N° 71

PATRONES DE RESPUESTA A LA QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN RESONANCIA MAGNÉTICA EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA: LO QUE EL RADIÓLOGO DEBE CONOCER

Autores: Dra. Seco Andrea; Dra. Freire Cecilia; Dra. Peralta Agostina; Dra. Imitola Leidys; Dra. Piñeiro Africa; Dr. Mysler Daniel

Sin conflicto de interés
Instituto Alexander Fleming
Ciudad autónoma de Buenos Aires, Argentina
andyseco15@gmail.com

OBJETIVOS

- ✓ Reconocer los diferentes patrones de respuesta en RM finalizada la quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama.

- ✓ Describir las causas de sobreestimación y subestimación de la enfermedad.

INTRODUCCION

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea dada la diversidad de expresión génica. La quimioterapia neoadyuvante se utiliza en enfermedad localmente avanzada y actualmente cumple un rol fundamental en pacientes con ciertos subtipos tumorales como los fenotipos triple negativos y HER2 positivos.

La resonancia magnética (RM) mamaria es el método por imágenes más preciso para monitorear la respuesta tumoral al tratamiento y garantizar una exitosa planificación pre quirúrgica ya que es el método que mejor correlaciona los hallazgos por imágenes con el informe anatomopatológico final, motivo por el cual el radiólogo dedicado a imágenes mamarias debe conocer estos conceptos.

SUBTIPOS MOLECULARES DEL CÁNCER DE MAMA

El radiólogo dedicado a imágenes mamarias debe conocer las características moleculares ya que son necesarios para una adecuada correlación radio-patológica aplicable tanto a la punción biopsia como a la pieza quirúrgica donde se evalúa la respuesta patológica final.

Dada la diversidad de los subtipos moleculares en el cáncer de mama las tasas de respuesta patológica completa (PCR) varían según el subtipo tumoral. La PCR se determina como la ausencia de tumor invasivo residual en la evaluación anatomopatológica.

Triple Negativo (TN)	HER 2 +	LUMINAL A y B
• No expresan RE/ RP/ HER2 • + Quimio sensible por su alta proliferación celular • + Grado de respuesta a la quimio terapia neoadyuvante	• Expresan HER2+ • + Quimio sensible por su alta proliferación celular • + Grado de respuesta a la quimio terapia neoadyuvante	• Expresan RE/ RP • -Quimio sensibles (Luminal B con marcadores de proliferación mas alta) • Baja tasa de respuesta la quimioterapia neoadyuvante.

CentroMamario IAF INSTITUTO ALEXANDER FLEMING

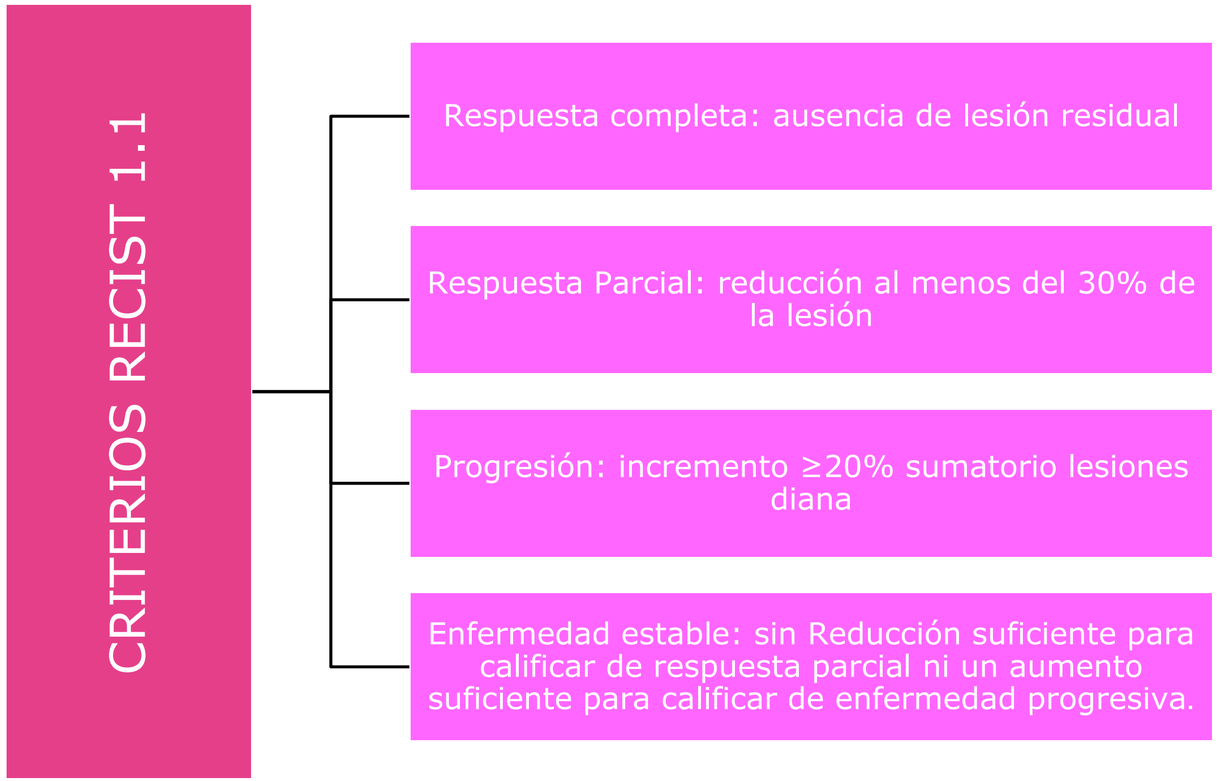
SUBTIPO	INMUNOHISTOQUÍMICA Y GRADO
LUMINAL A	RE+ RP+ HER 2- Baja proliferación (KI 67 < 20%)
LUMINAL B	RE+ y/o RP+ HER2 – o HER2 + Alta proliferación (KI 67 > 20%)
HER 2	HER2 + Habitualmente RE– y PR- (puede expresar RE+ o RP +)
TRIPLE NEGATIVO	RE- RP- HER2-
Nota: ER+ = expresa receptor estrogénico, ER– = sin expresión de receptor estrogénico, HER2+ = sobreexpresión de HER2, HER2– = sin expresión de HER2, PR+ = tumor expresa receptores de progesterona, PR– = sin expresión de receptores de progesterona.	

