

Correlación radiopatológica post-quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama

Tipo: Presentación Electrónica Científica

Autores: Daniella Gómez Campos, Ana Utrera García De Salazar, Alicia Cazorla Jiménez, Jorge Muñoz Rodríguez, Alejandro Tejerina Bernal, Carmen Estrada Blan

Objetivos

1. Objetivo General:

Determinar la correlación radiopatológica de las RM en pacientes con quimioneoadyuvancia por cáncer de mama, con los hallazgos anatomopatológicos en la pieza quirúrgica.

1.1 Objetivos Específicos:

1. Describir los hallazgos radiológicos a tener en cuenta al evaluar la RM de mama en pacientes con cáncer de mama que han recibido tratamiento quimioneoadyuvante.
2. Describir los casos con ausencia de correlación radiopatológica en búsqueda de justificación de los hallazgos.
3. Valorar si existen diferencias en la respuesta de los diferentes tipos molecular.

Material y métodos

2.1 Descripción del estudio:

Se realizó un estudio observacional retrospectivo en 57 pacientes con cáncer de mama sometidas a quimioterapia neoadyuvante en nuestro hospital entre el 2011 y el 2015.

2.2 Criterios de inclusión de los pacientes:

- Con RM de mama pre
- RM tras completar la QNA.
- Con estudio anatomopatológico pre-neoadyuvancia.
- Cirugía posterior a neoadyuvancia
- Anatomía patológica de la pieza quirúrgica.

Se han recolectado los datos de otros 3 pacientes que fueron excluidos del estudio por tratarse de tumores ocultos de mama y por tanto imposible de valorar el volumen de reducción tumoral. Se han excluido de estudio también todas aquellas pacientes con falta de respuesta clínica o signos de progresión, lo que determinó un cambio en la actitud terapéutica (no completaron el tratamiento neoadyuvante).

2.3 Protocolo de estudio:

Todos los estudios fueron realizado en un equipo de resonancia Siemens Verio de 3 T y Philips 1.5 T. Las pacientes fueron estudiadas en posición decúbito prono sin compresión de la mama para minimizar los artefactos respiratorios con una antena de superficie específica.

El protocolo utilizado incluyó las siguientes secuencias fast spin echo (FSE) axial potenciada en y T1 y/o T2 , supresión grasa, estudio dinámico en eco de gradiente en T1 tridimensional (3D), antes y a minuto 1, 2, 3, 4, 5 y 6 después de inyectar contraste paramagnético intravenoso, 0,15 mmol/kg de gadolinio a 3ml/s seguido de un bolo de suero salino de 20ml; y secuencia potenciada en difusión.

El procesado de las imágenes se realizó mediante el software de Syngovia de Siemens el cual permitió obtener imágenes de sustracción, máxima intensidad (MIP), reconstrucción multiplanar, curvas funcionales y porcentaje de restricción de la difusión.

En este estudio no se tomó en consideración el porcentaje de difusión tras la quimioneoadyuvancia para valorar el grado de respuesta a tratamiento.

2.4 Evaluación radiológica:

Los estudios de resonancia fueron informados por 3 radiológicos pertenecientes a la la Unidad de Diagnóstico por Imagen de la Mujer (UDIM) de nuestro centro.

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

- **Análisis morfológico:** Masa (morfología y márgenes), no masa, localización y valoración axilar

- **Análisis funcional:** realce interno del nódulo y del realce no masa (homogénea, heterogénea o anular), realce no masa (distribución del realce en segmentario, regional, focal, lineal o ductal, múltiples regiones o difuso).
- **Estudio dinámico:** se centra el ROI en la zona del tumor con mayor realce y se obtiene una gráfica Intensidad/ tiempo que despliega una curva en función al tiempo en minutos y a la intensidad de realce en porcentaje; se define así el porcentaje de realce inicial, en los dos primeros minutos y de realce tardío. Los criterios utilizados para su valoración fueron:
 - Realce inicial: se consideró intenso cuando fue mayor del 100%.
 - Realce tardío: clasificado como progresivo (curva tipo I) , en meseta (curva tipo II) y lavado (curva tipo III). (**Figura 1**)

Los volúmenes tumorales se calcularon con las imágenes de sustracción en los estudios de resonancia antes y después de la quimioterapia, estableciendo cuatro tipos de respuesta:

1. Respuesta completa (RC): Ausencia de captaciones o reducción del volumen de captación mayor 99%. (**Figura 2**)
2. Respuesta parcial mayor (RPM): reducción del volumen de captación mayor al 50%. (**Figura 3**)
3. Respuesta parcial menor (RPm): reducción del volumen de captación menor al cincuenta 50%. (**Figura 4**)
4. Sin respuesta (SR): Ausencia de modificación.
5. Progresión del tumor.

2.5 Criterios de evaluación de la anatomía patológica:

Para la valoración de la respuesta se empleó el sistema de Miller & Payne, que evalúa tanto la respuesta local en la lesión principal como la respuesta observada en los ganglios linfáticos.

Valoración de la respuesta local: Figuras 5, 6 y 7

G1Mínimos cambios celulares, sin reducción significativa de la celularidad invasiva.

G2Reducción discreta de la celularidad tumoral invasiva, de menos del 30% de la masa tumoral. **Fig. 5**

G3Reducción marcada de la celularidad tumoral invasiva, de entre el 30% y el 90% de la masa tumoral. **Fig. 6**

G4Disminución de más del 90% de la masa tumoral, con persistencia de focos microscópicos de carcinoma invasivo.

G5Ausencia de células tumorales invasivas.

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

respuesta completa.

Tejido cicatricial. **Fig. 7**

Valoración de la respuesta ganglionar:

A Ganglios linfáticos negativos, sin cambios atribuibles a quimioterapia.

B Ganglios linfáticos positivos, sin cambios atribuibles a quimioterapia.

C Ganglios linfáticos positivos, con evidencia de respuesta parcial a quimioterapia.

D Ganglios linfáticos negativos, con cambios postquimioterapia (Fibrosis, necrosis, siderófagos, infiltrado histiocitario y/o granulomas).

Se realizó estudio de marcadores pronósticos y terapéuticos mediante estudio IHQ en las biopsias previas y en las piezas quirúrgicas postneoadyuvancia. Dicho panel incluye receptores de estrógenos y progesterona, tasa de proliferación con MIB1/ Ki67 y HER2 (Herceptest). En casos equívocos para la expresión del oncogén HER2-neu se realizó estudio FISH para verificar amplificación del mismo.

Imágenes en esta sección:



Fig. 1: Ejemplo de curvas valoradas en el realce tardío del estudio dinámico de la RM de mama tanto pre como post- neoadyuvancia.

