

SECCIÓN DOCENTE

## Aplicaciones clínicas de la resonancia magnética en el cáncer de mama. Parte II

F. Escribano, M. Sentís

Área de Radiología Mamaria y Ginecológica. UDIAT. Sabadell, Barcelona

### RESUMEN

La RM de mama es una modalidad de imagen que se ha incorporado en los últimos años al diagnóstico de la patología mamaria. La RM dinámica con contraste es la técnica auxiliar de imagen de mayor sensibilidad para el cáncer, aunque sus limitaciones en la especificidad obligan a emplearla para indicaciones restringidas y siempre asociada a las demás modalidades de imagen.

Actualmente nos encontramos con una técnica sólida que ya ha superado su fase de evaluación preclínica y se encuentra plenamente incorporada al proceso asistencial en los centros que tienen disponibilidad y acceso a la misma.

La alta capacidad de la RM con contraste para detectar una lesión nos va a permitir evaluar la extensión; la capacidad, aunque limitada, de tipificación puede permitirnos una buena aproximación diagnóstica a una segunda lesión detectada de modo incidental, que se caracterizará correlacionándola con otras modalidades y finalmente mediante biopsia guiada por RM.

**Palabras clave:** Resonancia magnética. Cáncer de mama. Sensibilidad. Especificidad.

### ABSTRACT

Breast MRI is an imaging modality that has been incorporated into the diagnostic algorithm for breast lesions in recent years. Dynamic contrast-enhanced MRI is an adjuvant technique with greater sensitivity for cancer than other, conventional techniques. However, its low specificity limits its indications and means that it must always be used together with other imaging modalities.

Breast MRI is currently a well-established technique that has moved beyond the preclinical evaluation stage and has been

completely incorporated into the process of care in centers where it is available. Contrast-enhanced MRI's high capacity for detecting lesions enables us to evaluate the extension of the lesion; its capacity for characterizing lesions, although limited, enables a good diagnostic approach to a second lesion detected incidentally, which can be characterized by correlating the findings with those of other modalities and with the histological findings after MRI-guided biopsy.

**Key words:** Magnetic resonance imaging. Breast cancer. Sensitivity. Specificity.

### MONITORIZACIÓN DE RESPUESTA A LA QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

La quimioterapia neoadyuvante se administra preoperatoriamente en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado (T3-T4; N1-N2). El objetivo es erradicar las micrometástasis y disminuir el volumen del tumor primario tanto como sea posible para permitir la cirugía conservadora. Aporta un beneficio secundario que es la valoración de la respuesta al tratamiento *in vivo*. Una respuesta patológica completa (eliminación de tumor) es fuertemente predictiva de una supervivencia excelente a largo plazo. Una respuesta mínima o no respuesta sugieren una pobre supervivencia a largo plazo a pesar de la terapia postoperatoria.

La evaluación de la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante puede ser complicada clínica o mamográficamente. La RM puede superar las limitaciones de la densidad mamaria y de la fibrosis inducida por la quimioterapia. La RM puede proporcionar evidencia de respuesta a la terapia tras unos ciclos iniciales de quimioterapia, por una disminución del realce del contraste incluso antes de que se detecten cambios en el tamaño tumoral (1). El conocimiento temprano de una respuesta subóptima puede permitir cambiar a regímenes de tratamiento alternativos.

A menos que la respuesta sea dramática, lo habitual es observar un cambio medible en el volumen tumoral que prediga la respuesta. Los cambios de volumen pueden ser difíciles de valorar en la mamografía y la exploración física, ya que la fibrosis puede simular enfermedad residual (2). Muchas investigaciones han demostrado que las mediciones de tumor residual en la RM se correlacionan con la enfermedad patológica residual tras la neoadyuvancia (3,4). Se han evaluado los patrones de respuesta con la esperanza de que estos hallazgos pudieran predecir recidiva y supervivencia.

Se ha visto en múltiples estudios que la exactitud de la RM varía con el grado de respuesta a la quimioterapia (5,6). La RM parece ser muy precisa en la identificación de tumores que no responden o en aquellos con respuesta parcial a la quimioterapia, donde el tamaño tumoral precedido por RM se correlaciona estrechamente con el histológico. En estos pacientes, el realce de contraste tiende a aumentar o disminuir ligeramente durante la neoadyuvancia. No obstante, parece ser que la RM tiende a infraestimar el tamaño de los tumores que responden muy bien al tratamiento. En algunos casos, la RM después de la quimioterapia no demuestra lesión residual, pero se descubren focos tumorales en la pieza resecada. La ausencia de realce incluso en presencia de tumor infiltrante

residual es probablemente secundaria a disminución de la vascularización tumoral y de la permeabilidad vascular inducidas por la quimioterapia. En algunos casos, puede haber múltiples focos minúsculos de enfermedad residual intraductal que pueden ser demasiado pequeños o poco captantes como para ser visualizados mediante RM. Se ha demostrado también que la infraestimación de la carga tumoral residual en la RM puede variar con el agente quimioterápico. Los tumores tratados con taxanos son frecuentemente infraestimados (7). Se postula que la infraestimación sería secundaria a los islotes tumorales dispersos que quedan después del régimen con taxanos si se compara con la disminución de volumen más concéntrica que se observa con otros agentes quimioterápicos.