RESONANCIA MAGNETICA MAMARIA

En la RM mamaria con contraste es importante implementar un protocolo específico que le permita al radiólogo evaluar las características morfológicas y funcionales tumorales pre y post tratamiento, como así también secuencias tardías post contraste para una correcta valoración de la enfermedad residual, reduciendo falsos negativos, dado que la respuesta al tratamiento puede verse afectada por el tipo de esquema recibido, como en el caso de las terapias con Taxanos, que repercuten sobre la neoangiogénesis, y por consiguiente en la vascularización tumoral.

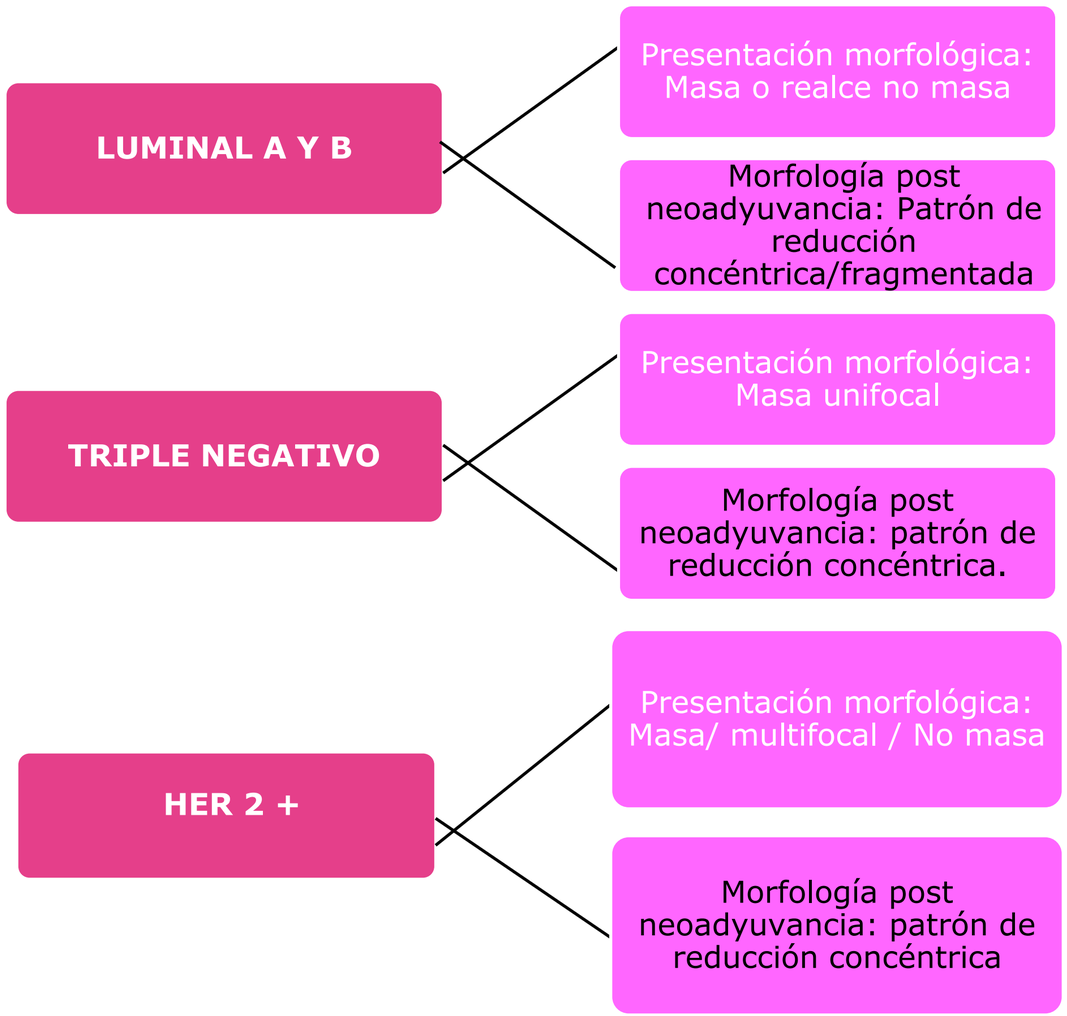
EVALUACION DE LA RESPUESTA RADIOLOGICA

Se pueden considerar para evaluar el tamaño tumoral medidas de diámetros o volumen. Los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST) 1.1, se recomiendan la medición del tumor en al menos un diámetro (el plano de medición del diámetro mas largo).



