

*Utilidad de la RM de mama en la valoración
de la respuesta a la quimioterapia
neoadyuvante en función de subtipo
histológico y molecular*

I. Mendoza Arnau ,M. D Rabadan Caravaca,
M. Culiañez Casas, S. Martinez Meca

Servicio de Radiodiagnóstico
**Hospital Universitario Virgen de las Nieves,
Granada**

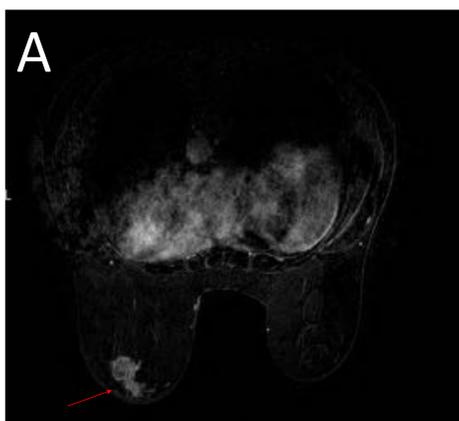
OBJETIVOS:

1. Valorar la respuesta tras quimioterapia neoadyuvante en los distintos subtipos histológicos y moleculares de cáncer de mama.
2. Correlacionar la respuesta radiológica tras quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama con respuesta patológica tras intervención quirúrgica (Escala de Miller y Payne) en función del subtipo molecular

La RM de mama:

Es la prueba de elección para predecir la respuesta a la neoadyuvancia, siendo el mejor método de correlación radio-patológica frente a la mamografía y ecografía. Así lo estableció el EUSOMA working group ya en el año 2010 donde se afirmaba que la RM de mama poseía un grado de correlación radio-patológica de 0,7-0,9

VERDADERO POSTIVO

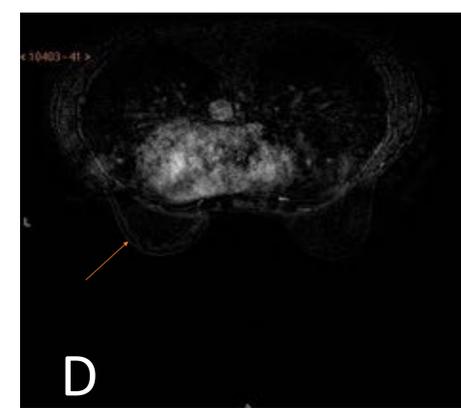
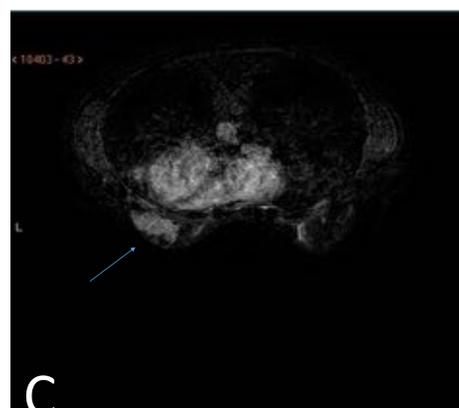


Paciente de 50 años, Carcinoma ductal infiltrante triple negativo en mama izquierda con respuesta radiológica completa con respuesta patológica completa grado 5 de Miller&Payne

Figura A : lesión BIRADS 6 flecha roja

Figura B: ausencia de lesión tras QTN, flecha amarilla

FALSO POSITIVO



Paciente de 34 años, con carcinoma infiltrante con patrón micropapilar grado 1, Luminal A, con respuesta radiológica completa tras terapia primaria sistémica

Tras tumorectomía con doble arpón: respuesta patológica grado 2 de Miller&Payne, el tumor se dispone en pequeños acúmulos o estructuras micropapilares sueltas de carcinoma infiltrante entremezcladas con parénquima mamario postneoadyuvancia en un lecho tumoral de 35 x 36mm

Figura C : lesión BIRADS 6 flecha azul

Figura D: ausencia de lesión tras QTN, flecha naranja

Limitaciones de la RM de mama

1. Tipo de lesión basal
2. Subtipo tumoral
3. Tipo de respuesta morfológica
4. Definición de respuesta patológica
5. Definición de respuesta radiológica
6. Tipo de tratamiento

. Tipo de lesión basal



- Captación no masa, difusa
- Distribución multicéntrica o multifocal
- Realce glandular de fondo marcado
- Componente in situ
- Componente CLI
- Artefactos : coil

- Realce nodular (tipo masa)
- Masa única
- Mínimo realce de fondo



Secuencias de sustracción en plano axial de RM de mama pre-neoadyuvancia con extensa área de realce no masa en mama derecha BIRADS 6 (flecha rosa)

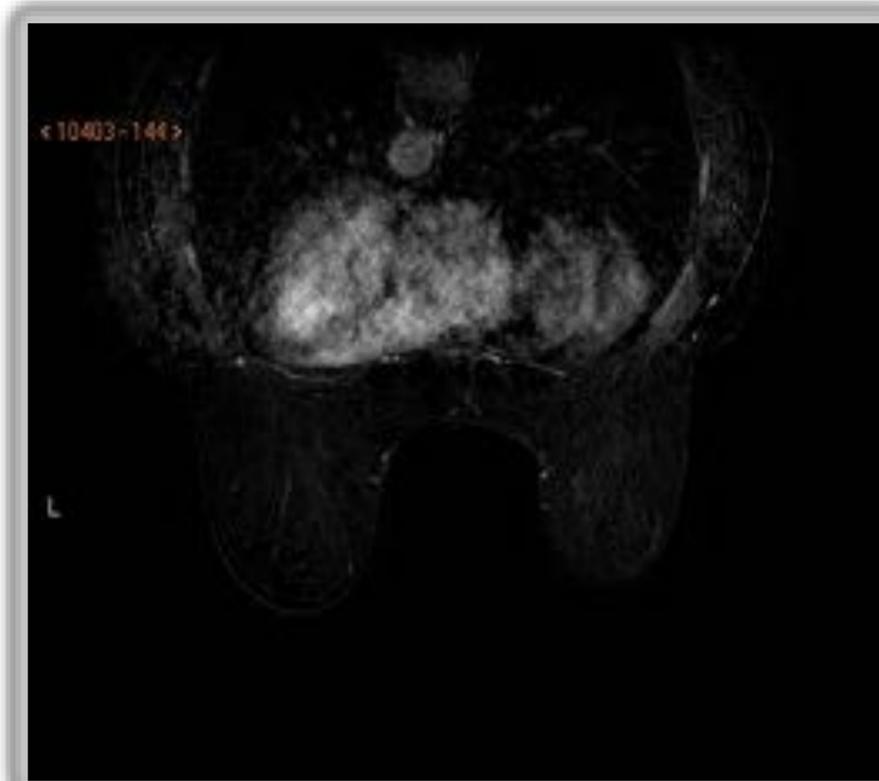
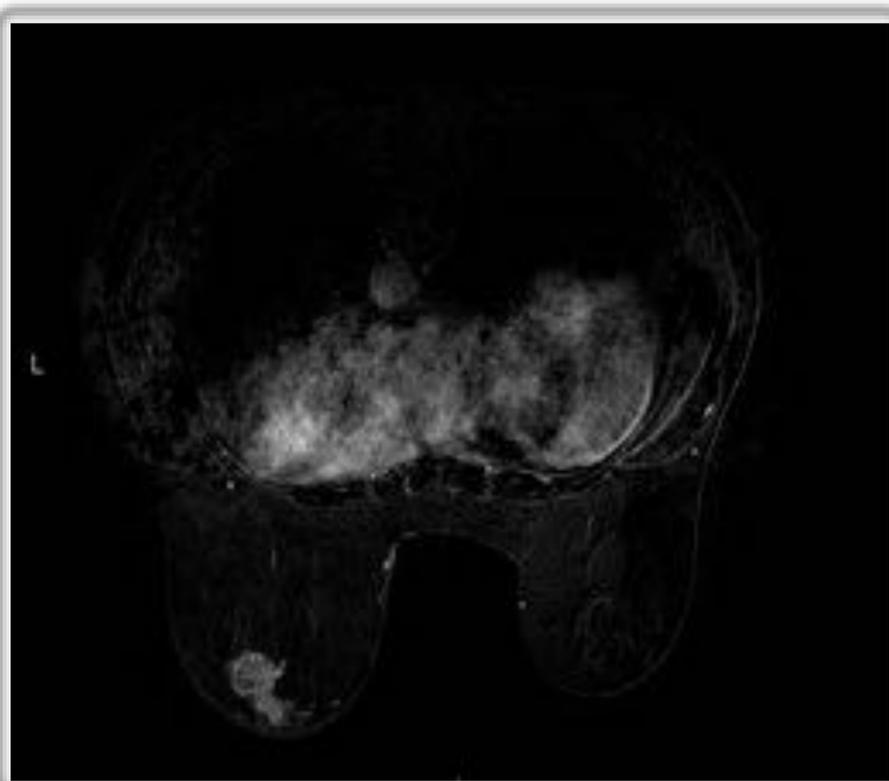


Secuencias de sustracción en plano axial de RM de mama preneoadyuvancia con nódulo mama derecha BIRADS 6 (flecha azul)