Se ha de tener en cuenta el potencial de la RM para sobreestimar la respuesta tumoral a la hora de planificar el manejo quirúrgico definitivo (Figs. 1 y 2).

### METÁSTASIS GANGLIONAR AXILAR Y TUMOR PRIMARIO DE ORIGEN DESCONOCIDO

El cáncer de mama primario oculto que presenta como única manifestación adenopatía/s axilar/es metastásica/s representa menos del 1% de los carcinomas de mama.

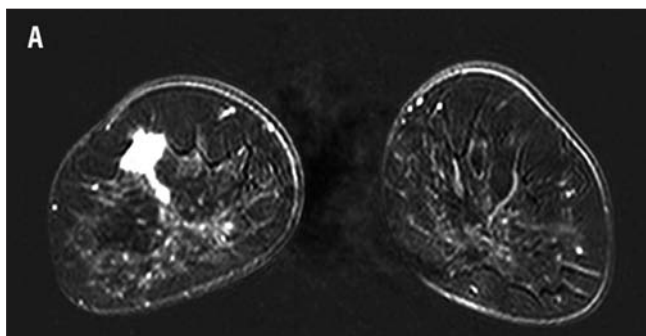


Fig. 1. Respuesta parcial a la quimioterapia neoadyuvante. A. Paciente de 51 años diagnosticada de carcinoma ductal infiltrante en cuadrante superoexterno de la mama derecha que recibió quimioterapia neoadyuvante. B. Cuatro meses después se observó una disminución concéntrica de tamaño así como de la captación de contraste, siendo compatibles los hallazgos con respuesta parcial a la quimioterapia. El estudio histológico de la pieza de tumorectomía demostró un tamaño tumoral similar al medido mediante RM.

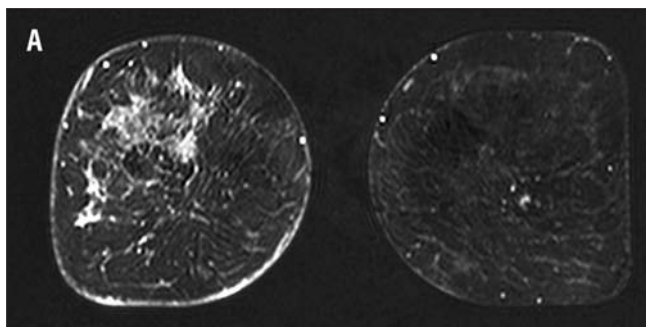


Fig. 2. Respuesta completa a la quimioterapia neoadyuvante. A. Paciente de 49 años con un carcinoma ductal infiltrante que se extendía por el cuadrante superoexterno y unión de cuadrantes externos de la mama derecha, que en el estudio RM mostró unas características infiltrativas. Recibió quimioterapia neoadyuvante con el objetivo de disminuir el volumen tumoral. B. Después de varios ciclos de quimioterapia no se observó realce residual, siendo compatible con respuesta tumoral completa. No obstante, el análisis histológico de la pieza de mastectomía demostró múltiples focos de enfermedad invasiva residual, por lo que en este caso la RM sobreestimó la respuesta.

En estas pacientes, la mamografía y el examen físico son negativos pero la RM detecta lesión tumoral en la mama ipsilateral del 90 a 100% de los casos. Las lesiones suelen ser menores de 2 cm, de más difícil detección mediante exploración física y métodos convencionales.

Si la lesión no se localiza el tratamiento consiste en mastectomía, por lo que la identificación del tumor primario puede ofrecer a la paciente la opción de una cirugía conservadora (Fig. 3).

### PACIENTES DE ALTO RIESGO

Algunas mujeres tienen un riesgo más alto de padecer cáncer de mama que la población general, que se calcula presenta un riesgo en torno al 10%. Las mujeres que padecen o han padecido un cáncer de mama tienen un riesgo de entre un 15 y un 30%, mientras que el riesgo más alto lo presentan mujeres con una predisposición inherente debido a mutaciones genéticas del BRCA1 y BRCA2, con un riesgo acumulativo del 50 al 85% hasta los 70 años (8). Otros factores de riesgo de cáncer de mama in-

cluyen historia familiar, biopsia previa con resultado de carcinoma lobulillar *in situ*, atipia, o cicatriz radial, e irradiación mediastínica por enfermedad de Hodgkin (9,10).