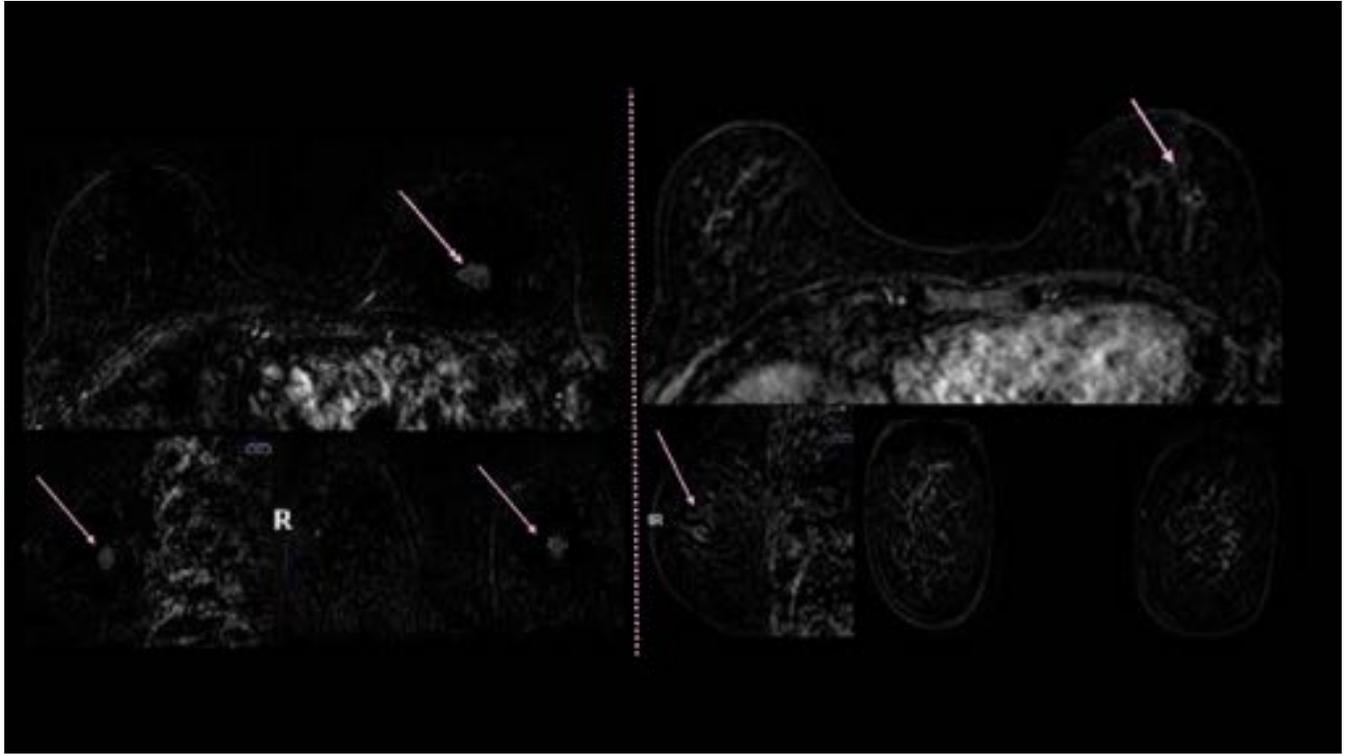


Fig. 2: Secuencias de sustracción en planos axial, coronal y sagital de RM de mama pre (A) y post neoadyuvancia (B) que demuestra un nódulo en intercuadrante superior de mama izquierda (flechas) con un 100 % de reducción de volumen de captación en la RM post neoadyuvancia (B) en relación con RC.

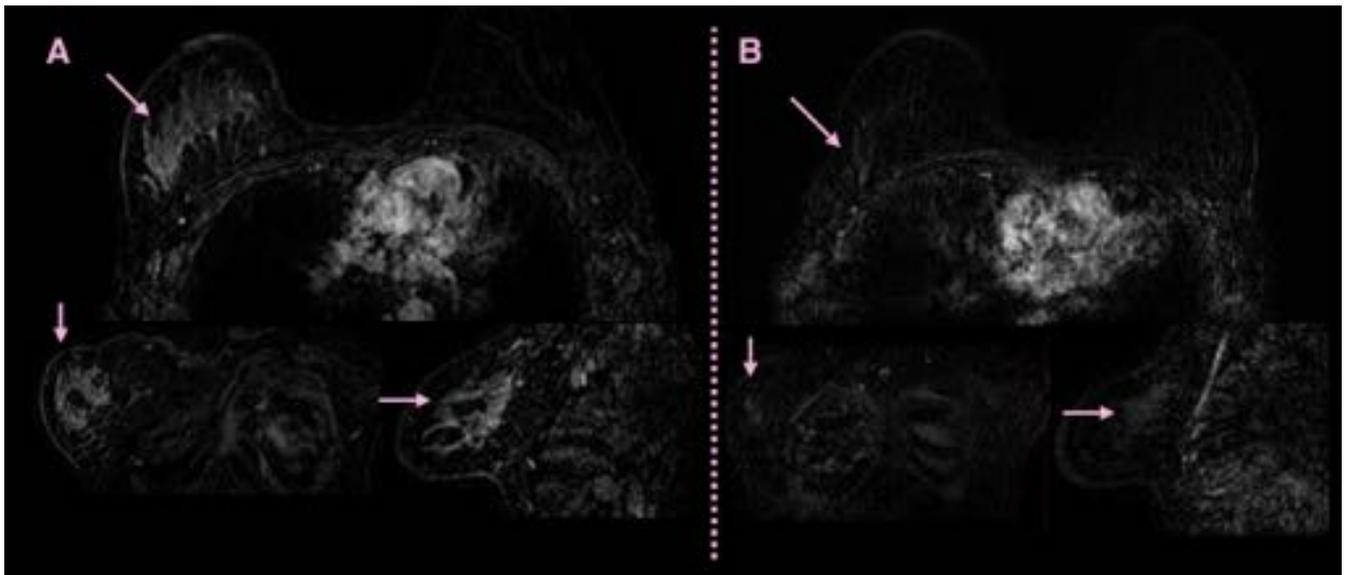


Fig. 3: Secuencias de sustracción en planos axial, coronal y sagital de RM de mama pre (A) y post neoadyuvancia (B) que demuestra un realce no masa localizado en cuadrantes supero- externos de mama derecha (flechas) con un 67% de reducción de volumen de captación en la RM post neoadyuvancia (B) en relación con RPM