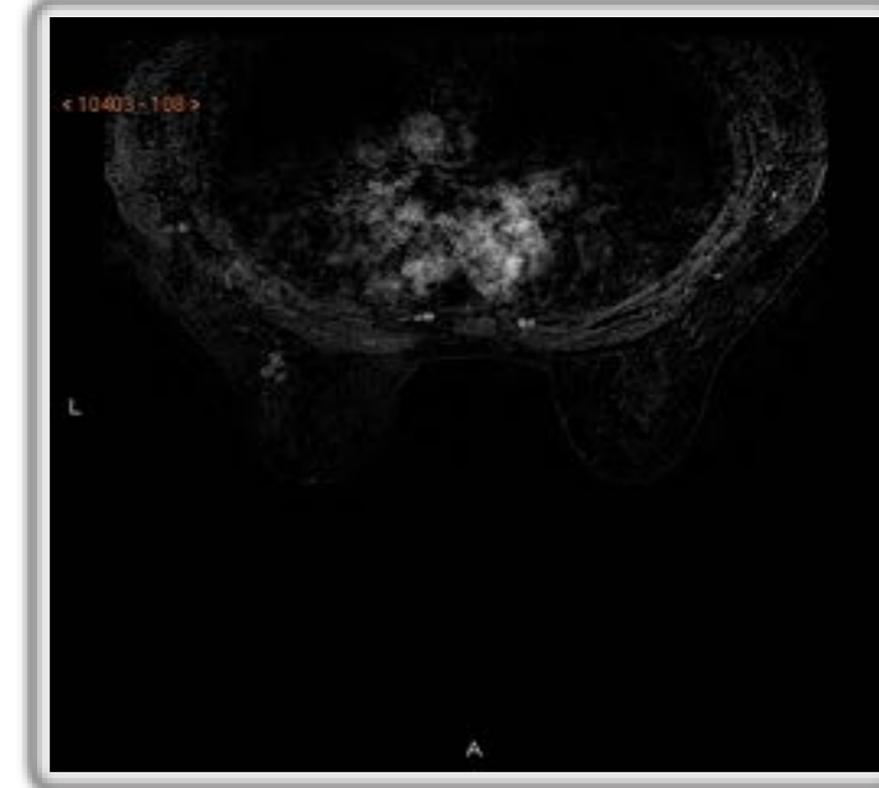
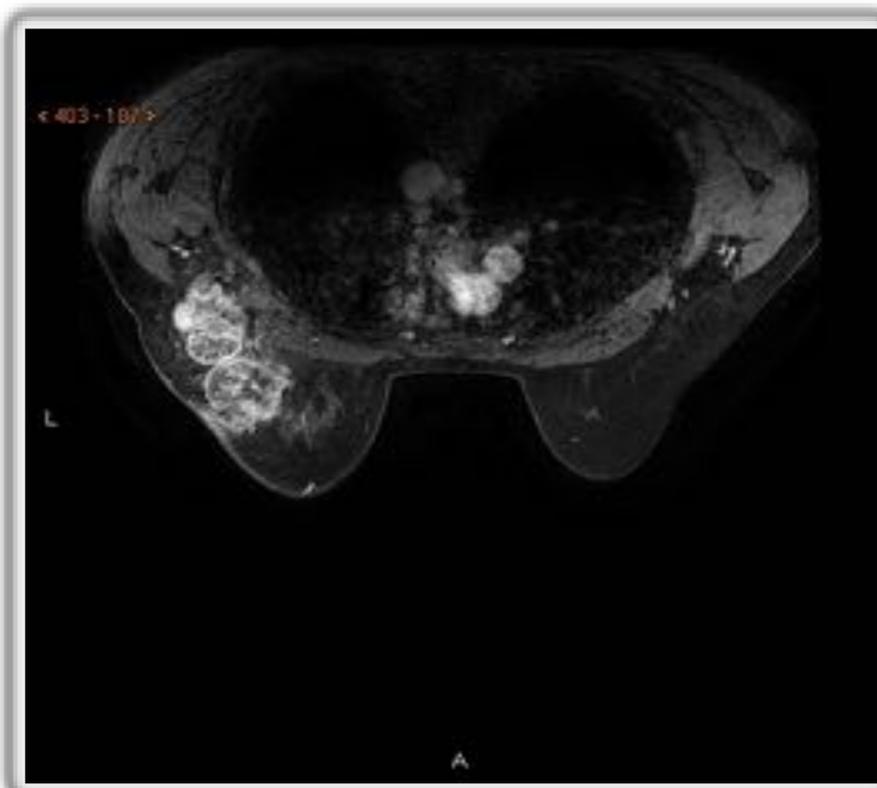
Limitaciones de la RM de mama

2. Subtipo tumoral

Existe una mayor correlación en los subtipos moleculares Her 2 + y Triple Negativo



TN con RCC por completa con respuesta patológica completa grado 5 de Miller y Payne

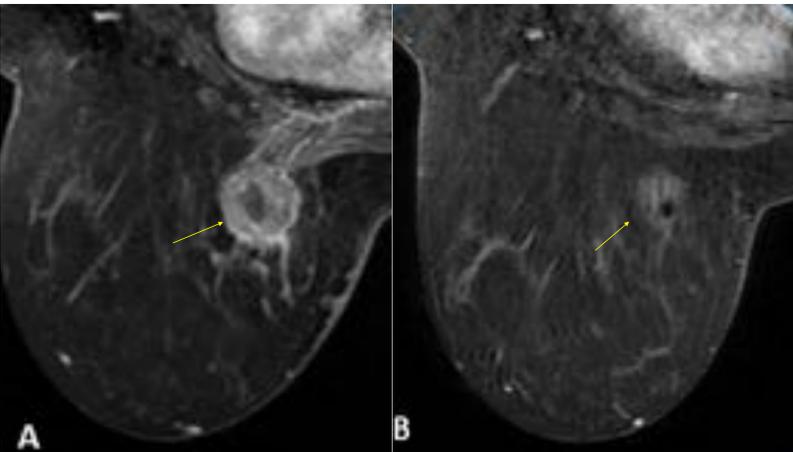


CDI grado 3 luminal B con respuesta fragmentada parcial mayor, tras mastectomía respuesta patológica grado 1 de Miller y Payne con mínimos cambios celulares sin reducción significativa de carcinoma infiltrante, con un tamaño de 20.8 x 19 mm

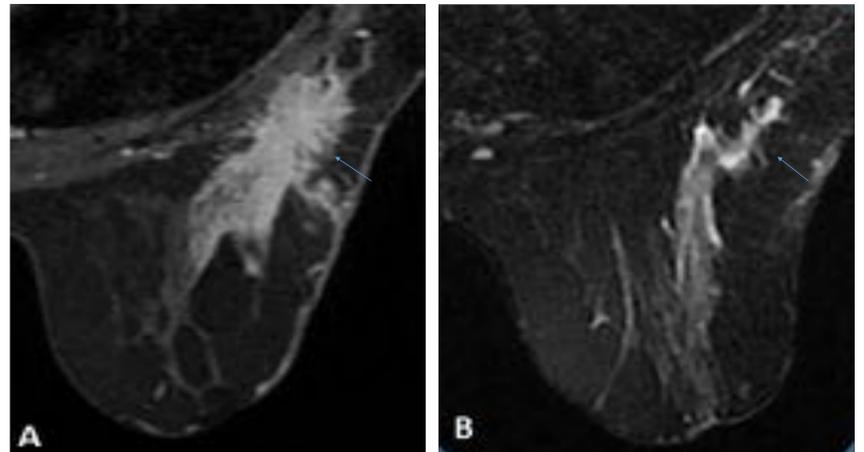
Limitaciones de la RM de mama

3. Tipo de respuesta morfológica

CONCÉNTRICA, FRAGMENTADA Y MIXTA



El tumor se reduce desde la periferia hacia el centro
Flecha amarilla



Segmentación interna del tumor
Flecha azul

4. Definición de respuesta Patológica completa pCR:

No hay una definición

Existen dos sistemas de clasificación :