Las opciones de manejo de las mujeres de alto riesgo incluyen controles mamográficos frecuentes, quimiopreención con fármacos antiestrogénicos como el tamoxifeno y mastectomía bilateral profiláctica y/o ooforectomía (11).

Aunque la mamografía de cribado puede detectar cáncer de mama en mujeres de alto riesgo, tiene sus limitaciones, sobre todo en mamas densas. Las modalidades de cribado no mamográficas, que son la ecografía y la RM de mama, de manera complementaria a la mamografía, tienen el potencial de detectar al menos algunos de los cánceres de intervalo en fase inicial, lo cual podría en teoría reducir la mortalidad.

La RM de mama ha demostrado tener una alta sensibilidad en la detección de cáncer de mama invasivo y CDIS, pero se sabe poco acerca de su eficacia como método de detección precoz del cáncer de mama.

Algunos investigadores han evaluado el uso de la RM de mama como test de cribado en mujeres de alto riesgo.

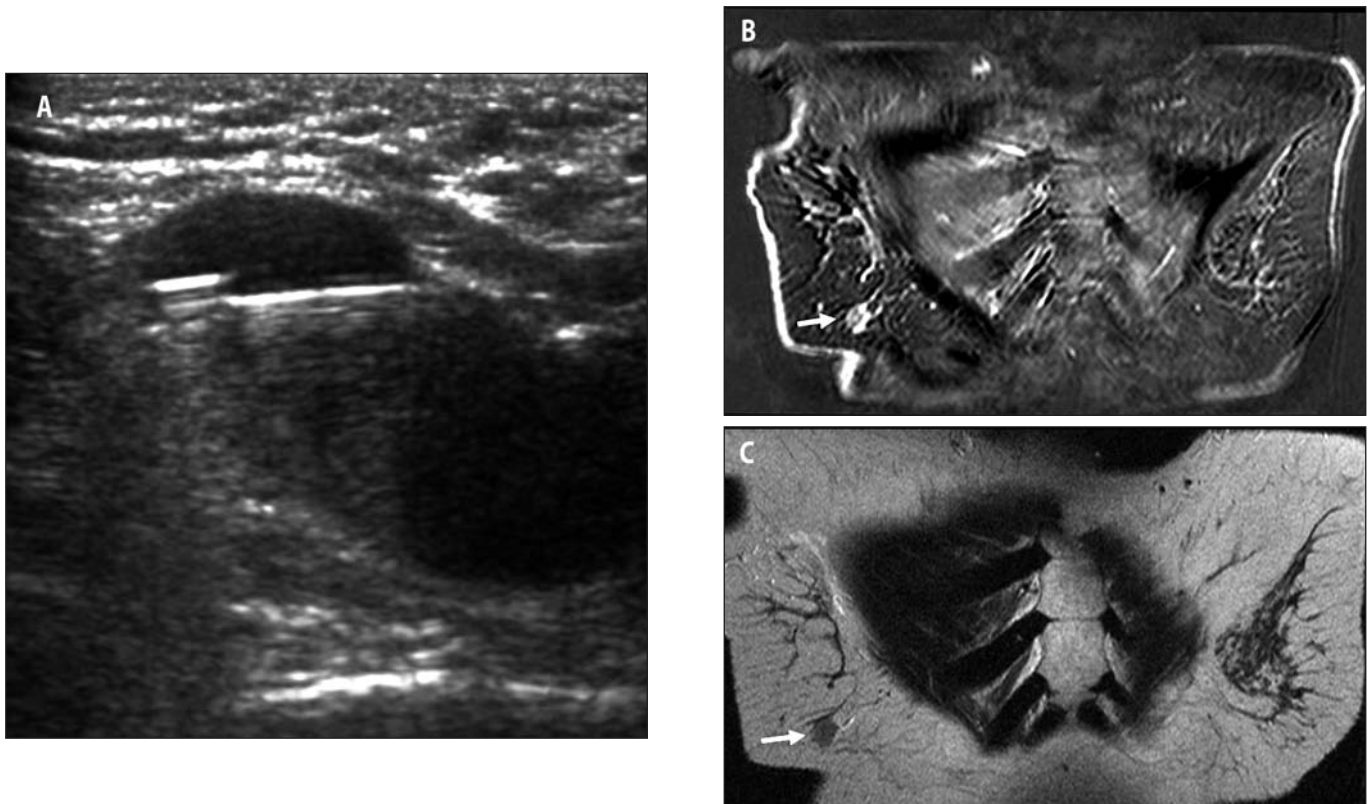


Fig. 3. Tumor primario de origen desconocido. Mujer de 45 años que acudió por palpación de adenopatías axilares derechas. A. El estudio ecográfico confirmó las características sospechosas de las adenopatías y se realizó punción aspiración de una de ellas, con resultado compatible con metástasis de carcinoma. No se objetivaron hallazgos mamográficos. B. El estudio RM mostró un nódulo de 1 cm con captación patológica del contraste endovenoso y de localización muy posterior en unión de cuadrantes inferiores de la mama derecha (flecha). C. La secuencia potenciada en T2 confirmó las características morfológicas sospechosas de la imagen nodular (flecha). Se realizó biopsia percutánea guiada por RM con resultado histológico compatible con carcinoma ductal infiltrante.