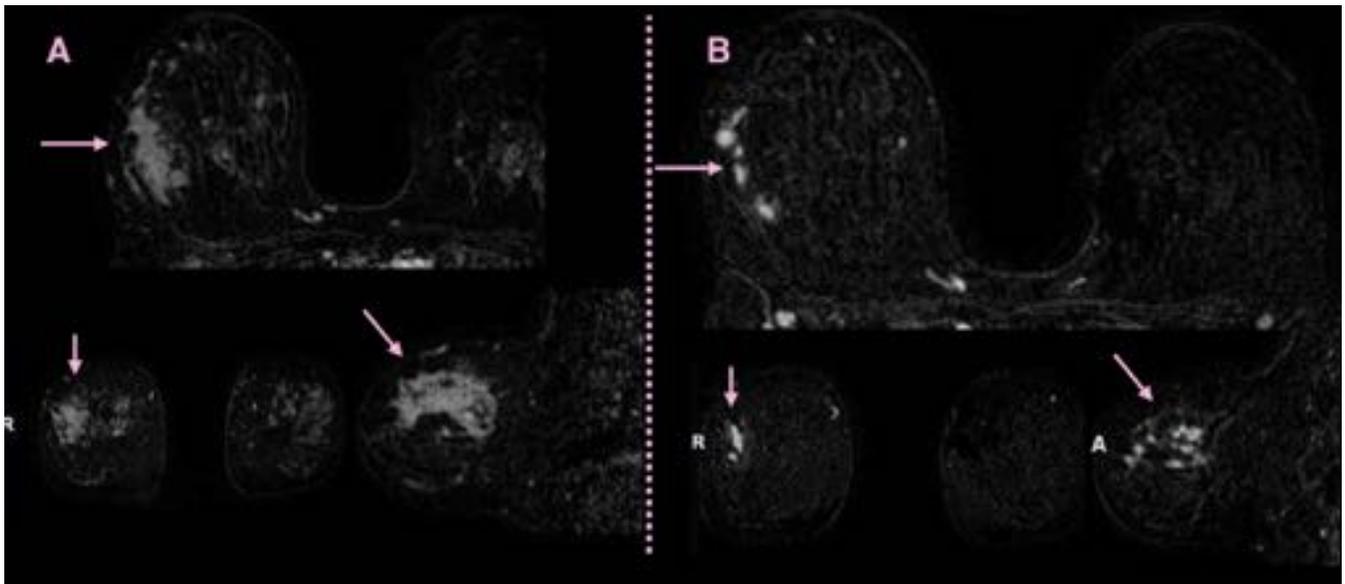


Fig. 4: Secuencias de sustracción en planos axial, coronal y sagital de RM de mama pre (A) y post neoadyuvancia (B) que demuestra un realce no masa localizado en cuadrantes externos de mama derecha (flechas) con un 40% de reducción de volumen de captación en la RM post neoadyuvancia (B) en relación con respuesta parcial menor (Rpm).

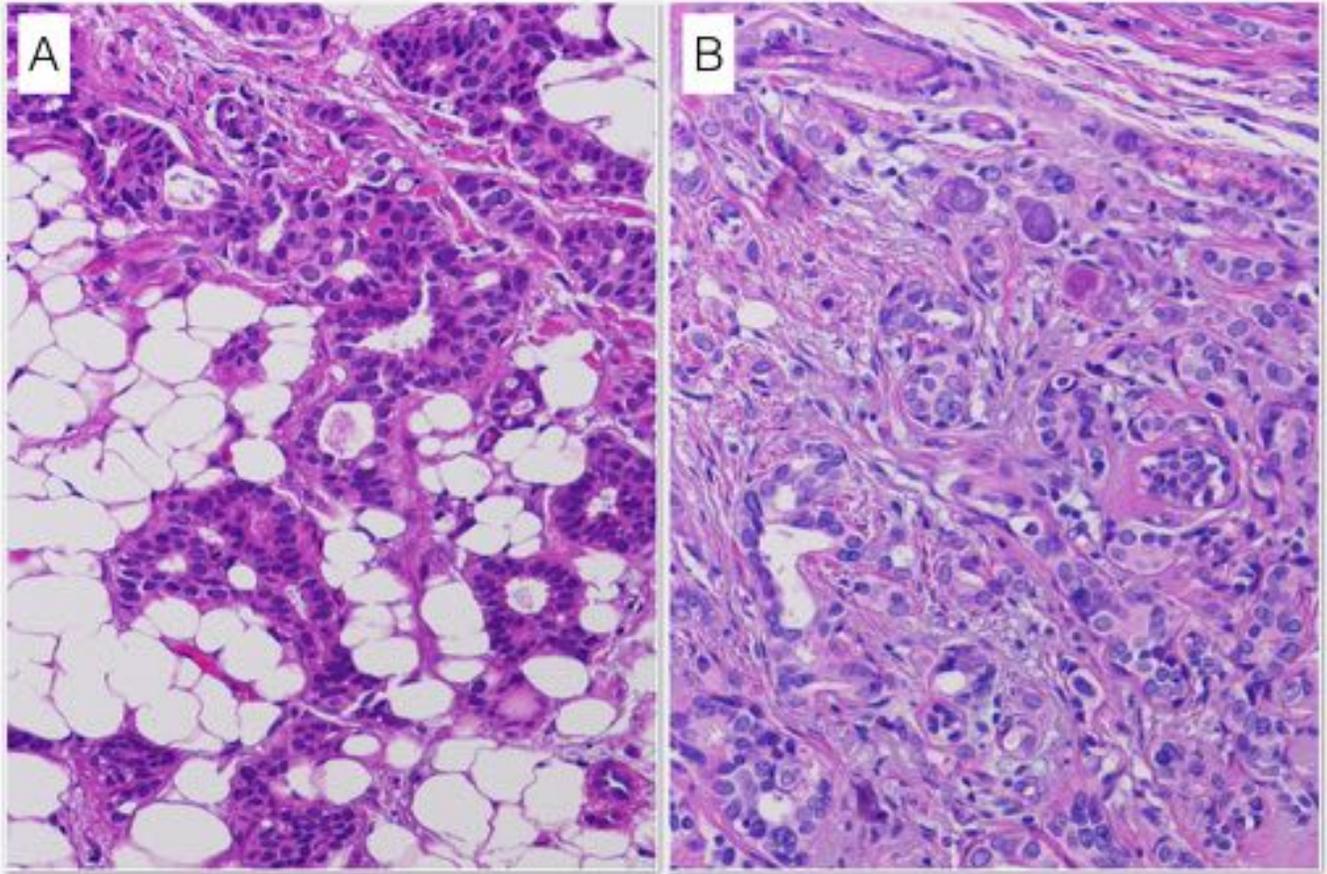


Fig. 5: G2 de Miller y Payne. Disminución discreta de la celularidad tumoral invasiva, de menos del 30% de la masa tumoral. a) Biopsia pre-quimioterapia. b) Biopsia post-quimioterapia. (H&E x 200)