CentroMamario IAF INSTITUTO ALEXANDER FLEMING

MORFOLOGIA DE LOS SUBTIPOS TUMORALES



CentroMamario IAF INSTITUTO ALEXANDER FLEMING

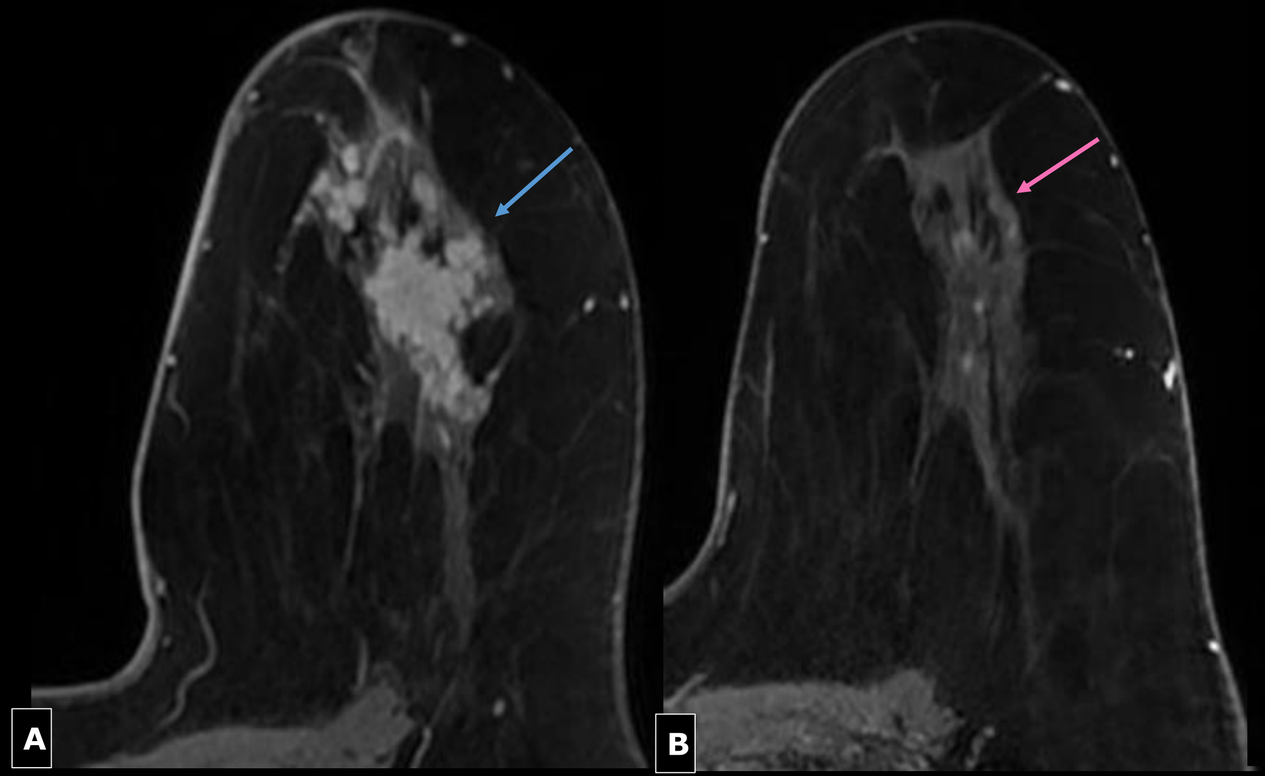


Fig.1: Paciente de 62 años con diagnóstico de carcinoma ductal invasor (CDI) Subtipo luminal B, RM corte axial en secuencias ponderadas en T1 con supresión de la grasa y contraste endovenoso. A) **Pre quimioterapia neoadyuvante (QTNA)** Realce no masa con patrón interno heterogéneo de distribución regional en mama izquierda (flecha azul) B) **Post QTNA: Respuesta parcial fragmentada** (flecha rosa). El resultado anatomo-patológico post-quirúrgico evidenció carcinoma ductal in situ.