Los estudios de cribado mediante RM de mama en mujeres de alto riesgo presentan índices de biopsias con resultado negativo para cáncer de mama de un 9% (rango, 1-15%). Estas biopsias se consideran falsos positivos y una desventaja del cribado con RM de mama por su coste en dinero, tiempo, ansiedad y cicatrices (12). No obstante, algunos de estos resultados “falsos positivos” son lesiones de alto riesgo, como la hiperplasia atípica, carcinoma lobulillar *in situ* y la cicatriz radial. Diagnosticar estas lesiones de alto riesgo, las cuales tienen una alta prevalencia en mujeres con riesgo hereditario de cáncer de mama (particularmente por encima de los 40 años), puede ser ventajoso por dos motivos. En primer lugar, la identificación de lesiones de alto riesgo puede ayudar a tomar decisiones de manejo (quimioprevención o mastectomía profiláctica). En segundo lugar, porque algunas de estas lesiones (p. ej., la hiperplasia ductal atípica) pueden ser premalignas, por lo que su detección y exéresis podría disminuir el riesgo de desarrollar cáncer en el futuro (13).

La realización de la RM de mama entre los días 6 y 16 del ciclo menstrual puede disminuir la prevalencia de lesiones que se realcen y, por tanto, puede reducir el número de falsos positivos (14).

También es importante la formación del radiólogo en RM de mama, ya que un radiólogo inexperto tendrá más

dificultades para asegurar la benignidad de una lesión, por lo que realizará más controles a corto plazo y más biopsias guiadas por RM con resultados falsos positivos. Se ha de tener en cuenta a la hora de asignar estudios de seguimiento que los cánceres en el grupo de riesgo hereditario son de alto grado y su tiempo de duplicación muy corto.

Actualmente, el uso de la RM de mama en la población de riesgo se limita a aquellas mujeres portadoras del BRCA1/BRCA2 o con al menos un 20% de probabilidad de ser portadoras; cualquier mujer con un riesgo mayor del 20-25% de padecer cáncer de mama –mujeres con irradiación mediastínica por una enfermedad de Hodgkin, o aquellas con síndromes que predisponen al cáncer de mama como los de Li-Fraumeni, Cowden y Bannayan-Riley-Ruvalcaba.

No existe un ensayo aleatorio controlado con datos de mortalidad que sea la prueba definitiva del beneficio de la RM como método de cribado, por ello las recomendaciones de manejo se pueden basar en extrapolación de datos, estudios observacionales y opiniones de expertos.

En mujeres con una probabilidad extremadamente alta de desarrollar cáncer de mama, el beneficio de la alta sensibilidad de la RM puede ser mayor que el inconveniente de una especificidad subóptima (Fig. 4).