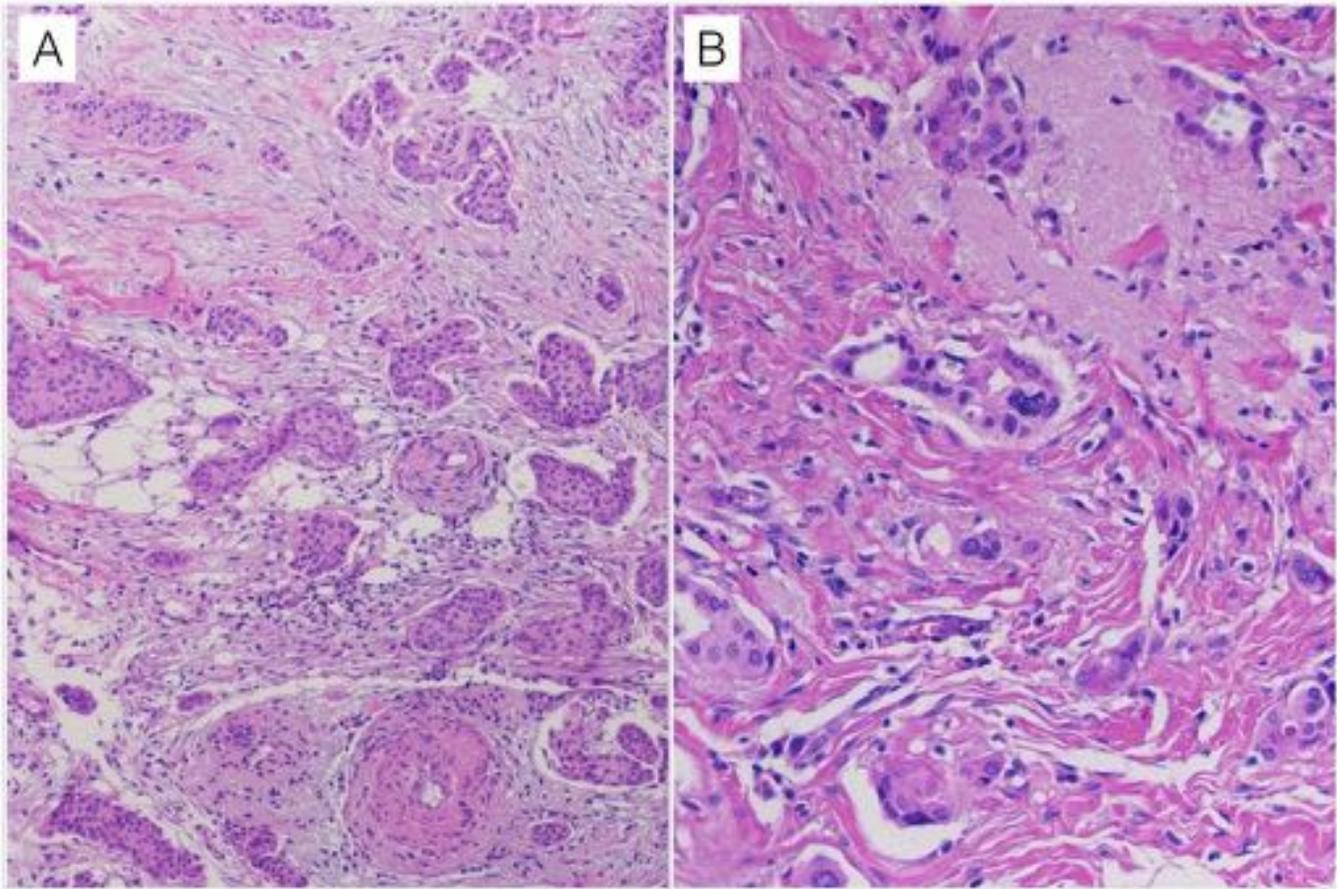


Fig. 6: G3 de Miller y Payne. Disminución de más del 90% de la masa tumoral, con persistencia de focos microscópicos de carcinoma invasivo. a) Biopsia pre-quimioterapia. (H&E x100) b) Biopsia post-quimioterapia (H&Ex200).

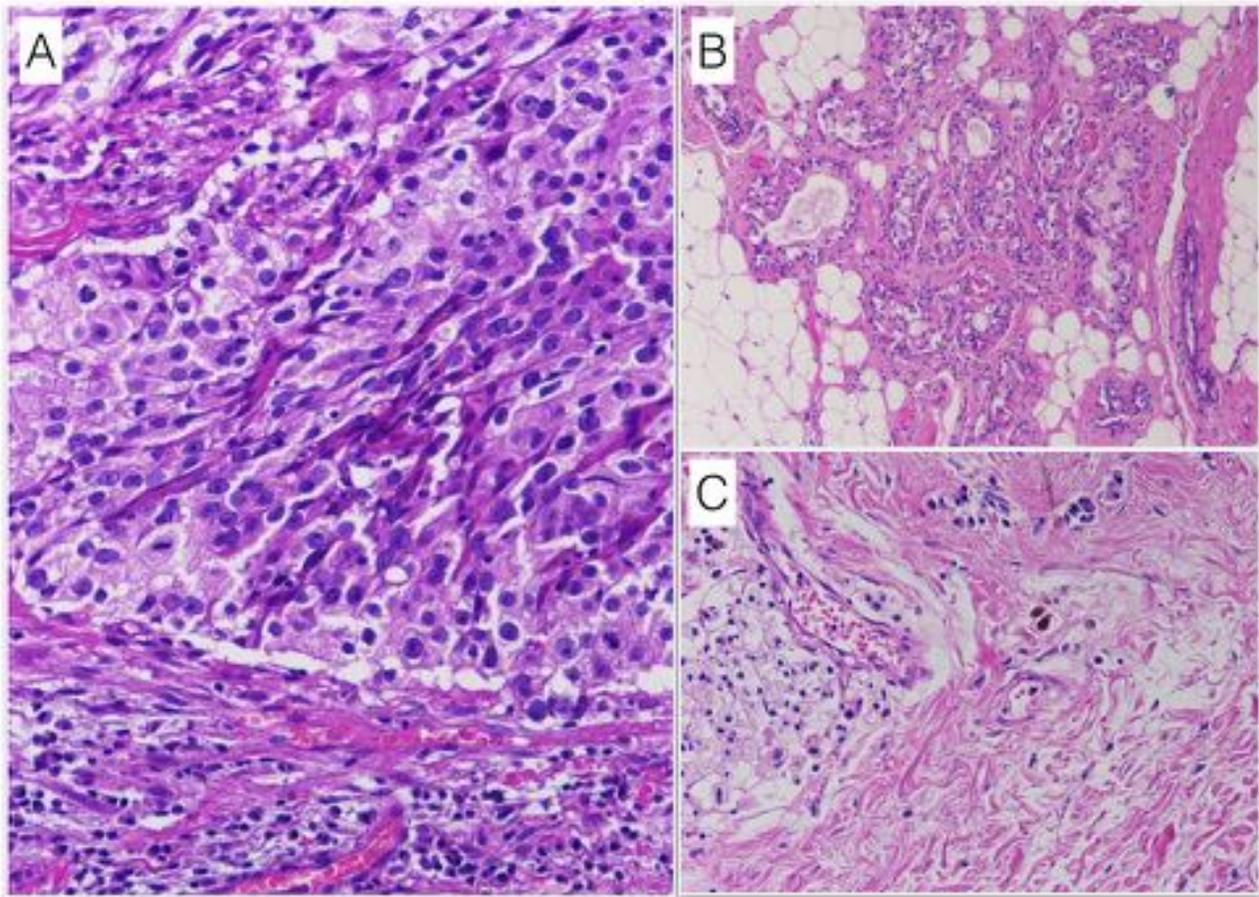


Fig. 7: G5 de Miller & Payne. Ausencia de células tumorales invasivas. La persistencia de Carcinoma in Situ se considera respuesta completa. a) Biopsia pre-neoadyuvancia b y c) Biopsias post-neoadyuvancia (H&E x 200).

