que toda paciente que va a neoadyuvancia debería tener una resonancia pretratamiento y una preoperatoria. Eso es lo ideal, lo posible es lo que se puede. Como dijo el doctor, terminamos palpando y operamos por

eso. Bueno, pero la realidad es que, si se pudiera, se debería intentar por todos los métodos realizar dos resonancias, una pretratamiento y una preoperatoria.

**Dr. Coló:** Yo creo que la resonancia, sobre todo la preoperatoria, nos va a dar la característica de la respuesta que tuvo frente a la quimioterapia. Uno piensa muchas veces que la respuesta a la quimioterapia es concéntrica, que el tumor se va achicando en forma concéntrica,

y no siempre esto es así. Hay veces que uno ve esa respuesta parcheada y que el tumor sigue teniendo dimensiones frente a las cuales ni la mamografía ni la ecografía ni el examen clínico nos ayudan a determinar la conducta; y son esas pacientes donde uno va a una cirugía con intento de cirugía conservadora y tiene todos los márgenes comprometidos; y la paciente termina, posteriormente, con una cirugía más o una mastectomía.