1. Miller-Payne 2003

2. Residual Breast Cancer Burden 2007

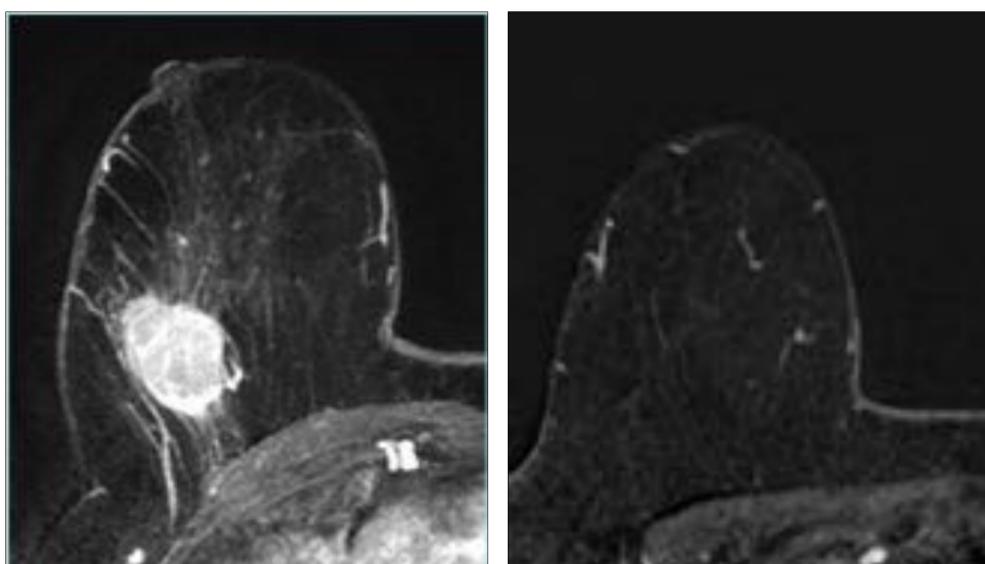
CIS
Si/no

Axila
Si/no

En función si se considera componente in situ y la valoración axilar

Limitaciones de la RM de mama

5. Definición de respuesta Radiológica completa RCi

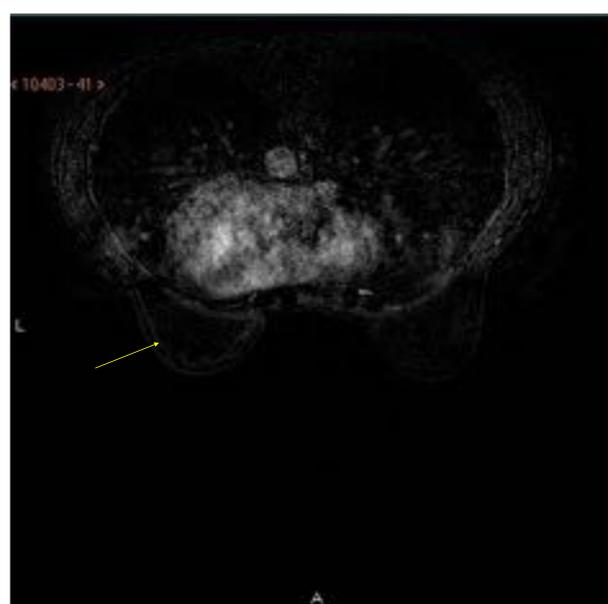


Existen diferentes escalas para valorar la respuesta: RECIST, UICC, OMS

No contemplan la respuesta completa en imagen en secuencias de difusión

DEFINICIÓN CLÁSICA ES SUBJETIVA

No realce (sustracción)
No realce precoz vs no tardío
Realce < tejido adyacente
No se especifican valores umbrales



Respuesta radiológica completa: ausencia de captación de civ en secuencias de sustracción (flecha amarilla)

6. Tipo de tratamiento

Los taxanos y otros fármacos anti-angiogénesis pueden producir falsos positivos por su efecto antivascular

MATERIAL y METÓDOS :

Se realizó un estudio retrospectivo observacional de una muestra de 103 pacientes con cáncer de mama y candidatas a tratamiento con quimioterapia neoadyuvante por decisión en comité multidisciplinar de cáncer de mama, durante octubre 2017 -agosto 2019.

A todas las pacientes se les realizó una RM de mama para estadificación inicial y 15 días posteriores tras finalizar el tratamiento con terapia primaria sistémica. Todas fueron sometidas a cirugía tras el tratamiento con consiguiente estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica

A las pacientes se les informó de cada procedimiento que se les iba a realizar y firmaron el consentimiento informado

-Se realizó una RM de mama en un equipo de 1.5 T (Signa, GE) con la paciente en decúbito prono y utilizando una antena específica de mama.

-El protocolo incluyó secuencias anatómicas potenciadas en T1-FSE, STIR, imagen de difusión y estudio dinámico vibrant con una fase sin contraste intravenoso y 6 fases tras la administración intravenosa de contraste gadobutol (Gadovist 1mmol/ml) 0,1mml/kg, 2ml/s, seguido de 20ml de suero salino en una vena antecubital o dorsal metacarpiana.

MATERIAL y METÓDOS

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN: Pacientes con claustrofobia, marcapasos e implantes metálicos, tumores ocultos de mama y pacientes con falta de respuesta clínica o signos de progresión y las que no completaron tratamiento neoadyuvante

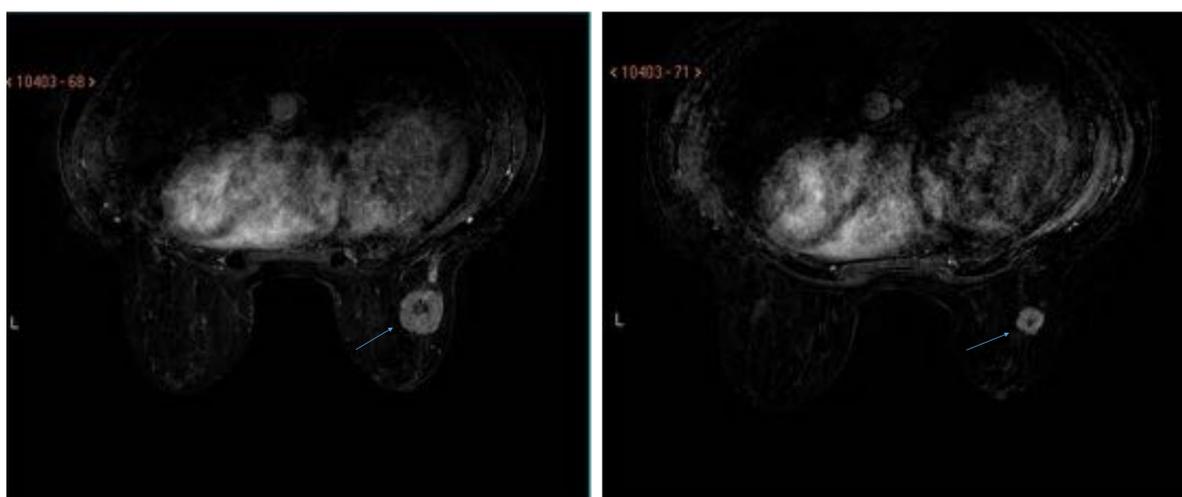
Se realizó:

1. Evaluación radiológica:

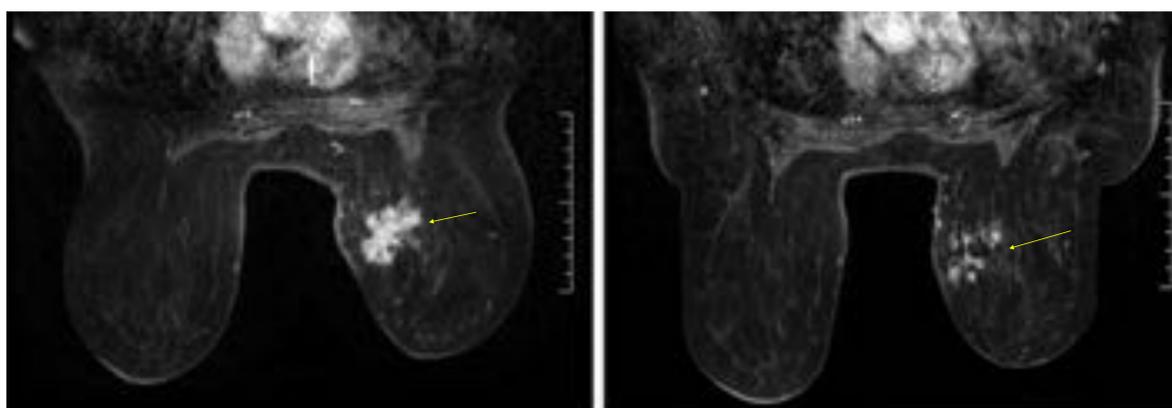
RM de mama fue informada por 2 radiólogos pertenecientes a la Unidad de Mama de nuestro centro.

En las RM se definieron patrones morfológicos y dinámicos de captación según la clasificación de BI-RADS

1.1 Tipo de respuesta morfológica: CONCÉNTRICA, FRAGMENTADA Y MIXTA



Tipo reducción concéntrica: la disminución del tamaño tumoral es circunferencial (el tumor disminuye de la periferia hacia el centro)
Flecha azul



Tipo reducción mixta: disminución de la periferia hacia dentro y segmentación interna. Flecha amarilla

MATERIAL y METÓDOS

1.2 RM MAMA con civ: Estudio dinámico:

Curva de intensidad/ tiempo :