Resultados

Del total de pacientes estudiadas, un 36% han obtenido respuesta radiológica completa (RC), mientras que un 49% respuesta parcial mayor (RPM), un 14% respuesta parcial menor y ninguna paciente se observó sin respuesta radiológica como se ilustra en la gráfica 1 (**Fig. 8**).

Del total de pacientes evaluadas, un 35% han obtenido respuesta anatomopatológica clasificación de Miller y Payne (MyP) 5, Un 23% MyP 4, un 14% MyP 3, un 23% MyP 2 y un 5% MyP 1 como se ilustra en la gráfica 2 (**Fig. 9**).

En base a la respuesta radiológica y patológica, se establecieron ciertos criterios para objetivar la correlación de los hallazgos en conjunto. Se estableció que en RM la respuesta completa (RC) sería

equivalente a Miller y Payne (MyP) 5; la respuesta parcial mayor (RPM) sería equivalente tanto al 3 como al 4 de MyP y la respuesta parcial menor (RPm) sería equivalente al 2 de MyP (Tabla 1/ **Fig. 10**).

En la gráfica 3 se ilustra la similitud en el porcentaje de correlación de respuestas radiológicas completa parcial mayor y menor así como sin respuesta, con respecto a los hallazgos anatomopatológicos en la pieza quirúrgica según la clasificación de Miller y Payne (tomando en consideración los criterios previamente mencionados). (**Fig. 11**)

De las 57 paciente evaluadas, 36 mostraron correlación radiopatológica frente a 21 en los que no hubo correlación, lo que representa un 63 % de correlación positiva como se representa en la gráfica 4. (**Fig 12**)

Se realizó una búsqueda por parte de anatomía patológica, de los casos en los que no hubo correlación analizando nuevamente las respectivas muestras, con a finalidad de encontrar respuesta a algunas discrepancias radiopatológicas. Sólo dos de los 21 casos, no fueron encontrados para dicho análisis.

Se han hallado, por un lado, ocho (8) casos en los que a pesar de que no hubo correlación radiopatológica, los hallazgos radiológicos se acercaron de forma importante a los hallazgos patológicos como se muestra en la siguiente tabla (**Tabla 2/ Fig. 13**)

Estos resultados aumentarían el porcentaje de correlación radiopatológica a 77,2 % (44 casos en valor absoluto de pacientes).

Se expone en la tabla 3 el análisis histopatológico de los casos con RC o RPM en RM pero con resultado Miller y Payne casi opuesto (**Tabla 3/ Figura 14**).

Se expone en la tabla 3 el análisis histopatológico de los casos con respuesta radiológica menor que la anatomopatológica y posteriormente otra tabla donde se exponen hallazgos anatomopatológicos variados (**Fig. 15**)

El subtipo tumoral más frecuente entre los 57 casos estudiados fue el Luminal B/Her + (29%) seguido del Luminal A (22%), triple negativo (18%), luminal B (16%) y Her+ (15%) respectivamente. (**gráfica 5/ Fig.16**)

El subtipo tumoral con mejor respuesta anatomopatológica fue el luminal B/ Her2 + como se muestra en la siguiente gráfica 6 (**Fig.17**)

Imágenes en esta sección:

Gráfica 1: Porcentaje de Respuesta Radiológica

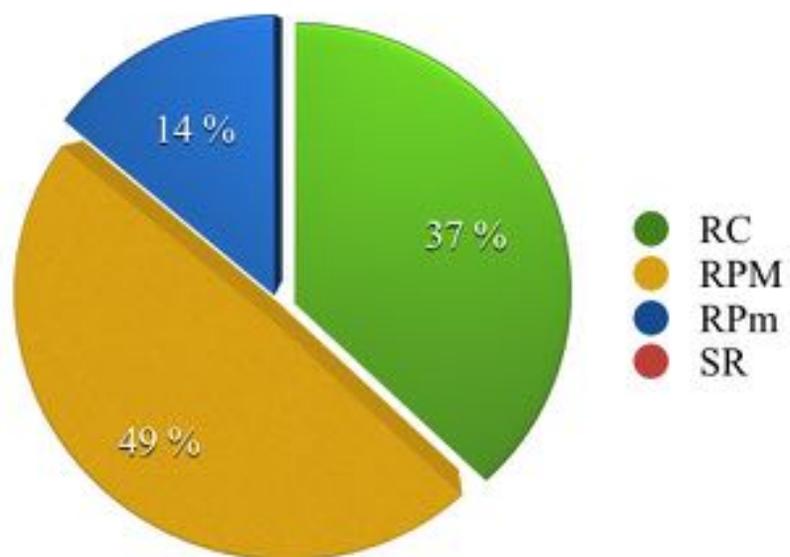


Fig. 8: Gráfica 1: Porcentaje de respuesta radiológica en las pacientes estudiadas.

Gráfica 2: Porcentaje de Respuesta Anatomopatológica según la Clasificación de Miller y Payne

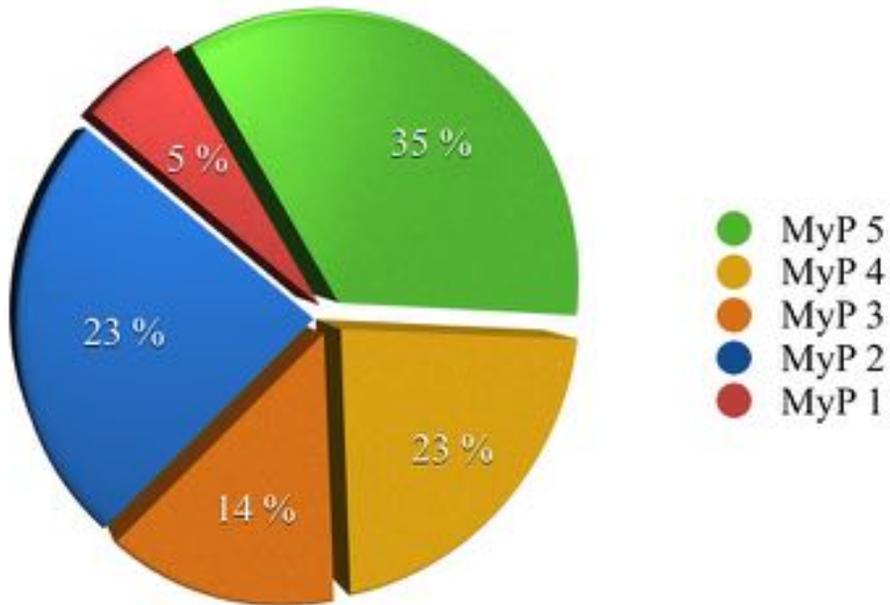


Fig. 9: Gráfica 2: Porcentaje de respuesta anatomopatológica según la clasificación de Miller y Payne.

| RM | % de disminución | RM vs AP | Miller y Payne | % de disminución |
|-----|------------------|----------|----------------|------------------|
| RC | > 99 | RC = 5 | 5 | 100 |
| RPM | 50 -99 | RPM= 3-4 | 4 | >90 |
| Rpm | < 50 | Rpm = 2 | 3 | 30 - 90 |
| | | | 2 | <30 |
| SR | | SR = 1 | 1 | |

Fig. 10: Tabla 1: Criterios para objetivar la correlación de los hallazgos en conjunto.