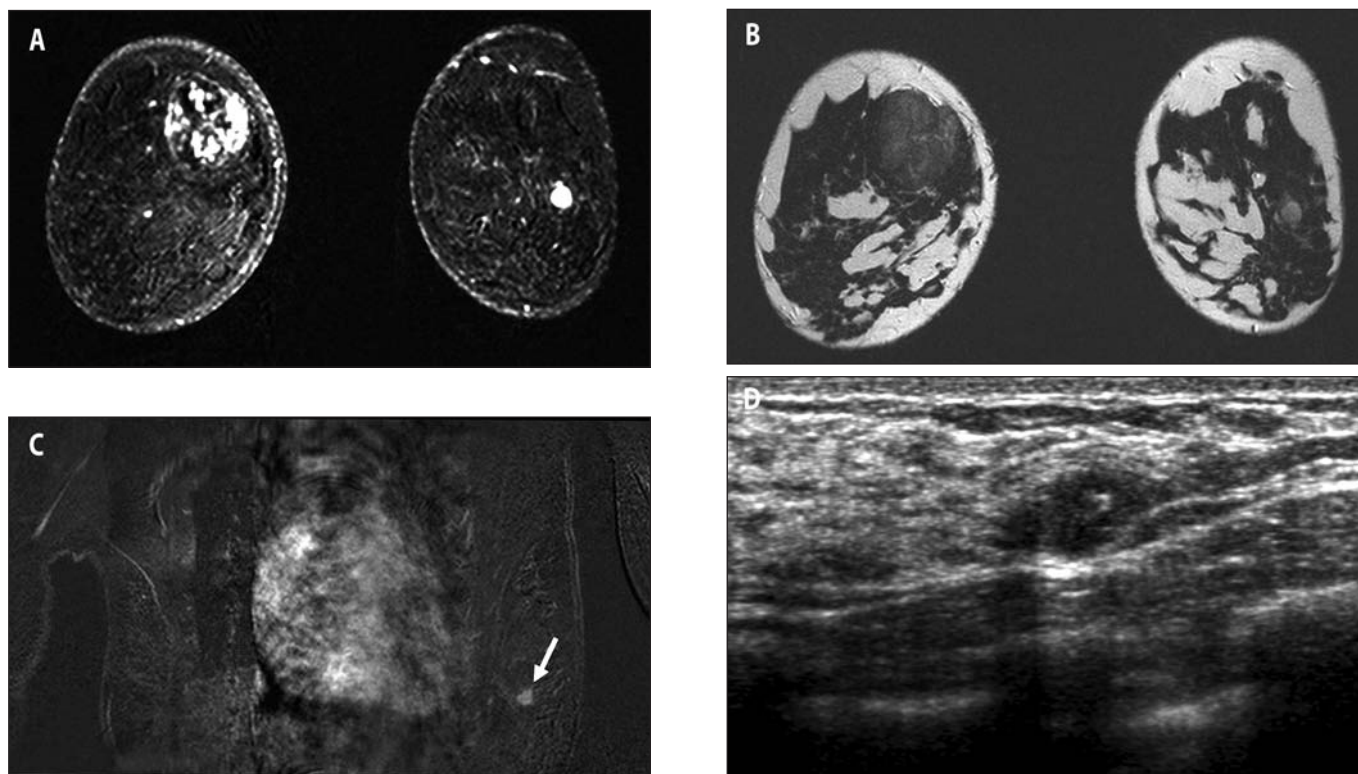


Fig. 4. Cribado de alto riesgo genético. Mujer de 20 años con historia familiar de cáncer de mama (dos familiares de primer grado) y fibroadenomas bilaterales conocidos. A. y B. Se le realizó RM de mama que mostró múltiples nódulos bilaterales de características morfocinéticas benignas, compatibles con los fibroadenomas ya conocidos. C. No obstante, se objetivó también un foco de captación en anillo y de bordes mal definidos, de características sospechosas, en la grasa retromamaria de la mama izquierda (flecha). D. El estudio ecográfico posterior confirmó las características sospechosas de la lesión, realizándose biopsia ecoguiada con resultado histológico compatible con carcinoma ductal infiltrante de alto grado. Se ha observado que en pacientes de alto riesgo genético aparecen lesiones malignas en el tejido mamario prepectoral con una elevada frecuencia.

## RM mama versus ecografía para el cribado de alto riesgo

La ecografía es rápida, confortable y asequible, no requiere radiación ionizante, permite un acceso rápido a los procedimientos intervencionistas y es relativamente barata.

La RM de mama tiene varias ventajas sobre la ecografía como método de detección en mujeres de alto riesgo. La prevalencia de cáncer en mujeres de alto riesgo a quienes se les ha hecho RM de mama de cribado es del 2 al 7%, más alta que el 0,5 al 1,0% que presentan las que se les ha hecho ecografía de cribado (15,16).

La RM es más sensible que la ecografía en la detección del CDIS (17).

La RM, por el contrario, es más cara y menos asequible que la ecografía, y la tecnología para realizar biopsia guiada por RM no está ampliamente diseminada.

### “Second look” ecográfico

La ecografía es útil como complemento de la RM de mama.

La ecografía “second look” puede identificar una lesión detectada mediante RM, incluso si el examen ecográfico previo a la RM ha sido normal.

Las lesiones detectadas en la RM que requieran biopsia y que se identifiquen en el rastreo ecográfico posterior, pueden biopsiarse mediante ecografía.

Según diferentes estudios, la frecuencia de identificación de una correlación ecográfica para lesiones detectadas mediante RM de mama oscila entre el 23 y 100% (18,19).

En un estudio realizado por Latrenta y cols. (18) la frecuencia de cáncer era más alta entre las lesiones detectadas mediante RM con correlación ecográfica que entre las que no se identificaron. Aun así, un 14% de las lesiones no correlacionadas por ecografía fueron malignas. Este dato refuerza el hecho de que la RM de cribado requiere la capacidad de realizar biopsias de lesiones detectadas solamente por RM.

## VALORACIÓN GANGLIONAR MEDIANTE RM

Hasta ahora, el estudio por imagen de los ganglios linfáticos no ha tenido un papel importante en el estadiaje del cáncer de mama debido a su incapacidad para detectar afectación micrometastásica.