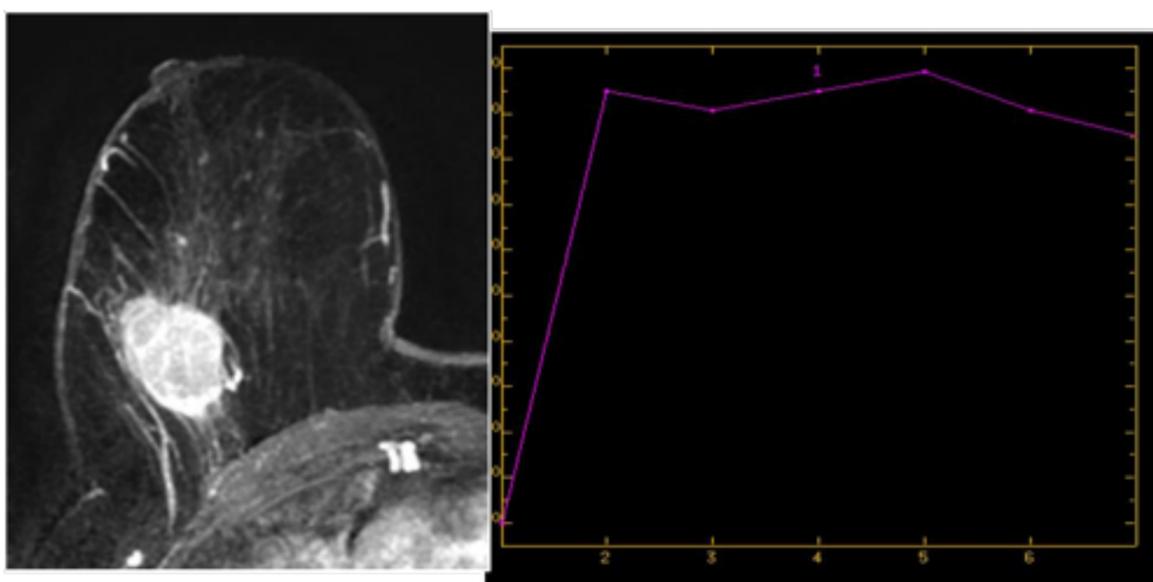
-Respuesta radiológica completa :
ausencia de realce

-Realce tardío

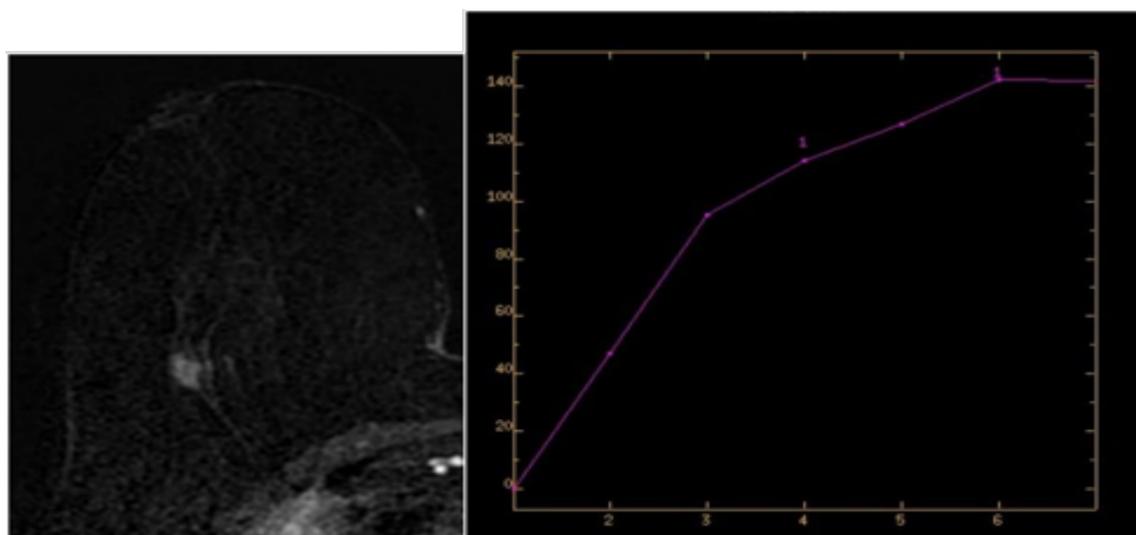
-progresivo (curva tipo 1)

-en meseta (curva tipo 2)

-lavado (curva tipo 3)



RM mama pre-QTN: lesión BIRADS 6 en MD,
con curva intensidad de señal/tiempo tipo 2



RM mama post-QTN: respuesta morfológica
concéntrica, con reducción mayor del 50%, con
cinética tipo 1 (realce progresivo)

MATERIAL y METÓDOS

MÉTODOS COMBINADOS: RESPUESTA RADIOLÓGICA Y FUNCIONAL COMPLETA

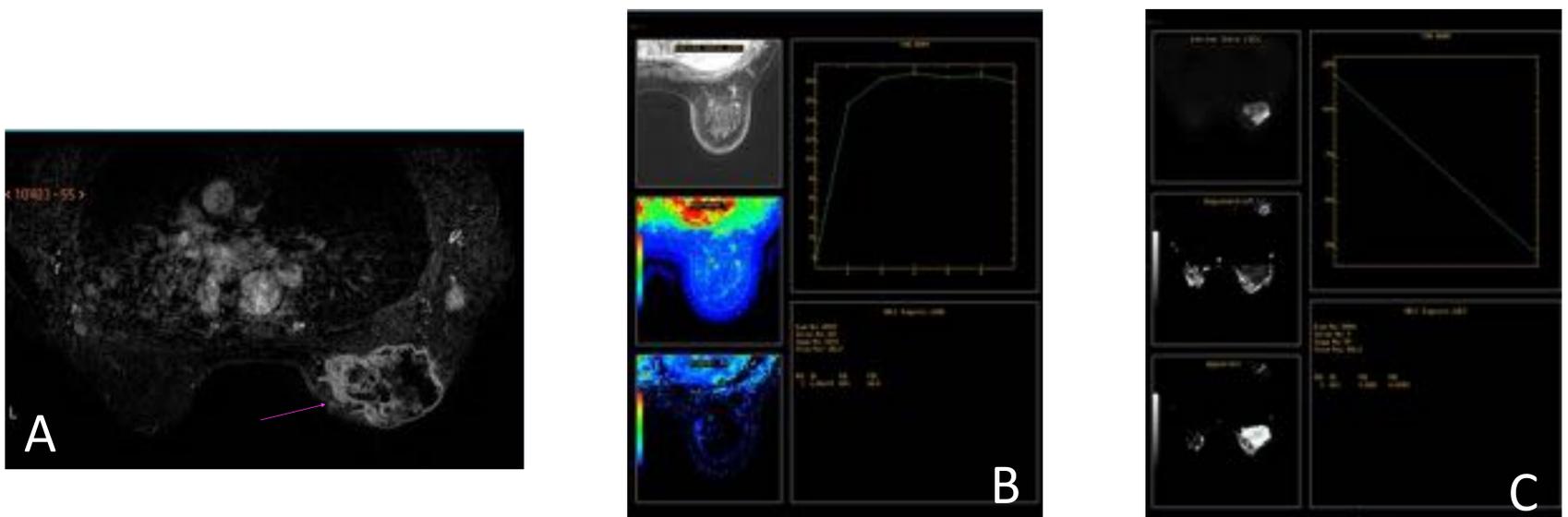
Secuencia de difusión: refleja las propiedades del movimiento aleatorio de las moléculas de agua en los tejidos

Se cuantifica con el coeficiente de difusión aparente (CDA) que se expresa en mm^2/s
Los procesos neoformativos, por su mayor celularidad, presentan una restricción a la difusión y el valor del CDA es menor.

Un aumento en el valor del coeficiente de difusión aparente indicaría una buena respuesta al tratamiento

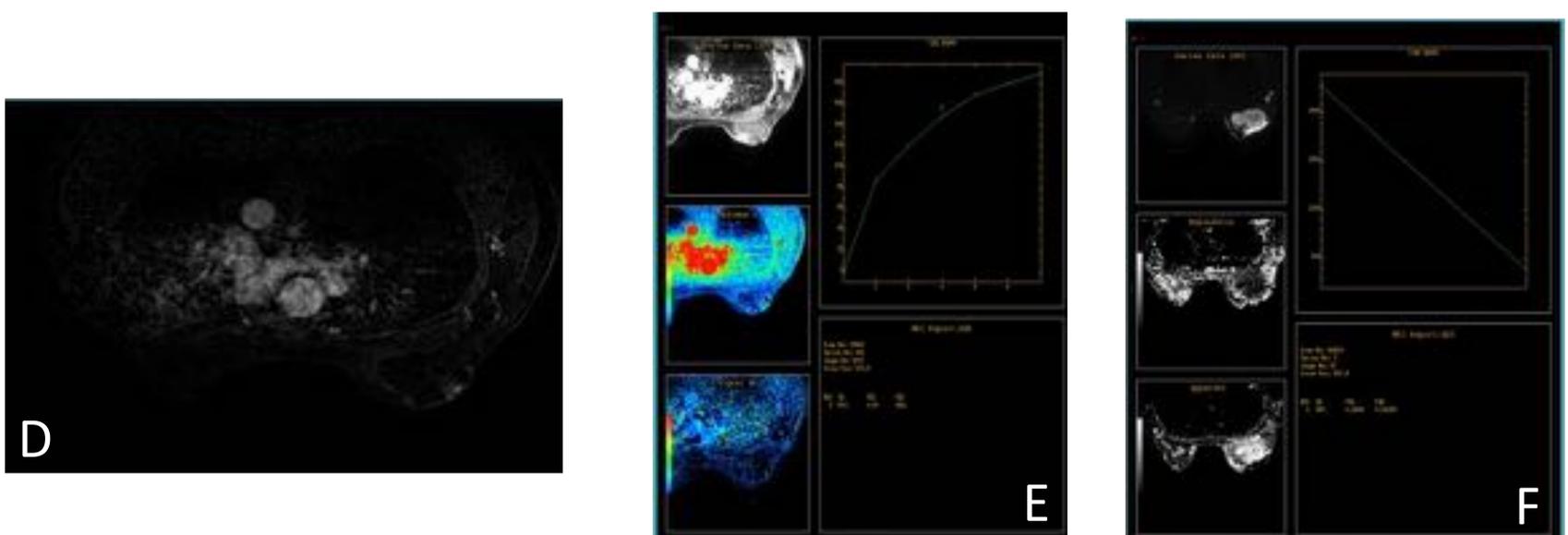
La secuencia de difusión es útil en la valoración de la respuesta del cáncer a la QTN, con una alta sensibilidad