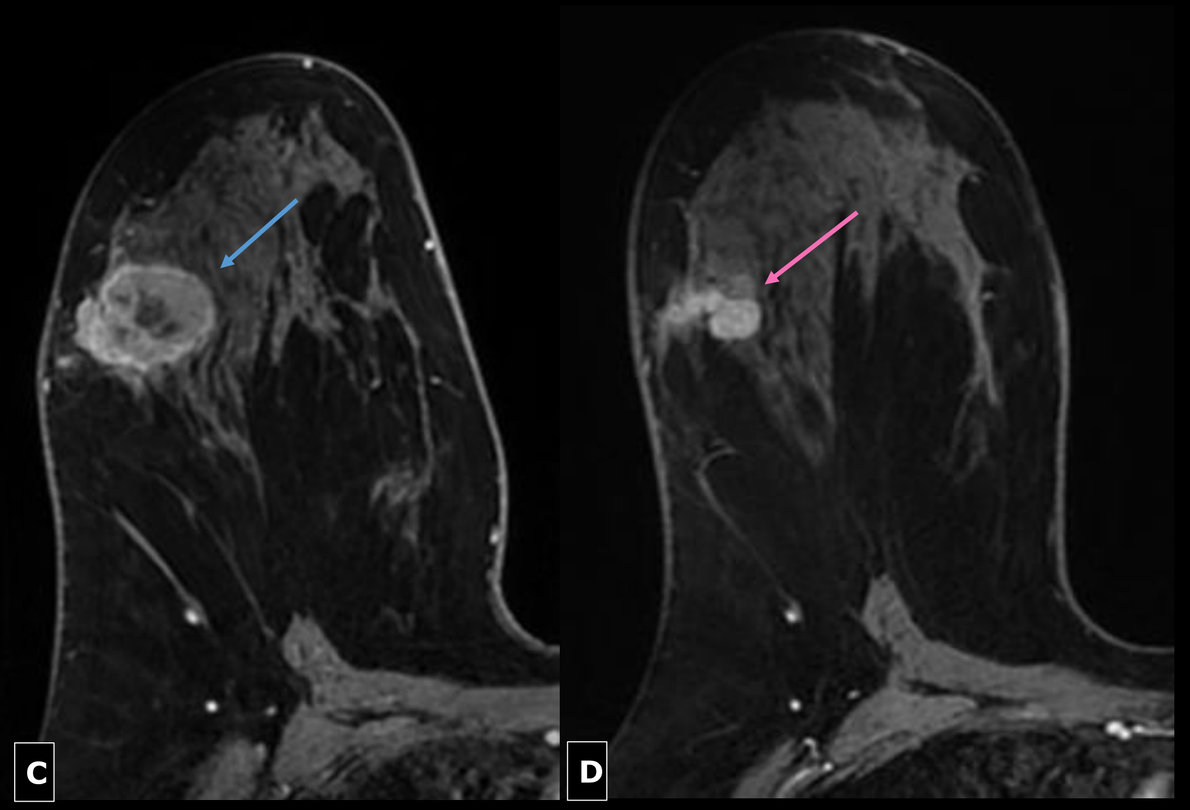


Fig. 2: Paciente de 29 años con diagnóstico de CDI subtipo triple negativo. RM corte axial en secuencias ponderadas en T1 supresión de la grasa y contraste endovenoso pre y post QTNA. **C) Pretratamiento**: Realce tipo masa con refuerzo heterogéneo tras la inyección de contraste y necrosis central (flecha azul). D**) Post tratamiento**: **Respuesta parcial mayor**, patrón morfológico de reducción concéntrica (flecha rosa). El resultado anatomo-patológico post-quirúrgico evidenció carcinoma invasor residual en la pieza.