Gráfica 3: Porcentaje de Correlación de respuesta radiológica respecto a la respuesta AP según los criterios establecidos

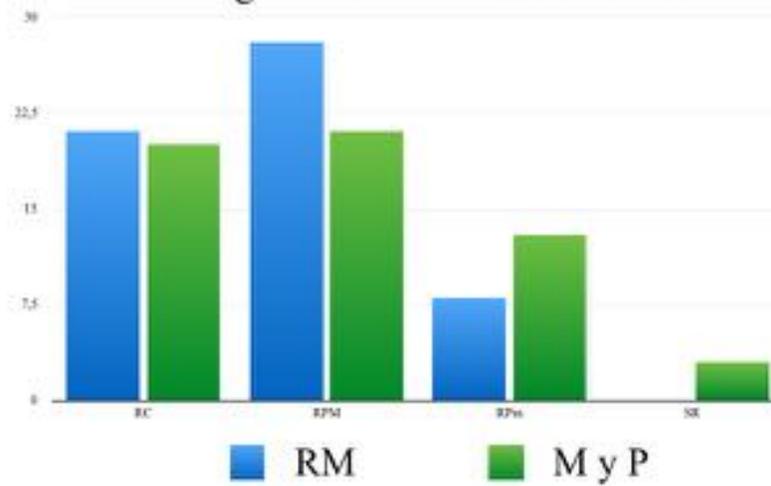


Fig. 11: Gráfica 3: Porcentaje de correlación de respuesta radiológica respecto a la respuesta AP según los criterios establecidos.

Gráfica 4: Correlación Radiopatológica. Valor numérico absoluto de pacientes.



Fig. 12: Gráfica 4: Correlación Radiopatológica. Valor numérico absoluto de pacientes.

| CASO | RM | Reducción del vol de captación (%) | My P | Traducción de Miller y Payne |
|------|-----|------------------------------------|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 7 | RPM | 19 | 1 | Sin reducción significativa de la celularidad invasiva. |
| 28 | RPM | 89 | 5 | Ausencia de células tumorales invasivas. |
| 46 | RPM | 81 | 5 | Ausencia de células tumorales invasivas. |
| 52 | RC | 100 | 4 | Disminución de más del 90% de la masa tumoral, con persistencia de focos microscópicos de carcinoma invasivo. |
| 53 | RPM | 84 | 5 | Ausencia de células tumorales invasivas. |
| 57 | RC | 100 | 3 | Reducción marcada de la celularidad tumoral invasiva, cerca del 90% de la masa tumoral. |
| 62 | RC | 100 | 4 | Disminución de más del 90% de la masa tumoral, con persistencia de focos microscópicos de carcinoma invasivo. |
| 64 | RPM | 16 | 1 | Sin reducción significativa de la celularidad invasiva. |

Fig. 13: Tabla 2: Descripción de los casos en los que a pesar de que no hubo correlación radiopatológica, los hallazgos radiológicos se acercaron de forma importante a los hallazgos patológicos.

| Caso | RM | Miller y Payne | Hallazgos histopatológicos |
|------|-----|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5 | RPM | 2 | La celularidad tumoral restante son pequeñas células sueltas e hileras de pocas células. |
| 24 | RPM | 1 | Muy nodular y papilar, pero poco componente infiltrante. |
| 32 | RPM | 2 | La celularidad tumoral restante son pequeñas células sueltas e hileras de pocas células. (foto) |
| 10 | RC | 2 | La celularidad tumoral restante son pequeñas células sueltas e hileras de pocas células. |
| 27 | RC | 2 | La celularidad tumoral restante son pequeñas células sueltas e hileras de pocas células. |
| 26 | RPM | 2 | La celularidad tumoral restante son pequeñas células sueltas e hileras de pocas células. |
| 6 | RPM | 2 | La celularidad tumoral restante son pequeñas células sueltas e hileras de pocas células con elevada fibrosis intersticial. |

Fig. 14: Tabla 3: Análisis histopatológico de los casos con respuesta completa en RM pero con resultado Miller y Payne casi opuesto.

Tabla 4: Casos con respuesta radiológica menor que la anatomopatológica:

| Caso | RM | MyP | Hallazgos histopatológicos |
|------|-----|-----|------------------------------------------------------------|
| 35 | Rpm | 5 | Parénquima muy fibroso y mastopático con cambios post q(x) |
| 18 | Rpm | 4 | Mucha fibrosis intersticial cicatricial (foto) |

Tabla 5: Otros casos en los que los los hallazgos anatomopatológicos fueron variados

| Caso | RM | MyP | Hallazgos histopatológicos |
|------|-----|-----|----------------------------------------------------------|
| 49 | RPM | 2 | Masa muy nodular con mucha necrosis. |
| 23 | RPM | 2 | Nódulo muy sólido y fibroso. |
| 24 | RPM | 1 | Muy nodular y papilar, pero poco componente infiltrante. |

Fig. 15: Tabla 4: Casos en los que la respuesta radiológica fue menor que la anatomopatológica. Tabla 5: Otros casos con respuesta radiológica mayor que la anatomopatológica aunque con distintos hallazgos histopatológicos.

Gráfica 5: subtipo tumoral según frecuencia

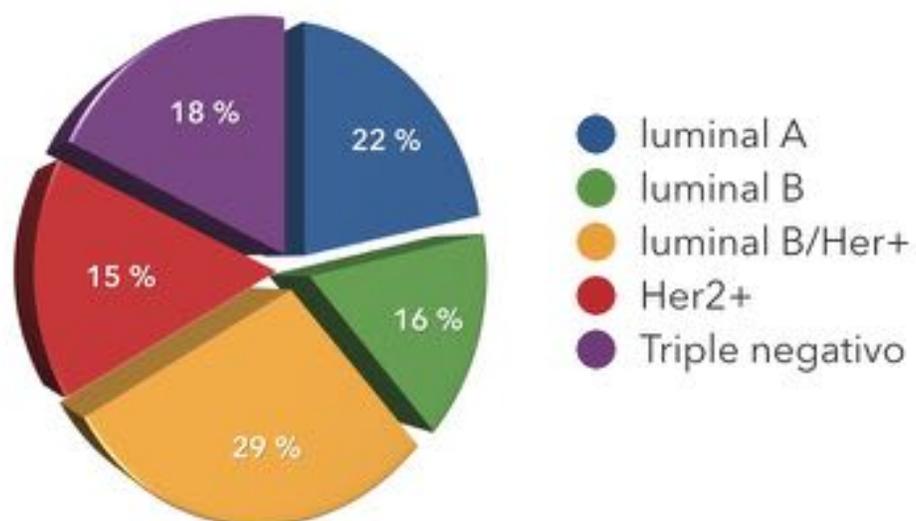


Fig. 16: Gráfica 5: frecuencia de aparición de los distintos subtipos tumorales.