RM de mama de estadificación



- A. Carcinoma ductal infiltrante en MD triple negativo Flecha rosa
- B. Curva intensidad de señal/ tiempo tipo 2 de malignidad
- C. ACD: bajo

RM de mama tras Quimioterapia neoadyuvante



- D. Carcinoma ductal infiltrante en MD triple negativo, ausencia de realce
- E. Curva intensidad de señal/ tiempo tipo 1, benigna
- F: ACD: alto , lo que significa una disminución en la celularidad del tumor

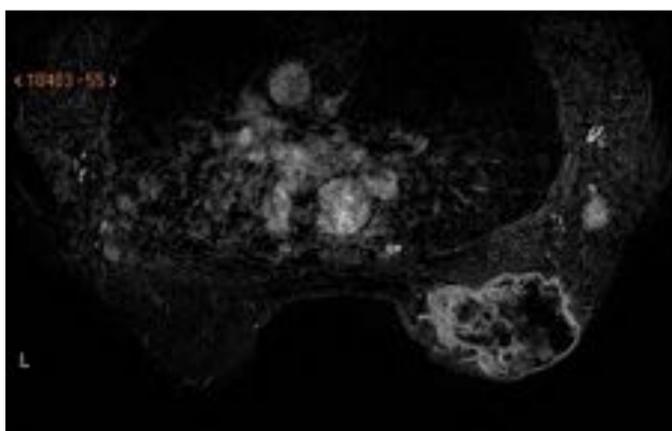
MATERIAL y METÓDOS

METÓDOS COMBINADOS: RESPUESTA RADIOLÓGICA Y FUNCIONAL COMPLETA

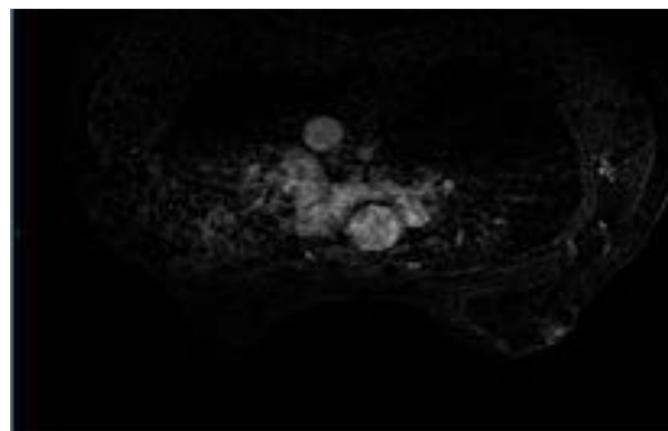
PET-TC: la utilización de métodos combinados aumenta la precisión diagnóstica en la valoración de la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante

Ca mucinoso TN en mama derecha

RM DE MAMA

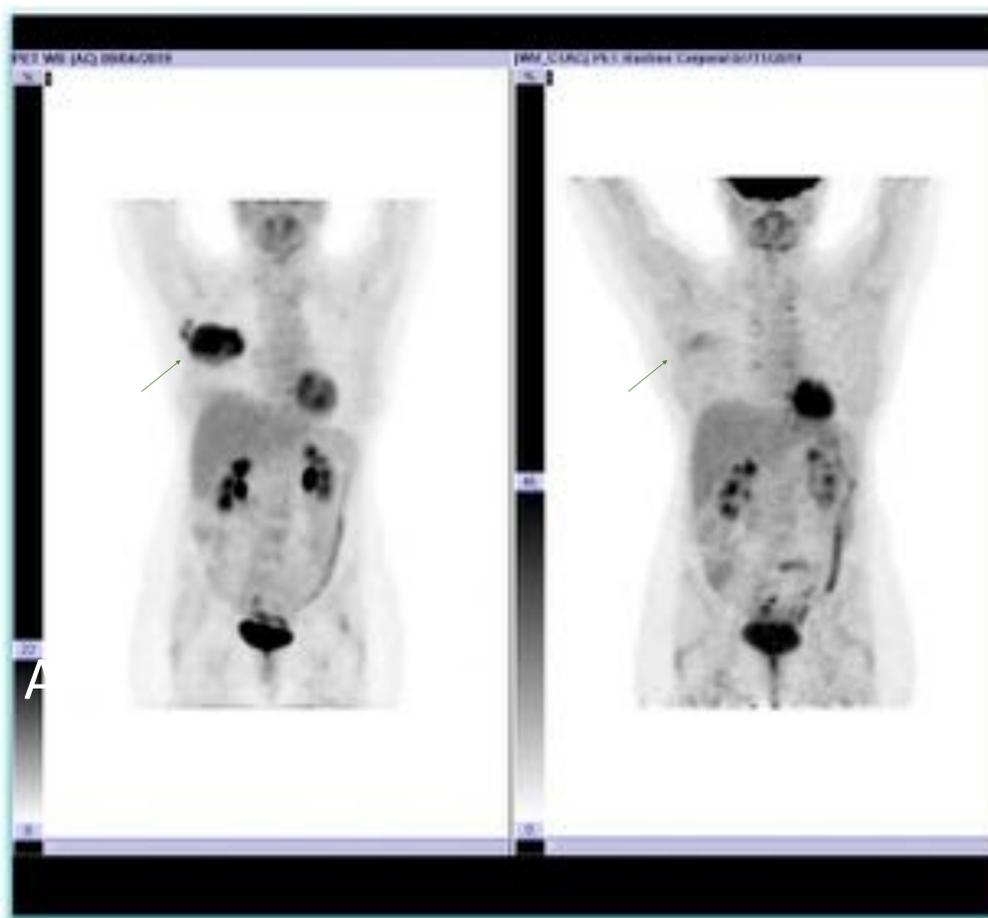


RM mama estadificación:
BIRADS 6 en MD



RM mama tras QTN:
Respuesta radiológica completa

PET-TC



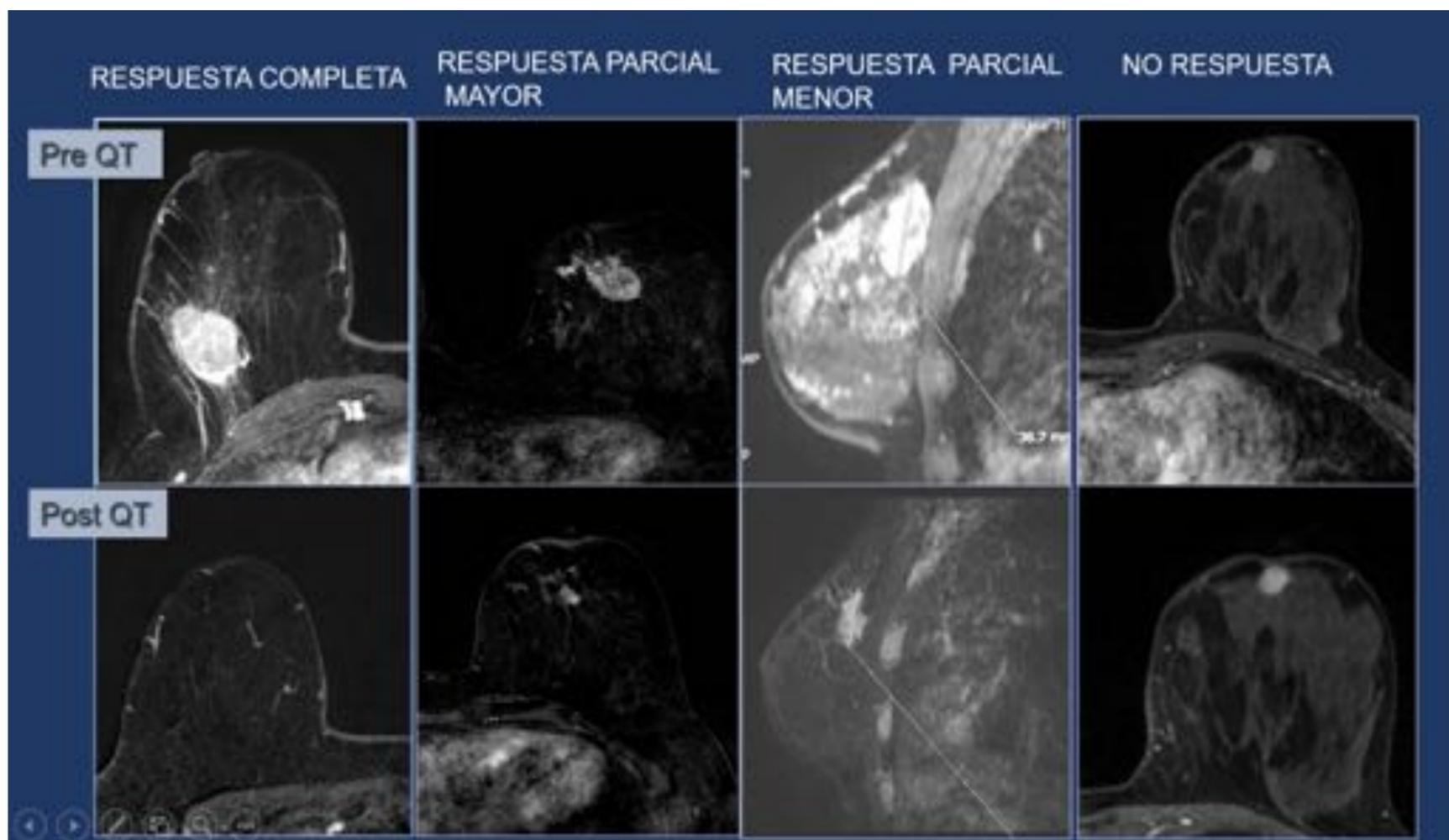
PET-TC :