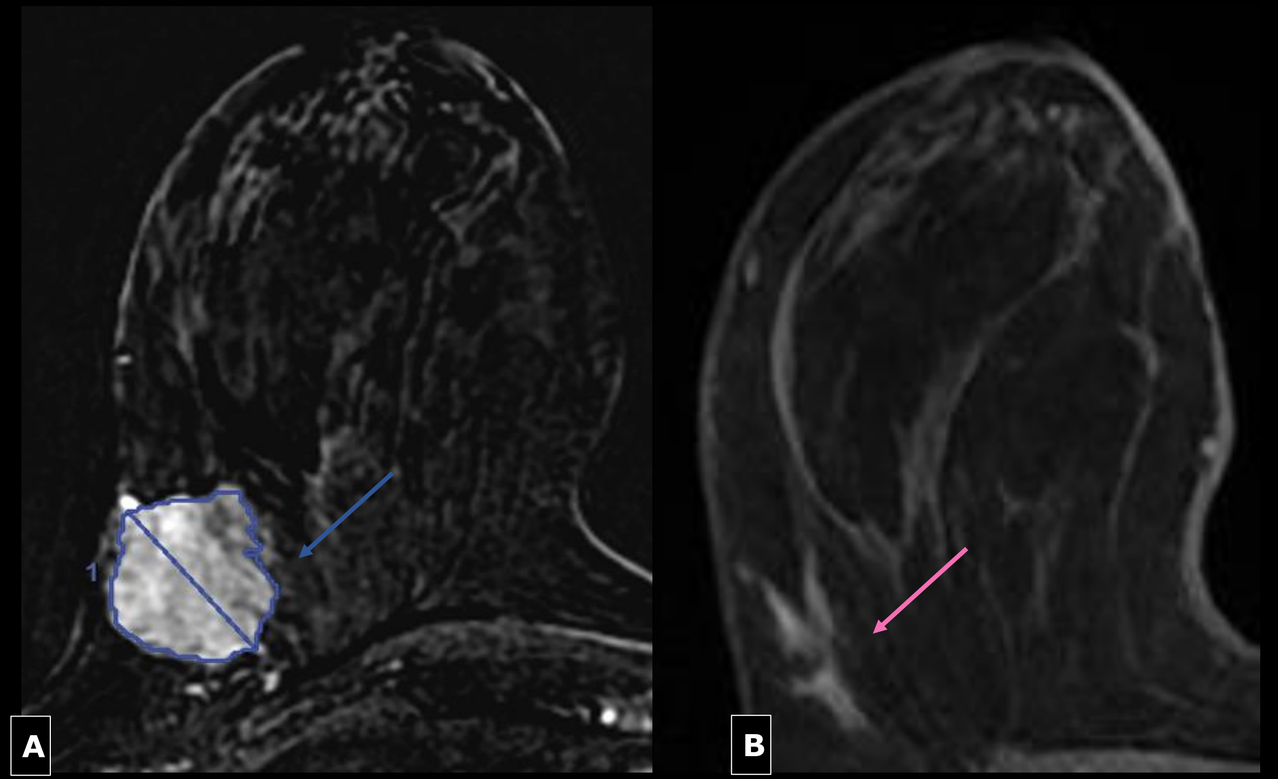


Fig. 3.: Paciente de 46 años con diagnóstico de CDI subtipo triple negativo. RM cortes axiales en secuencias ponderadas en T1 con supresión y sustracción tras la inyección de contraste endovenoso pre y post tratamiento QTNA. **A) Pretratamiento:** realce tipo masa irregular con patrón interno heterogéneo (flecha azul). **B) Post tratamiento:** Realce no masa de distribución lineal (flecha rosa), compatible con **respuesta parcial mayor.** El resultado anatomo-patológico post-quirúrgico evidenció carcinoma invasor residual en la pieza.