Aunque la valoración es poco específica, la mamografía y la ecografía pueden ayudar en la identificación de adenopatías patológicas.

La utilidad de la mamografía es limitada en la valoración de los ganglios axilares del nivel I (inferiores y laterales al músculo pectoral menor). Los niveles ganglionares II (profundo al pectoral menor) y III (superior y

medial al pectoral menor) pueden ser objetivados mediante ecografía, aunque requiere mucha experiencia por parte del radiólogo.

La RM valora todos los niveles ganglionares, pudiendo detectar ganglios axilares metastáticos que, por tener una localización profunda, hayan pasado desapercibidos a la exploración física y al estudio ecográfico estándar. El rastreo axilar ecográfico “second look” encuentra las adenopatías en muchas ocasiones y la punción aspirativa ecoguiada confirma la sospecha. Esto supone un cambio en el estadiaje clínico y puede ayudar a planificar un tratamiento más adecuado (Fig. 5).

También es útil en la valoración de las cadenas ganglionares mamarias internas, ya que la detección de adenopatías en esta localización puede tener implicaciones en el manejo terapéutico. La RM aporta buenos valores de sensibilidad en la detección de ganglios mayores de 5 mm (Fig. 6).

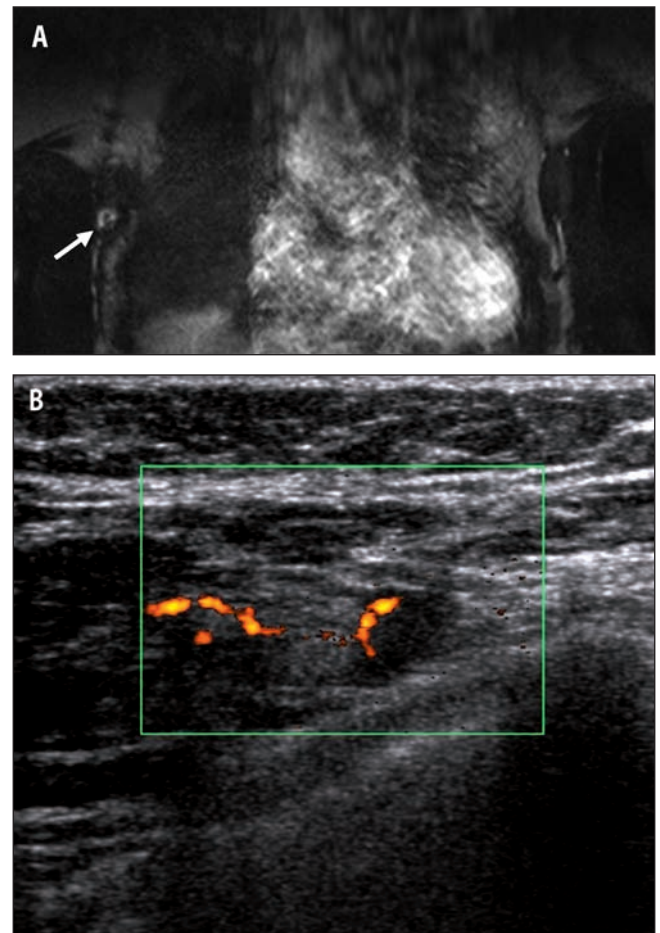


Fig. 5. Adenopatías axilares profundas. Paciente diagnosticada de carcinoma ductal infiltrante en la mama derecha mediante biopsia percutánea. A. El estudio RM de extensión mostró un ganglio axilar derecho de localización muy posterior que presentaba cierta obliteración del hilio (flecha) y que por su localización había pasado desapercibido en la ecografía axilar inicial. B. La ecografía axilar derecha “second look” identificó la adenopatía y se realizó punción aspiración con resultado compatible con metástasis ganglionar.