Gráfica 6: subtipo tumoral según respuesta
Miller y Payne completa

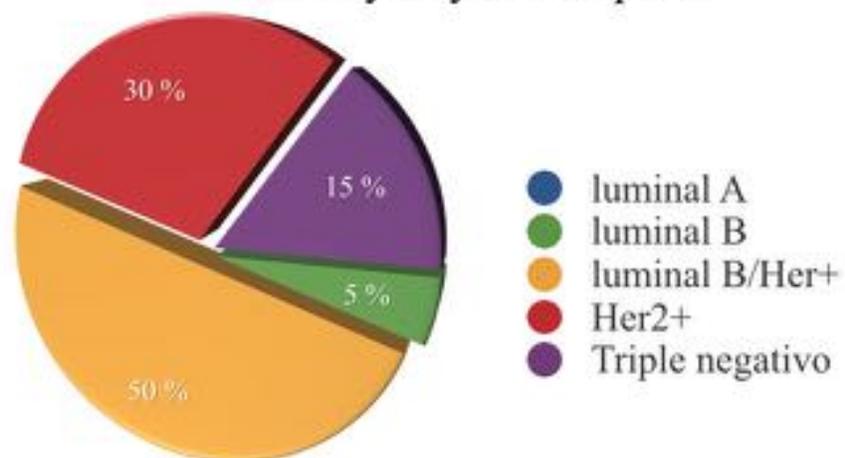


Fig. 17: Gráfica 6: Frecuencia de respuesta completa según el subtipo tumoral.

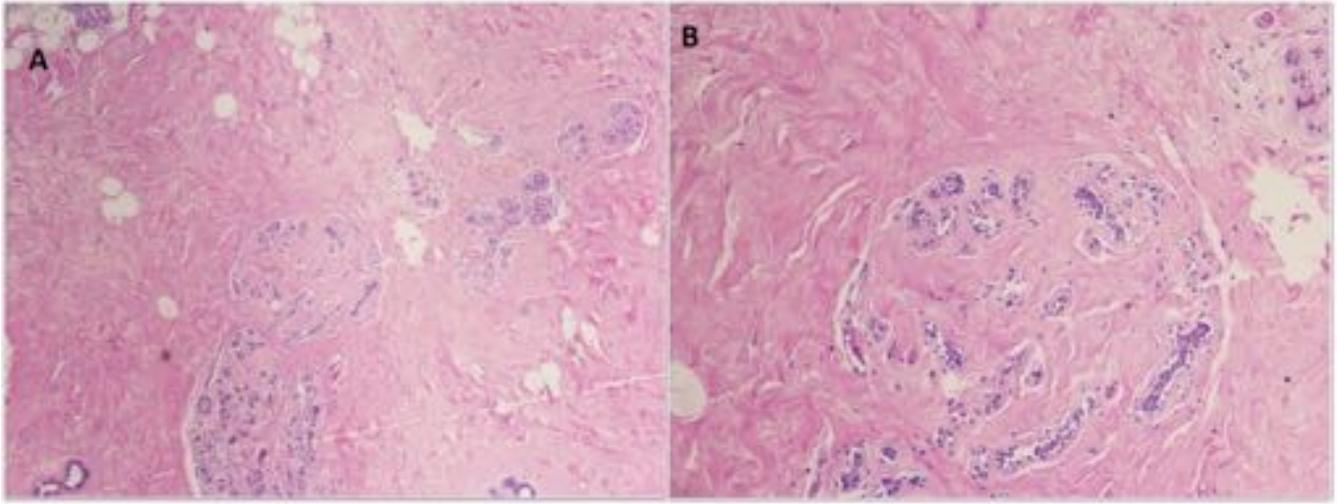


Fig. 18: El estroma presenta una intensa fibrosis sin que se evidencie componente residual tumoral. ((HE 40x, HE 100x).

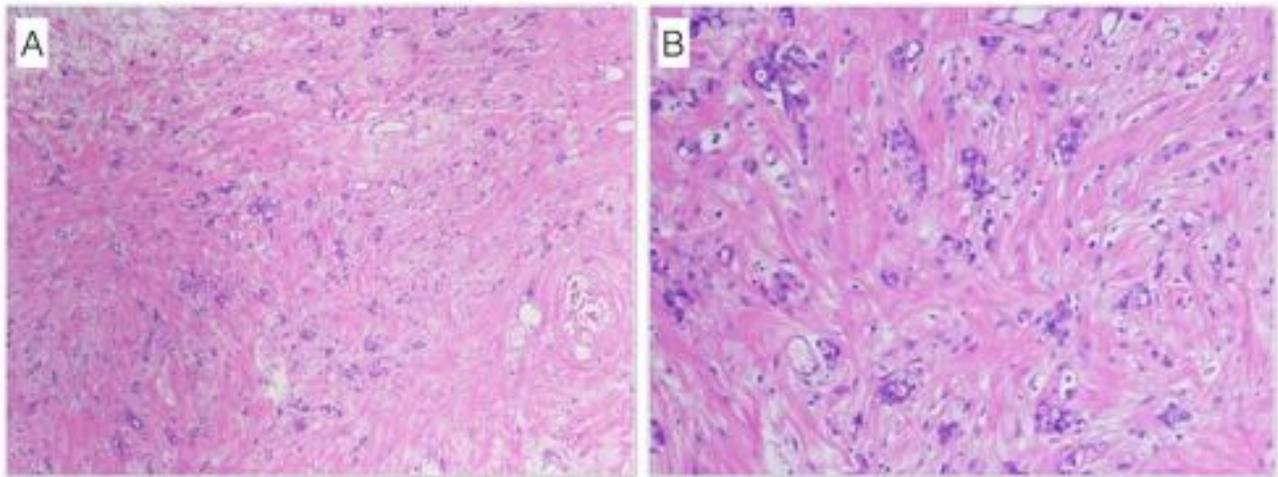


Fig. 19: La celularidad tumoral restante aparece como células sueltas y pequeñas hileras que no forman efecto masa. (HE 40x, HE 100x).