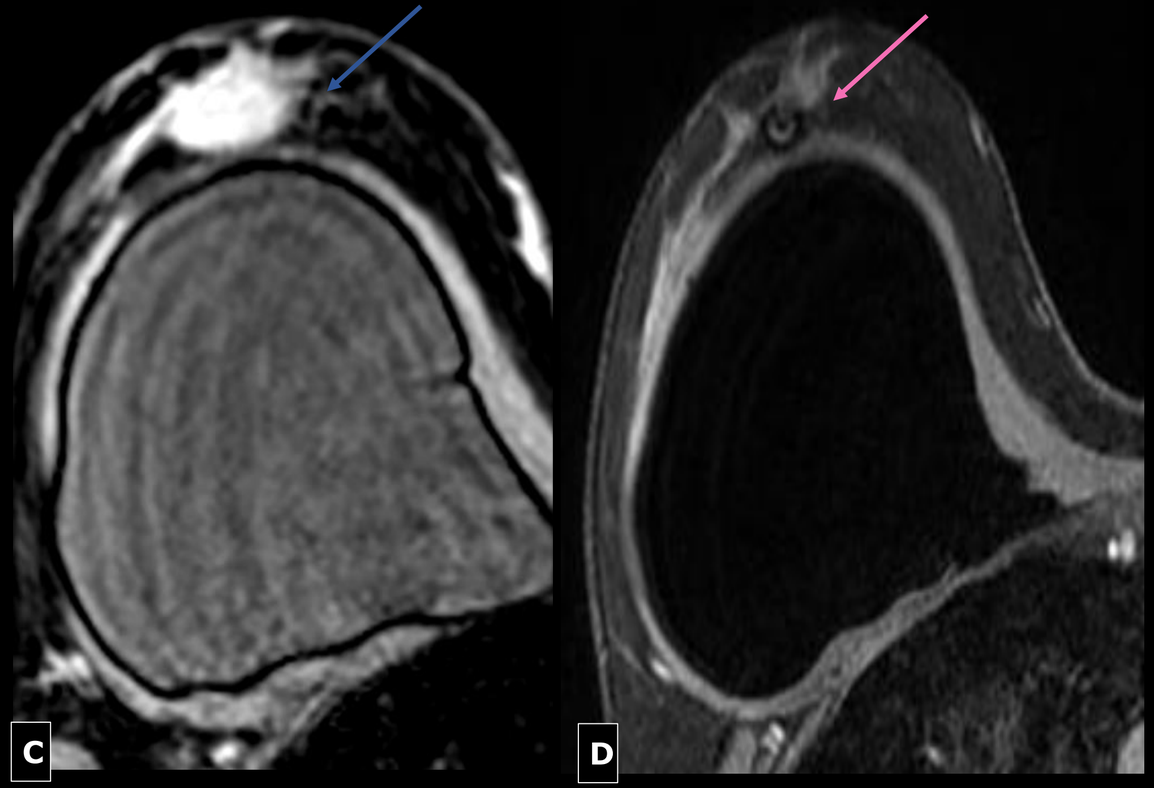


Fig. 4: Paciente de 34 años con diagnóstico de CDI subtipo luminal B. RM cortes axiales en secuencias ponderadas en T1 con sustracción tras la inyección de contraste endovenoso pre y post tratamiento neodyuvante. **C) Pretratamiento:** se identifica un realce no masa irregular con un patrón de realce interno heterogéneo y de distribución segmentaria (flecha azul). **D) Post tratamiento:** ausencia de realce adyacente al clip metálico. (flecha rosa). Compatible con **respuesta completa.** El resultado anatomo-patológico post-quirúrgico no evidenció carcinoma residual en la pieza.

La sensibilidad y especificidad de la RM es alta para predecir la respuesta al tratamiento neoadyuvante, sin embargo la evaluación de la enfermedad residual por este método puede verse afectada por varios factores que en ciertos casos puede sobreestimar o subestimar la respuesta.

- Las principales causas de sobreestimación son la fibrosis residual, cambios post inflamatorios y las necrosis.

- Las principales causas de subestimación son la histología lobulillar, la respuesta fragmentada, en la terapia antiangiogénica la falta de evaluación de realce en fases tardías puede conducir a una interpretación errónea y subestimar la respuesta.