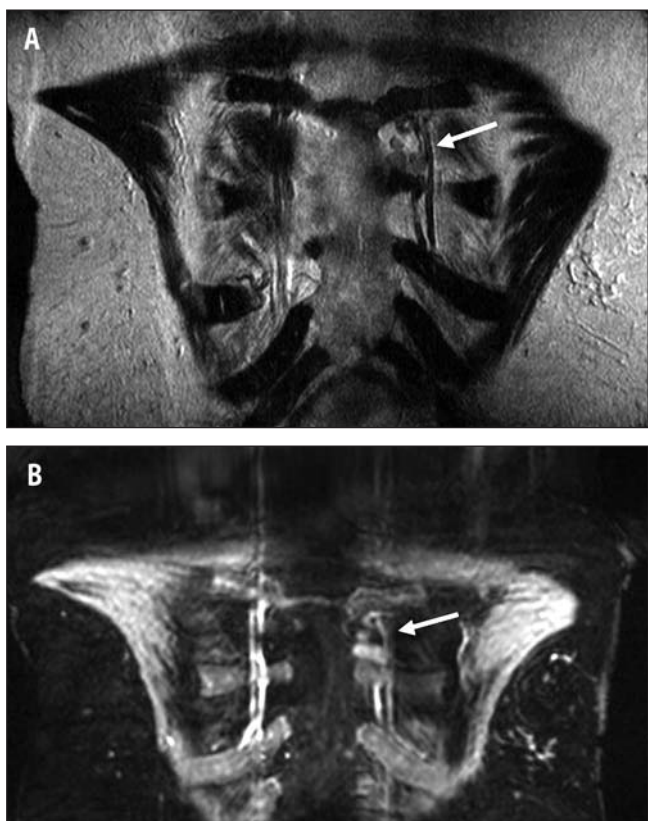


Fig. 6. Adenopatías en cadena mamaria interna. Paciente diagnosticada de carcinoma ductal infiltrante en la mama izquierda. A. y B. El estudio RM de extensión detectó adenopatías de tamaño significativo en el segundo espacio intercostal de la cadena mamaria interna izquierda (flechas).

En la monitorización de la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante mediante RM, además de valorar el grado de respuesta tumoral, se puede objetivar también la disminución de tamaño de las adenopatías axilares y de la cadena mamaria interna, que será información adicional a la exploración física para el estadiaje prequirúrgico (Fig. 7).

### SITUACIONES “PROBLEMA”

Cuando la mamografía y la ecografía no son concluyentes, la RM puede a veces ayudar en la evaluación de la mama. Esta utilización debe ser puntual y no ha de generalizarse en la práctica de la RM de mama. De hecho, el análisis mamográfico y ecográfico ha de ser exhaustivo antes de recurrir a la RM. La RM no debe realizarse nunca en sustitución de un mal planteamiento convencional del caso.

Dicho esto, existen situaciones en que la RM de mama puede ser de gran ayuda. Normalmente la RM se utiliza en casos en que se desea excluir la presencia de enferme-

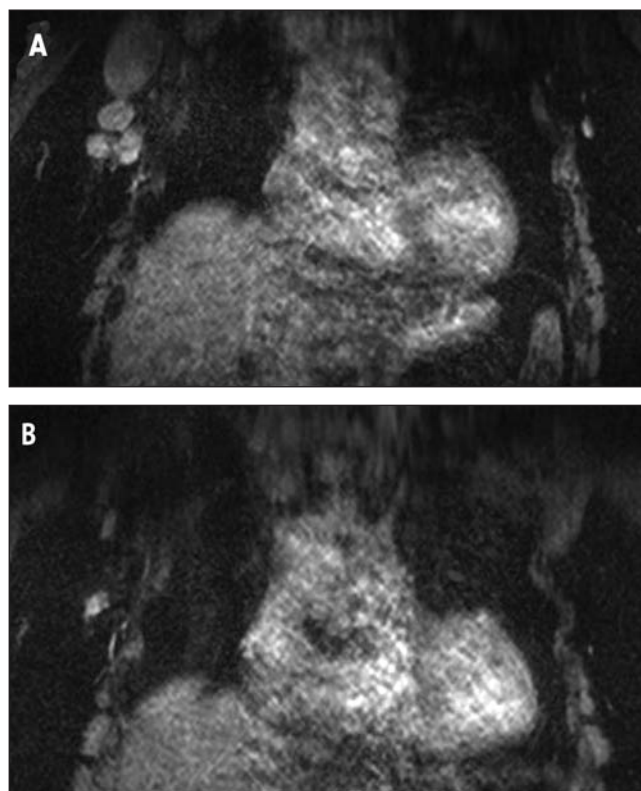


Fig. 7. Adenopatías tras tratamiento con quimioterapia neoadyuvante. A. Estudio RM previo al tratamiento quimioterápico, observándose múltiples adenopatías axilares metastásicas derechas de gran tamaño. B. La RM previa a la intervención quirúrgica muestra una franca disminución de tamaño de las adenopatías, siendo compatible con respuesta ganglionar parcial.

dad. No obstante, se ha de tener precaución, ya que una RM negativa puede resultar engañosa y sobretranquilizar, sobre todo si se espera que los resultados de la RM sean los que decidan en un último momento qué actitud adoptar. En el caso de que la RM sea negativa, la decisión se debe tomar con respecto a los hallazgos clínicos, mamográficos y ecográficos.

Por ejemplo, al igual que ocurre con una palpación anormal con mamografía y ecografía negativas, una RM negativa no debe nunca evitar la biopsia de un hallazgo mamográfico o ecográfico sugestivo o de una palpación anormal.