- A. Estadificación: masa en mama derecha (flecha verde)
- B. Tras QTN: respuesta funcional de lesión BIRADS 6 en MD

MATERIAL y METÓDOS

La respuesta radiológica por RM de mama se clasificó en cuatro categorías (Criterios de la Unión Internacional de Control del Cáncer):

1. No respuesta: Sin cambios en el tamaño tumoral
2. Respuesta parcial menor: El tamaño tumoral disminuye menos del 50% del diámetro mayor
3. Respuesta parcial mayor: El tamaño tumoral disminuye más del 50% del diámetro mayor
4. Respuesta radiológica completa: Desaparición de las lesiones y ausencia de áreas de realce patológicas



2. Respuesta patológica: Clasificación de Miller & Payne

- G1: Mínimos cambios celulares, sin reducción significativa de la celularidad invasiva.
- G2: Reducción discreta de la celularidad tumoral invasiva, de menos del 30% de la masa tumoral.
- G3: Reducción marcada de la celularidad tumoral invasiva, de entre el 30% y el 90% de la masa tumoral.
- G4: Disminución de más del 90% de la masa tumoral, con persistencia de focos microscópicos de carcinoma invasivo.
- G5: Ausencia de células tumorales invasivas.

Persistencia de Carcinoma in situ en ausencia de componente invasivo se considera respuesta completa

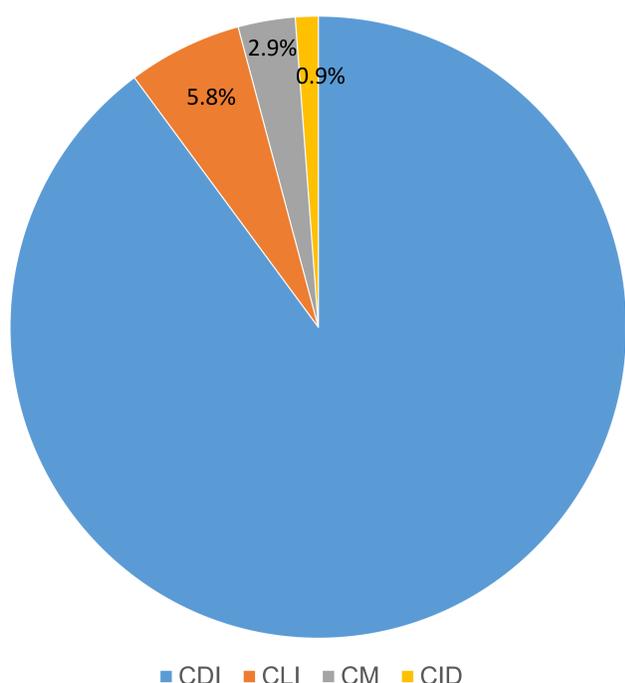
RESULTADOS

La edad media de las pacientes fue de 54,2 años.

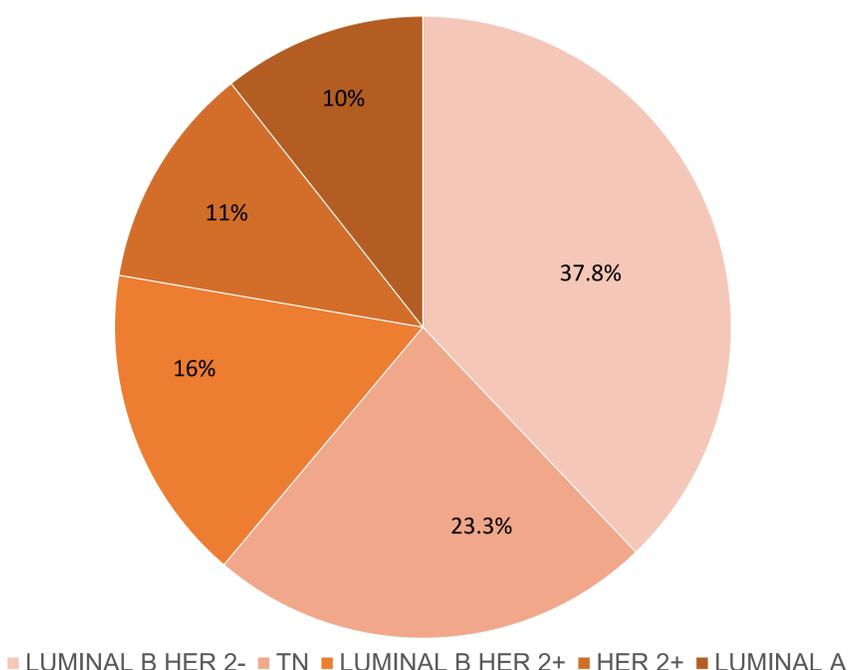
El subtipo histológico más frecuente fue: el carcinoma ductal infiltrante con 92 casos (90,29%) seguido del carcinoma lobulillar infiltrante 6 casos (5,83%), carcinoma mucinoso con 3 casos (2,91%) e intraductal sólido con 1 caso (0,97%)

En lo que respecta a los subtipos moleculares el más frecuente fue el luminal B HER2- con 39 casos (37,86%) seguido del triple negativo con 24 casos (23,33%), luminal B HER2+ con 17 casos (16,50%), HER2 con 12 casos (11,65%) y LUMINAL A con 11 casos (10,68%)

SUBTIPOS HISTOLÓGICOS



SUBTIPO MOLECULAR



RESULTADOS

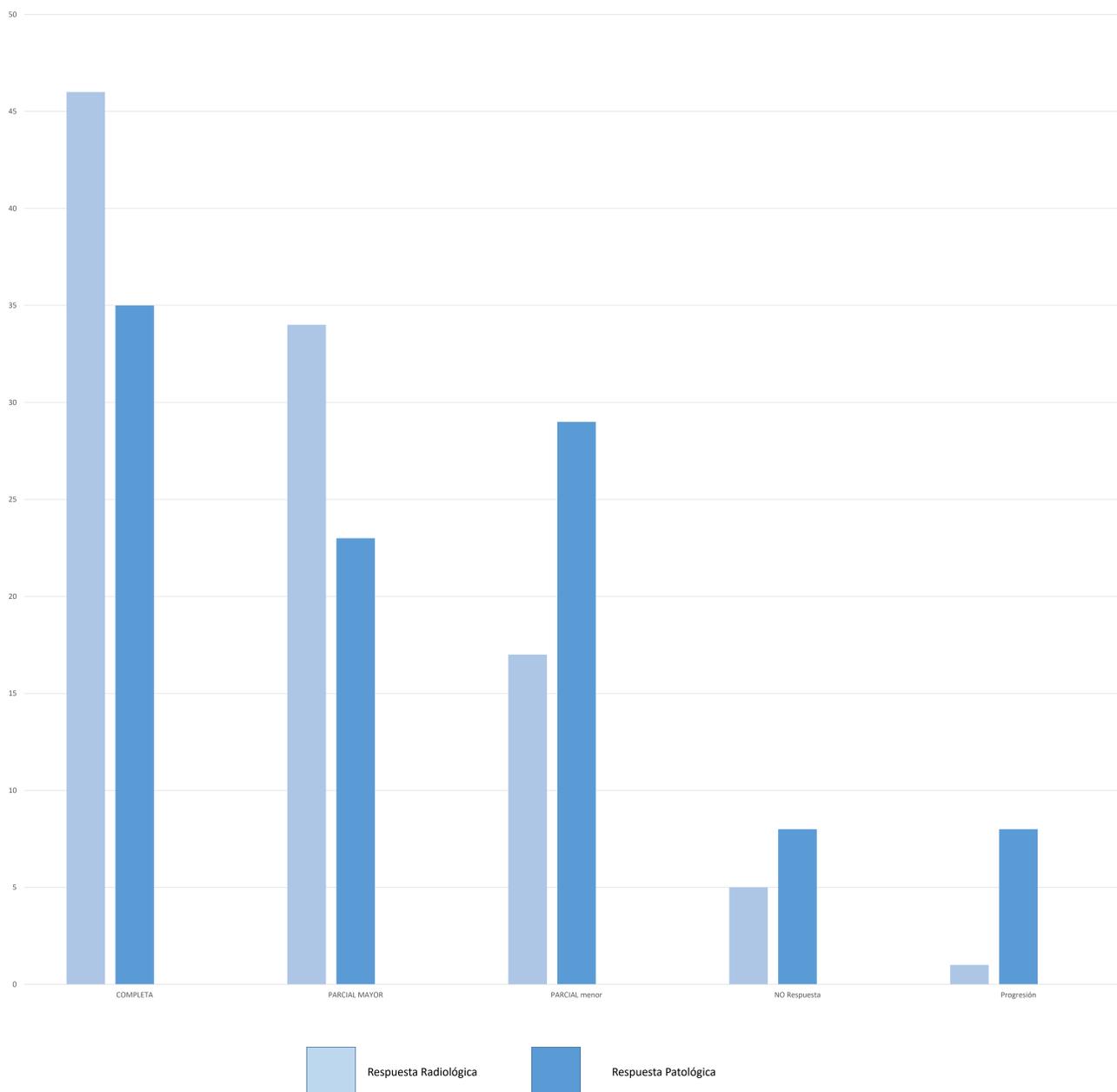
La **respuesta radiológica** se produjo:

- 44,66%(46 casos) respuesta radiológica completa
- 33,01%(34 casos) respuesta parcial mayor
- 16,50%(17 pacientes) respuesta parcial menor
- sin respuesta en 4.85%(5 casos)
- y progresión en un 0,97% (1 caso)

La **respuesta patológica** según la escala de Miller&Payne:

- 7,77% (8 casos) grado 1
- 7,77% (8 casos) grado 2
- 28,16% (29 casos) grado 3
- 22,33% (23 casos) grado 4
- 33,98% (35 casos) grado 5

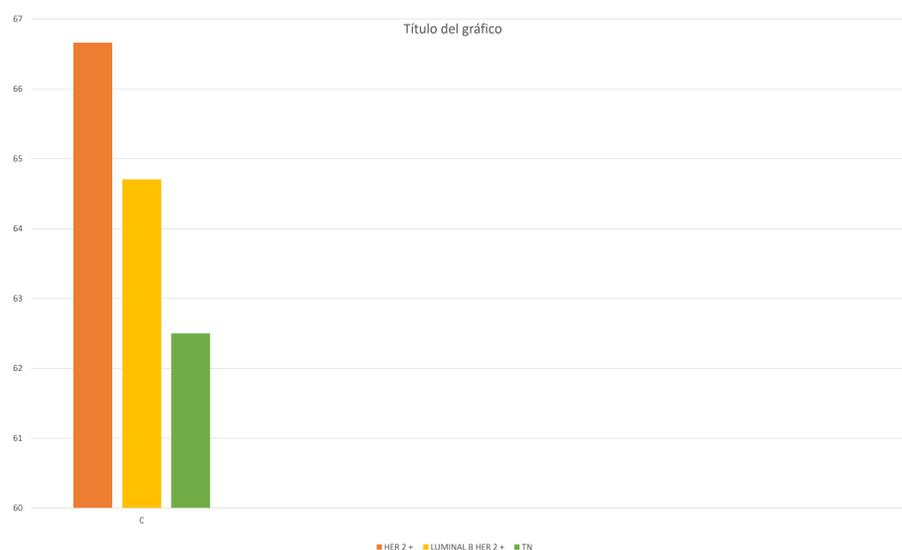
Respuesta radiológica y patológica



RESULTADOS

	Luminal HER 2 +	LUMINAL A	LUMINAL B HER 2 -	HER 2 +	TN
Corcondancia RRx y RP	64,7%	27,27%	46,15%	66,66%	62,5%
FALSOS NEGATIVOS	11,76%	0	10,25%	16,66%	8,33%
FALSOS POSTIVOS	23,52%	72,72%	43,58%	16,66%	29,16%

El mayor porcentaje de concordancia se obtuvo en el subtipos moleculares HER2 (66,66 %) seguido del luminal B HER2+ (64,7 %) y el triple negativo (62,5%)



La mayor proporción de falsos positivos se obtuvo en el subtipo molecular luminal A (72,72 %)

El mayor porcentaje de falsos negativos se obtuvo en el subtipo molecular HER2 (16,66 %)

RESULTADOS

Para determinar la correlación entre la respuesta radiológica y patológica se estableció que en RM :

- respuesta completa (RC)sería equivalente a grado 5 Miller y Payne (MyP)
- respuesta parcial mayor (RPM) sería equivalente al grado 4 de MyP
- respuesta parcial menor(RPm)sería equivalente al grado 2 y 3 de MyP
- no respuesta al grado 1 de MyP

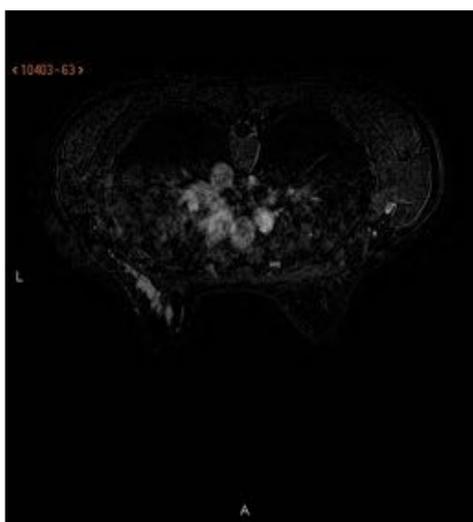
La concordancia entre respuesta radiológica y respuesta patológica 53,39 %, infraestimación, 9,70 % y sobreestimación 36,89%

El mayor porcentaje de concordancia se obtuvo en el subtipos moleculares HER2 +(66,66 %) seguido del luminal B HER2+ (64,7 %) y el triple negativo (62,5%)

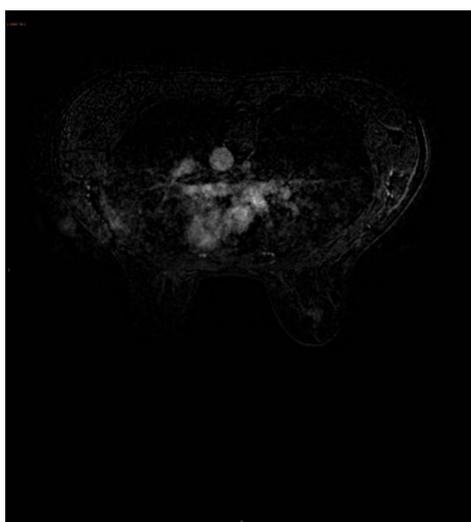
La mayor proporción de falsos positivos se obtuvo en el subtipo molecular luminal A (72,72 %)

Respuesta radiológica completa con respuesta patológica grado 5 de M&P. Subtipo molecular HER2+

RM pre QTM

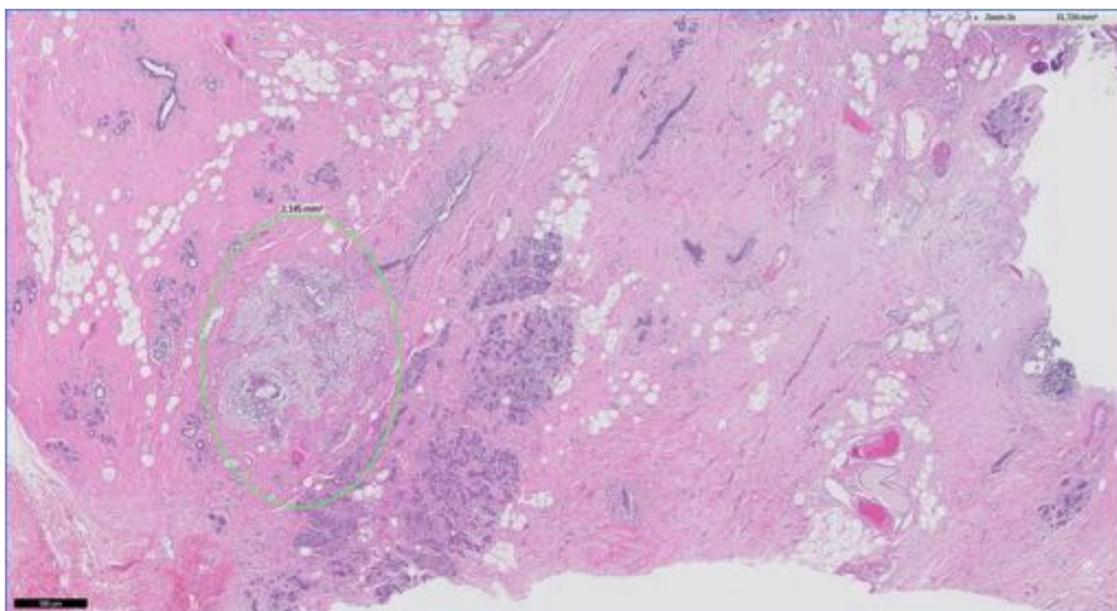


RM post QTM



RM de mama con civ, secuencias de sustracción: respuesta radiológica completa de lesión BIRADS 6 HER 2 + en M1