SUBESTIMACIÓN

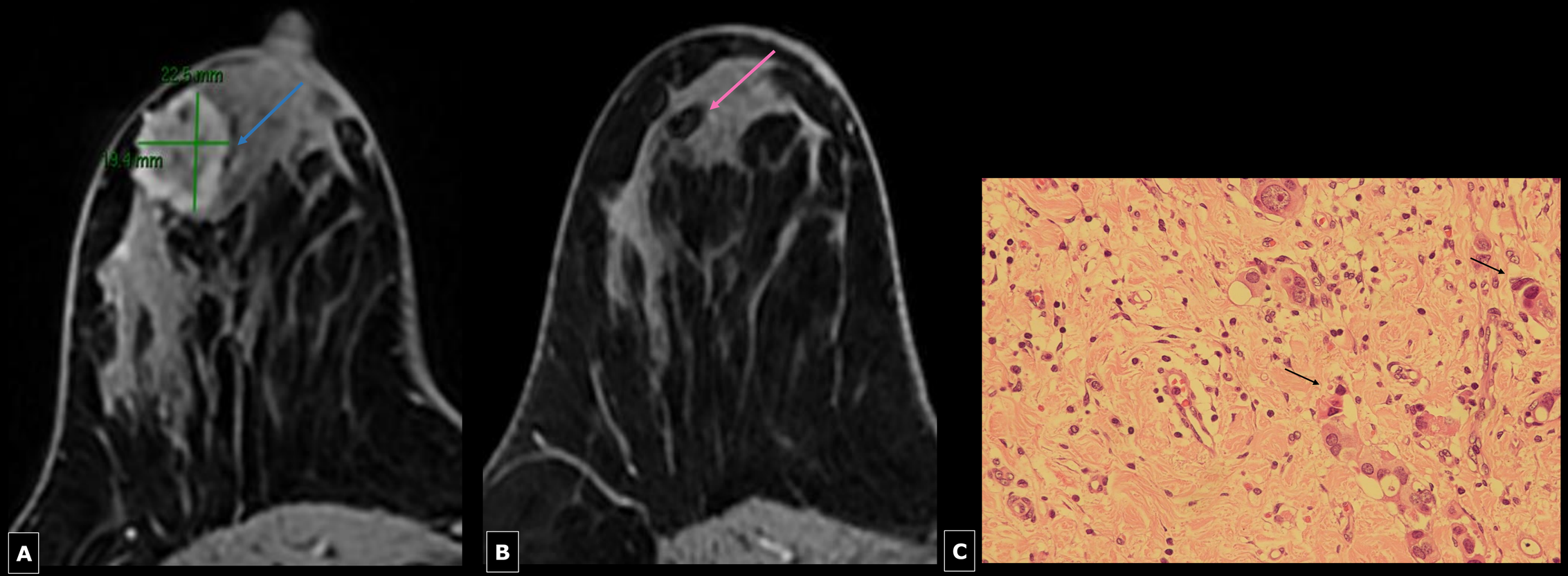


Fig. 5.: Paciente de 36 años con diagnóstico de carcinoma lobulillar invasor que cursó con tratamiento neoadyuvante con Taxanos. RM mamaria cortes axiales en secuencias ponderadas en T1 con sustracción tras la inyección de contraste endovenoso pre y post tratamiento neoadyuvante. **A) Pre tratamiento:** realce tipo masa heterogéneo con patrón anular (flecha azul). **B) Post tratamiento:** ausencia de realces adyacente al clip (flecha rosa).**C)** Corte histológico Hematoxilina-eosina, 40x. evidencia aisladas células epiteliales atípicas inmersas en prominente estroma desmoplásico con neovasos. La respuesta por imagenes fue compatible con **respuesta completa**. Sin embargo en el examen anatomo-patológico post-quirúrgico evidenció con un foco de tumor residual 10mm. La ausencia de realce en este caso probablemente tiene relación con el efecto antiangiogénico del tratamiento con Taxanos, la cual es una causa de **subestimación** por imágenes en RM mamaria.