Conclusiones

La quimioterapia neoadyuvante (QTN) es el tratamiento estándar en el cáncer de mama localmente avanzado e inflamatorio (1). Consiste en un tratamiento quimioterápico inicial previo a la cirugía y/c radioterapia. Fue introducida originalmente en pacientes con carcinomas localmente avanzados y reportado inicialmente en 1978. (2)

Los principales objetivos de la QTN son conseguir una cirugía conservadora, controlar de forma temprana la enfermedad micrometastásica, disminuir el tamaño tumoral (down staging) y testar la quimiosensibilidad del tumor “in vivo”. Su mayor logro es transformar una enfermedad inoperable en operable. (2)

De igual manera permite evaluar respuesta a fármacos “in vivo” y efectuar ajustes intratratamiento, incluyendo finalmente la posibilidad de efectuar biopsias intratratamientos y estudios moleculares de las muestras tumorales. (2)

La desventaja potencial de la QTN es la falta de información del tamaño tumoral anatomopatológico inicial, y del estado de la axila como factores pronósticos (2).

Por este motivo, el seguimiento radiológico de los pacientes durante esta fase es de importancia.

La resonancia magnética (RM) es una herramienta que aporta información al grupo interdisciplinario para una planificación quirúrgica adecuada, permitiendo distinguir masa unifocal de multifocal, multicéntrica o bilateral y repuesta concéntrica o fragmentada luego de la QN. Su papel se basa en su capacidad de mostrar el alcance real del tumor después de la QN.

La correlación de los hallazgos RM con la anatomía patológica de la pieza quirúrgica es alta. En las recomendaciones de la European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA) (3) se estimó que la evaluación de la enfermedad residual se obtuvo correctamente en el 71% de los pacientes, con una subestimación en un 23% y sobreestimación en 6%. Con este trabajo se demuestra una correlación positiva de 63 %, extensible a 77 % agregando los casos que aunque por los criterios establecidos no hubo correlación, los hallazgos radiológicos y patológicos eran muy similares; con una sobreestimación del 17% (10 casos de 57).

La Dra. Christiane K. Kuhl refiere que ante una respuesta completa por RM existe la posibilidad de encontrar tumor residual en el 30 % de los pacientes (4). En este trabajo se obtuvieron 5 casos cor

respuesta completa (RC) radiológica, del total de 57, lo que representa un 10% de pacientes con tumor residual.

La precisión de la RM en la predicción de la remisión completa patológica fue evaluada por un el Dr Rosen y cols. y en un meta-análisis de Ying Yuan Xiao y cols. (5, 6) concluyendo que la RM tiene una alta especificidad 0.91 (rango 0.89–0.92) y relativamente menor sensibilidad 0.63 (rango 0.56–0.70) para predecir la remisión completa patológica.

Dada la importancia que tiene el aporte radiológico en el seguimiento de los pacientes posterior a tratamiento neoadyuvante; a pesar de la alta correlación encontrada, se nos despertó la curiosidad por encontrar una justificación a la falta de correlación radiopatológica en aquellos casos en los que no existía.

Se hizo un análisis de los casos en los que no hubo correlación radiopatológica, y en nuestra experiencia la mayor parte de las discordancias, especialmente aquellas en las que la respuesta radiológica era mayor que la patológica, evidenciaban en el estudio histopatológico la presencia de un componente tumoral residual formado predominantemente por células sueltas e hileras de pocas células que no formaban lesiones nodulares ni producían efecto masa (**Fig. 18**).

Los hallazgos en el resto de los casos eran variados; en algunos casos el parénquima post-tratamiento presentaba intensa fibrosis cicatricial, pero sin embargo existía presencia de células tumorales, en otros el componente residual era predominantemente in situ con grandes nódulos pero sin componente infiltrante. Uno de los casos presentaba grandes focos de necrosis en el seno de los focos tumorales, y otro caso evidenciaba una lesión papilar de gran tamaño junto a focos de necrosis (**Fig 19**).

No existe soporte en la literatura que justifique estos hallazgos. Pero sería interesante realizar en el futuro un estudio que permita dar respuesta al por qué de los casos con ausencia de correlación radiopatológica.

Por otro lado, está ampliamente aceptado que el cáncer de mama no es una sola entidad, si no que existen varios subtipos con distintas características histopatológicas, pronóstico y tratamiento. (5). Se observó en nuestro estudio una mayor frecuencia de respuesta completa radiopatológica en los tumores Her2+ (50% de los casos) y luminal B Her2+.

El conocimiento de los hallazgos del cáncer de mama en la RM permite lograr una correlación importante con los resultados anatomopatológicos crucial para la actitud terapéutica de pacientes sometidas a QTN.

Bibliografía / Referencias

Bibliografía:

1. Mieog JS, van der Hage JA et al. Preoperative Chemotherapy for women with operable breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007. Apr 18; (2): CD005002
2. Dr Daniel Mysler, Dr. Federico Colo, Dr. José Loza, Dra. Mora Amat, Dra. Verónica Fabiano, Dr. Martín Loza, Dra. Flavia Sarquis, Dra. Adriana Diéguez, Dr. Adrián Nervo, Dr, Reinaldo Chacón Diagnóstico por imágenes: neoadyuvancia en Cáncer de mama. Experiencia del Instituto Alexander Fleming. *Surg Clin N Am* 89 (2009) 133–176;
3. Francesco Sardanelli a, Carla Boetes b, Bettina Borisch c, Thomas Decker d, Massimo Federico e, Fiona J. Gilbert f, Thomas Helbich g, Sylvia H. Heywang-Koßbrunner h, Werner A. Kaiser i, Michael J. Kerin j, Robert E. Mansel k, Lorenza Marotti l, Laura Martincich m, Louis Mauriac n, Hanne Meijers-Heijboer o, Roberto Orecchia p, Pietro Panizza q, Antonio Ponti r, Arnie D Purushotham s, Peter Regitnig t, Marco Rosselli Del Turco l, Fabienne Thibault u, Robin Wilsor v. “Magnetic resonance imaging of the breast: Recommendations from the EUSOMA working group *EUROPEAN JOURNAL OF CANCER* “ 46 (2010) 1296–131
4. Christiane K. Kuhl, MD, Current Status of Breast MR Imaging Part 2. Clinical Applications, *Radiology: Volume 244: Number 3—September 2007*
5. Ying Yuan Xiao-Song Chen Shi-Yuan Liu Kun-Wei Shen Accuracy of MRI in Prediction of Pathologic Complete Remission in Breast Cancer After Preoperative Therapy: A Meta-Analysis *AJR* 2010; 195:260–268
6. Eric L. Rosen, Kimberly L. Blackwell, Jay A. Baker, Mary Scott Soo, Rex C. Bentley, Daohai Yu, Thaddeus V. Samulski and Mark W. Dewhirst Accuracy of MRI in the Detection of Residual Breast Cancer After Neoadjuvant Chemotherapy *AJR*, November 2003, Volume 181, Number 5
7. Claudette E. Loo, Marieke E. Straver, Sjoerd Rodenhuis, Sara H. Muller, Jelle Wesseling, Marie-Jeanne T.F.D. Vrancken Peeters, and Kenneth G.A. Gilhuijs. “Magnetic Resonance Imaging Response Monitoring of Breast Cancer During Neoadjuvant Chemotherapy: Relevance of Breast Cancer Subtype”. *Journal of Clinical Oncology. Original Report.* 28. 2011.