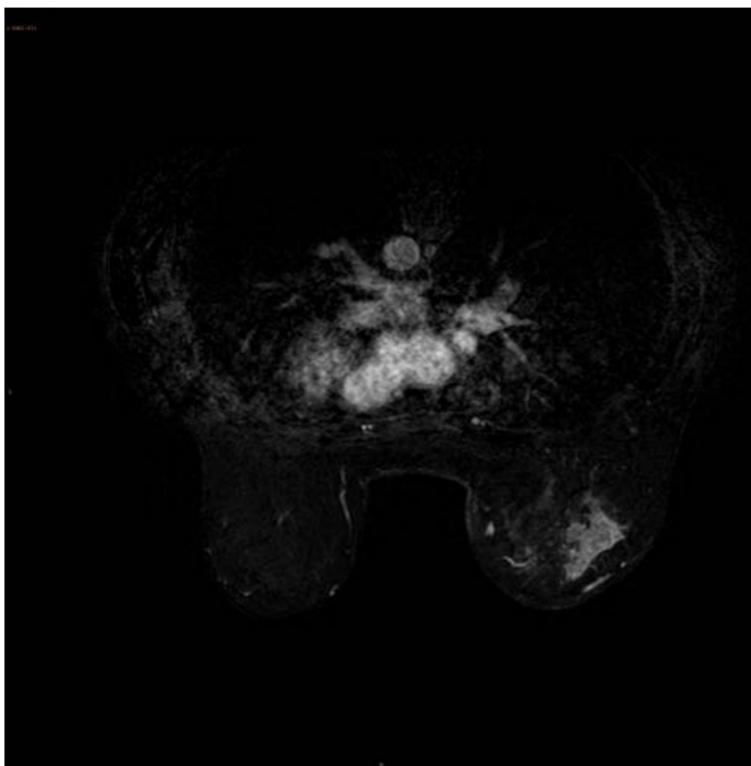
Respuesta patológica 5 de Miller&Payne



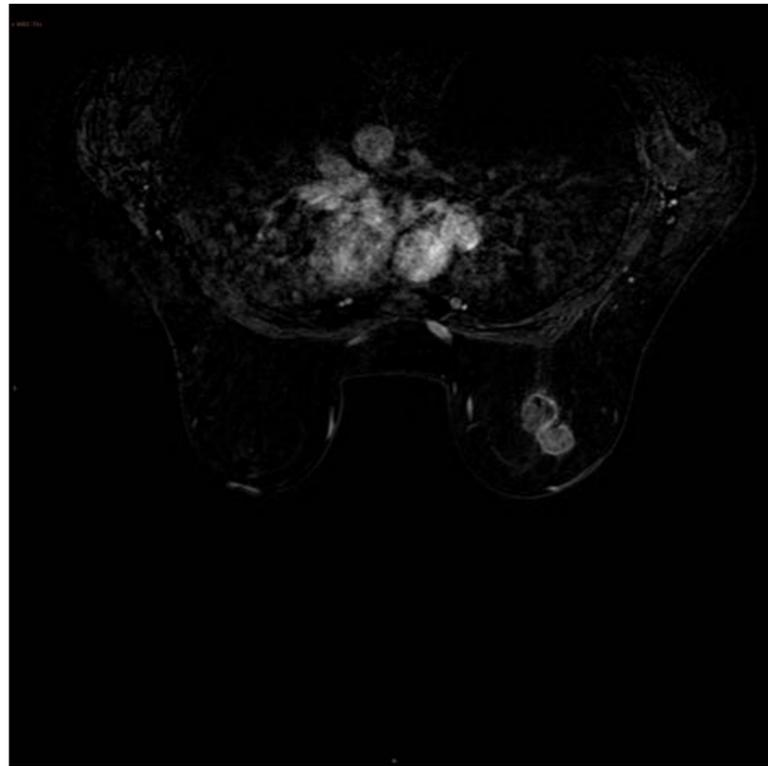
Parénquima mamario normal, con lobulillos mamarios y fibrosis
Círculo verde: reacción inflamatoria histiocitaria con células gigantes secundarias la presencia de marcador metálico en esta localización con ausencia de tumor

Resuesta radiológica parcial mayor con respuesta patológica grado 1 de M&P. Subtipo molecular LUMINAL A

RM pre QTM

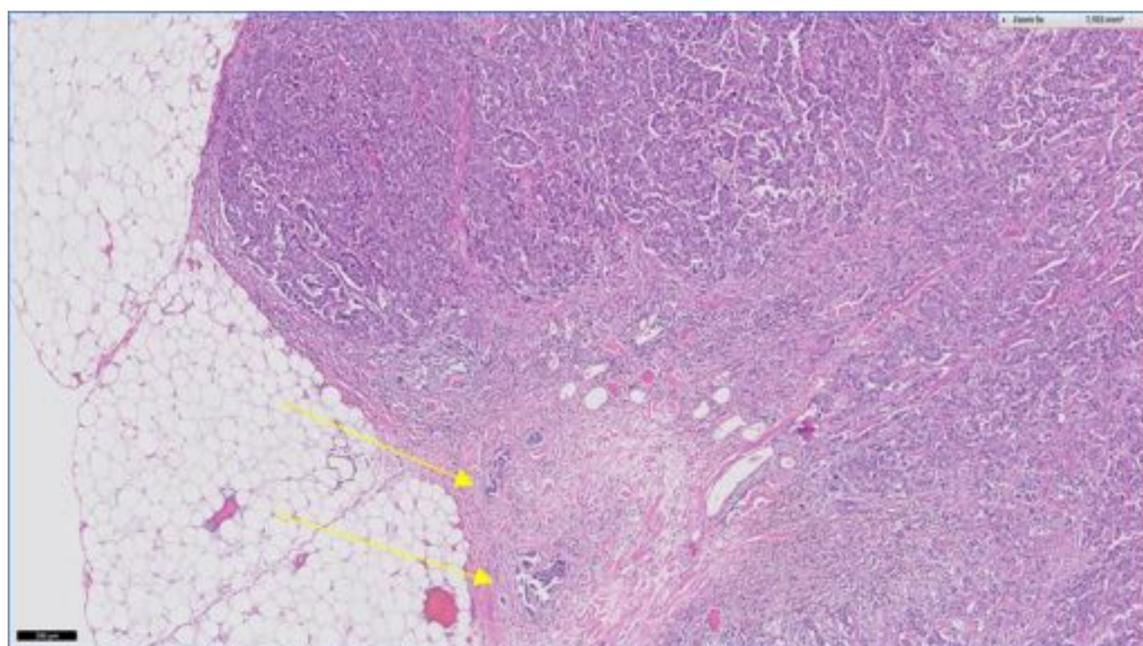


RM postQTM



RM DE MAMA con civ, secuencia de sustración. Respuesta mixta (concéntrica y fragmentada parcial menor

Respuesta patológica 1 de Miller&Payne



Nidos de carcinoma infiltrante con una alta densidad celular, del 80%, con múltiples nidos tumorales y escasas zonas de fibrosis compatible con escasos signos de respuesta

Flechas amarillas: imágenes de invasión vascular

CONCLUSIONES

La RM es una herramienta eficaz en la valoración de la respuesta al tratamiento con quimioterapia neoadyuvante en las pacientes con subtipos moleculares HER2, luminal B HER+ y TN.

Nuestros resultados son acordes con los recogidos en la literatura

La quimioterapia neoadyuvante tiene como ventajas :

- Aumento de la tasa de cirugía conservadora mamaria
- Aumento de la supervivencia libre de enfermedad
- Desarrollo de esquemas terapéuticos más eficaces e individualizados basados en la expresión de determinados marcadores biológicos y genéticos
- Evaluación in vivo de la quimiosensibilidad tumoral, siendo la respuesta radiológica completa un indicador de supervivencia libre de enfermedad

-La RM se está afianzando como biomarcador de imagen pronóstico y predictivo

-La RM con contraste intravenoso y la RM difusión es técnica de elección por imagen en la valoración de la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante

-Modelos combinados en el que se valora los subtipos moleculares y la difusión; aumentan la precisión diagnóstica

-Escenarios futuros para personalizar el tratamiento:

- 1.Evaluación precoz de la respuesta
- 2.Omisión de cirugía : RM +BAV en TN y HER 2 +

Bibliografía

1. Claudette E, Loo M, Straver E. Magnetic Resonance Imaging Response Monitoring of Breast Cancer During Neoadjuvant Chemotherapy: Relevance of Breast Cancer Subtype
.Journal of Clinical Oncology. Original Report. 28.2011
2. Gu YL, Pan SM, Ren J. Role of Magnetic Resonance Imaging in Detection of Pathologic Complete Remission in Breast Cancer Patients Treated With Neoadjuvant Chemotherapy: A Meta-analysis. Clin Breast Cancer 2017 Jul;17(4): 245-255
3. Lobbes MB, Prevost R, Smidt M. The role of magnetic resonance imaging in assessing residual disease and pathologic complete response in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy: a systematic review. Insights Imaging. 2013 Apr;4(2):163-75.
4. Zhang X, Wand D, Liu Z. The diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging in predicting pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy in patients with different molecular subtypes of breast cancer. Quant Imaging Med Surg. 2020 Jan; (1):197-210
5. Yu N, Leung VWY, Meterissian S. MRI Performance in Detecting pCR after neoadjuvant chemotherapy by molecular subtype of breast cancer. World J Surg. 2019 Sep;43(9):2254-226
6. L.M. Marcos de Paz, A. Tejerina Berna. M.L. Arranz Merino. Resonancia magnética de mama: cambios en la imagen del cáncer tratado con neoadyuvancia. Correlación con subtipos moleculares. Radiología 2012; 54(5):442-448