SOBREESTIMACIÓN

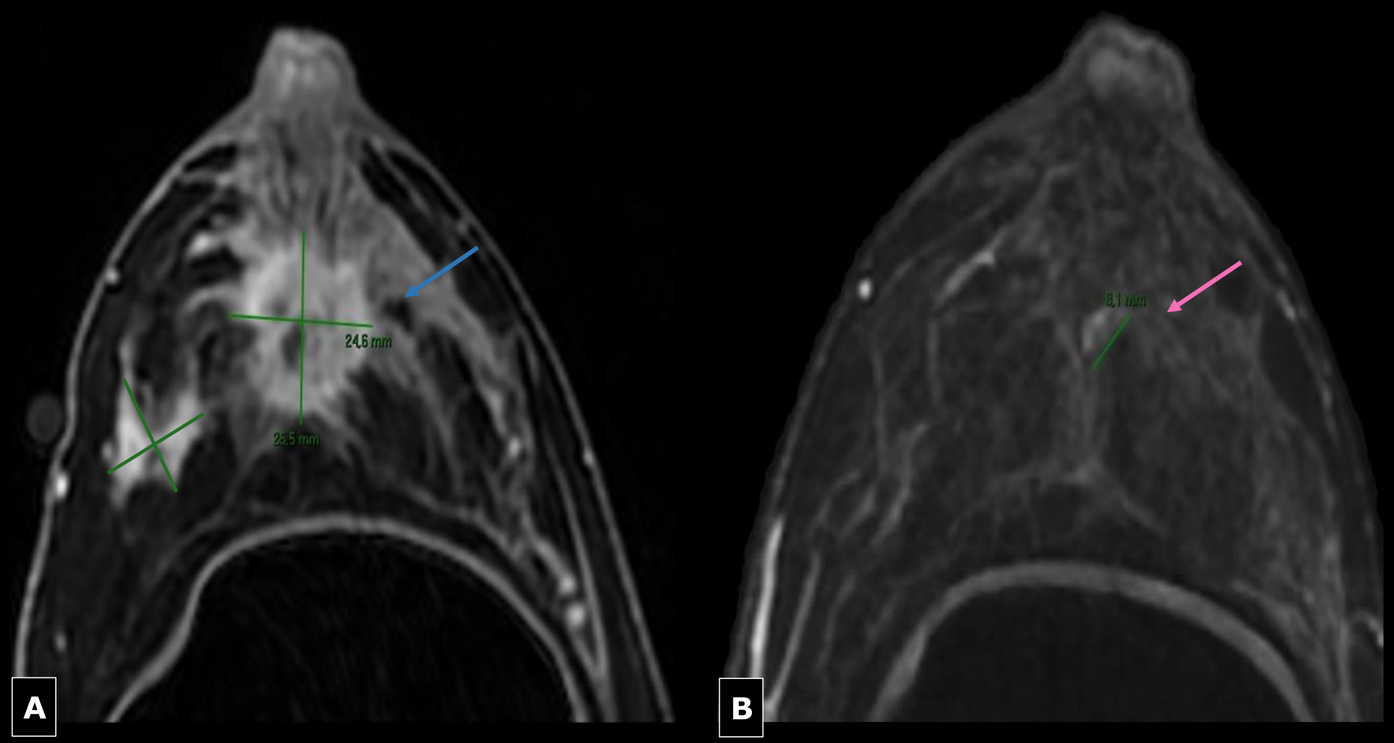


Fig. 7.: Paciente de 33 años con diagnóstico de carcinoma infiltrante (CI) NOS GIII subtipo Triple negativo, cursó con tratamiento neoadyuvante. RM mamaria cortes axiales en secuencias ponderadas en T1 con sustracción tras la inyección de contraste endovenoso pre y post tratamiento neoadyuvante. **A) Pre tratamiento: se identifican** dos realce tipo masa irregulares heterogéneos, la dominante en hora 12 con necrosis central asociada a edema perilesional retroareolar (flecha azul). **B) Post tratamiento:** mínimo realce lineal residual no masa retroareolar de 8 mm (flecha rosa). Compatible con **respuesta parcial mayor**. El examen anatomo-patológico post-quirúrgico mostró áreas de fibrosis secuelar post tratamiento y ausencia de carcinoma residual en la pieza. Este caso demostró **sobreestimación** por imágenes en RM mamaria.

CONCLUSION

La RM mamaria es el método de elección para evaluar la respuesta a la terapia neoadyuvante y para una planificación quirúrgica adecuada. Es necesario contar con un protocolo específico que cuenten con secuencias que nos permitan evaluar las características morfológicas, funcionales, y que incluyan secuencias post-contraste en tiempos tardíos para reducir la probabilidad de falsos negativos.

Para una interpretación correcta del estudio, el radiólogo debe conocer la clínica y terapéutica, la histología, el fenotipo tumoral, y los patrones de respuesta al tratamiento, así como contar con el examen pre tratamiento para disminuir la tasa de sobreestimación y subestimación.

BIBLIOGRAFÍA

- Beatriu Reig , Alana A. Lewin, Linda Du, Laura Heacock, Hildegard K. Toth, Samantha L. Heller, Yiming Gao, Linda Moy. Breast MRI for Evaluation of Response to Neoadjuvant Therapy. May 3 2021. doi.org/10.1148/rg.2021200134
- 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. doi:10.1200/JCO.2010.31.1258
- Jennifer De Los Santos 1, Wanda Bernreuter, Kimberly Keene, Helen Krontiras, John Carpenter, Kirby Bland, Alan Cantor, Andres Forero. Accuracy of breast magnetic resonance imaging in predicting pathologic response in patients treated with neoadjuvant chemotherapy. Oct;11(5):312-9. doi: 10.1016/j.clbc.2011.06.007.
- Ritse M. Mann, MD, PhD • Nariya Cho, MD • Linda Moy, MD. Breast MRI: State of the Art. Radiology 2019; 292:520–536. doi.org/10.1148/radiol.2019182947