La RM de mama no debe usarse en lugar de la ecografía para valorar hallazgos mamográficos equívocos, ya que la ecografía es más fácil de obtener y menos costosa.

Finalmente, es crítico que los hallazgos de la RM sean correlacionados con los hallazgos mamográficos para asegurar que la lesión identificada en la RM se corresponde con la identificada en la mamografía.

Si la RM es negativa, la recomendación se debe realizar en base a los hallazgos mamográficos, ecográficos o clínicos.

## CONCLUSIÓN

La RM de mama es una técnica de imagen que debe estar integrada en las unidades de diagnóstico de patología mamaria junto con la mamografía y la ecografía. La información obtenida de la RM debe ser manejada por radiólogos especializados en el diagnóstico de la patología mamaria, lo cual conduce a una mayor precisión de la técnica y, por ende, a una mejor indicación del tratamiento.

## BIBLIOGRAFÍA

- Rieber A, Brambs HJ, Gabelmann A, Heilmann V, Kreienberg R, Kühn T. Breast MRI for monitoring response of primary breast cancer to neo-adjuvant chemotherapy. *Eur Radiol* 2002; 12: 1711-9.
- Helvie MA, Joynt LK, Cody RL, Pierce LJ, Adler DD, Merajver SD. Locally advanced breast carcinoma: Accuracy of mammography versus clinical examination in the prediction of residual disease after chemotherapy. *Radiology* 1996; 198: 327-32.
- Hylton N. MR imaging for assessment of breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy. *Magn Reson Imaging N Am* 2006; 14: 383-9.
- Yeh E, Slanetz P, Kopans DB, Rafferty E, Georgian-Smith D, Moy L, et al. Prospective comparison of mammography, sonography, and MRI in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy for palpable breast cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184: 868-77.
- Partridge SC, Gibbs JE, Lu Y, Esserman LJ, Sudilovsky D, Hylton NM. Accuracy of MR imaging for revealing residual breast cancer in patients who have undergone neoadjuvant chemotherapy. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 179: 1193-9.
- Kwong MS, Chung GG, Horwath LJ, Ward BA, Hsu AD, Carter D, et al. Postchemotherapy MRI overestimates residual disease compared with histopathology in responders to neoadjuvant therapy for locally advanced breast cancer. *Cancer* 2006; 12: 212-21.
- Denis F, Desbiez-Bourcier AV, Chapiron C, Arbion F, Body G, Brunereau L. Contrast enhanced magnetic resonance imaging underestimates residual disease following neoadjuvant docetaxel based chemotherapy for breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30: 1069-76.
- Dershaw DD. Indications for screening asymptomatic women less than 40 years old. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 172: 1136.
- Dershaw DD, Yahalom J, Petrek JA. Breast carcinoma in women previously treated for Hodgkin disease: mammographic evaluation. *Radiology* 1992; 184: 421-3.
- Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanag M, Cronin WM, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1371-88.
- Elmore JG, Barton MB, Mocerri VM, Polk S, Arena PJ, Fletcher SW, et al. Ten year risk of false positive screening mammograms and clinical breast examinations. *N Engl J Med* 1998; 338: 1089-96.
- Hoogterbrugge N, Bult P, de Widt-Levert LM, Beex LV, Kiemeny LA, Ligtenberg MJ, et al. High prevalence of premalignant lesions in prophylactically removed breasts from women at hereditary risk for breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 41-5.
- Kuhl CK, Bieling HB, Gieseke J, Kreft BP, Sommer T, Lutterbey G, et al. Healthy premenopausal breast parenchyma in dynamic contrast-enhanced MR imaging of the breast: normal contrast medium enhancement and cyclical-phase dependency. *Radiology* 1997; 203: 137-44.
- Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of the factors that influence them: an analysis of 27,825 patient examinations. *Radiology* 2002; 225: 165-75.
- Crystal P, Strano SD, Shcharynski S, Koretz MJ. Using sonography to screen women with mammographically dense breasts. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 181: 177-82.
- Berg WA, Gilbreath PL. Multicentric and multifocal cancer: whole-breast US in preoperative evaluation. *Radiology* 2000; 214: 59-66.
- Panizza P, De Gaspari A, Vanzulli A, Rodighiero M, Camalori M, Del Maschio A. Accuracy of postMR imaging second-look-sonography in previously undetected breast lesions [abstract]. *Radiology* 1997; 205: 489.
- LaTrenta LR, Menell JH, Morris EA, Abramson AF, Dershaw DD, Liberman L. Breast lesions detected with MR imaging: utility and histopathologic importance of identification with US. *Radiology* 2003; 227: 856-61.
- Lee CH, Smith RC, Levine JA, Troiano RN, Tocino I. Clinical usefulness of MR imaging of the breast in the evaluation of the problematic mammogram. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 173: 1323-9.