



ORIGINAL

Resonancia magnética de mama: cambios en la imagen del cáncer tratado con neoadyuvancia. Correlación con subtipos moleculares

L.M. Marcos de Paz^{a,*}, A. Tejerina Bernal^a, M.L. Arranz Merino^a y V. Calvo de Juan^b

^a Servicio de Radiología, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, España

^b Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, España

Recibido el 6 de octubre de 2010; aceptado el 5 de mayo de 2011

Disponible en Internet el 19 de septiembre de 2011

KEYWORDS

Breast cancer;
Breast magnetic
resonance imaging;
Neoadjuvant
chemotherapy;
Molecular subtypes

Resumen

Objetivo: La RM es la técnica de imagen que mejor valora la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama localmente avanzado. Los objetivos son: primero, cuantificar la respuesta en los subtipos moleculares; segundo, describir las variaciones morfológicas y dinámicas, y tercero, valorar si el fenotipo molecular se modifica tras la quimioterapia.

Material y métodos: Estudio retrospectivo de 75 carcinomas, en 69 pacientes con quimioterapia neoadyuvante. Se realizó RM pre y post-tratamiento. La respuesta se clasificó en: respuesta completa; respuesta parcial mayor; respuesta parcial menor y sin respuesta, cuantificando cada una en cada subtipo molecular (luminal A, luminal B, Her2+ y triple negativo). Los cambios morfológicos fueron: reducción concéntrica, fragmentación, realce ductal y necrosis. Los cambios dinámicos afectaron al pico de intensidad máxima y al realce post-inicial.

Resultados: En los 4 subtipos moleculares se observaron los 4 tipos de respuesta. El triple negativo tuvo 84,6% de buenas respuestas, seguido del luminal B (76,9%), luminal A (75,6%), y Her2+ (69,2%). El cambio morfológico que predominó fue la reducción concéntrica en el 75% y el dinámico fue la disminución del pico de intensidad máxima, < 100%, en el 64,2%, con predominio de curvas tipo I y II en el 85,7%.

Conclusiones: El subtipo triple negativo es el que mejor respondió a la quimioterapia neoadyuvante. Los cambios más frecuentes fueron la reducción concéntrica y la disminución del pico de intensidad máxima con menos curvas de lavado. El cambio del fenotipo molecular fue del 12,2%, entre la muestra al diagnóstico y el estudio final.

© 2010 SERAM. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: L.marcos@telefonica.net (L.M. Marcos de Paz).

PALABRAS CLAVE

Cáncer de mama;
Quimioterapia
neoadyuvante;
Resonancia
magnética;
Subtipos moleculares

Breast MR imaging changes after neoadjuvant chemotherapy: correlation with molecular subtypes**Abstract**

Objective: MRI is the imaging technique that is best suited to evaluating the response to neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer. We aimed to a) quantify the response in the molecular subtypes, b) describe the morphological and dynamic variation, and c) determine whether the molecular phenotype changes after chemotherapy.

Material and methods: This is a retrospective study of 75 carcinomas in 69 patients who underwent MRI both before and after neoadjuvant chemotherapy. The response to treatment was classified as a) complete response, b) major partial response, c) minor partial response, or d) no response. We quantified the response in each molecular subtype (Luminal A, Luminal B, Her2+, and triple negative). The morphological changes were classified as a) concentric reduction, b) fragmentation, c) ductal enhancement, or d) necrosis. The dynamic changes affected the maximum intensity peak and the post-initial enhancement.

Results: In the 4 molecular subtypes, the 4 types of response were seen. The response was good in 84.6% of the triple negative subtype, in 76.9% of the Luminal B subtype, in 75.6% of the Luminal A subtype, and in 69.2% of the Her2+ subtype. The predominant morphological change was concentric reduction (75%). The predominant dynamic change was a decrease in the maximum intensity peak (<100% in 64.2%), and type I or II curves were seen in 85.7%.

Conclusions: The triple negative subtype responded best to neoadjuvant chemotherapy. The most common changes were concentric reduction and a decrease in the maximum intensity peak, with fewer washout curves. We observed a change in the molecular phenotype between the specimen at diagnosis and the final study in 12.2% of cases.

© 2010 SERAM. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La introducción de la quimioterapia neoadyuvante (QNA) como tratamiento inicial en el cáncer de mama localmente avanzado (CMLA), a finales de los años noventa, ha demostrado tener importantes ventajas: a) permite valorar la quimiosensibilidad tumoral; b) reduce el tamaño tumoral mejorando los resultados quirúrgicos, y c) facilita el tratamiento precoz de las micrometástasis.

La mayor desventaja es, en caso de mala respuesta, el retraso del tratamiento quirúrgico.

Frente a las técnicas convencionales, la resonancia magnética (RM) ha demostrado ser la más precisa¹⁻³ en la monitorización de la respuesta a la QNA.

La QNA se propone en función del estudio inmunohistoquímico, valorando los receptores de estrógenos (RE) y progesterona (RP) y el receptor 2 del factor de crecimiento epitelial humano (Her2+). Trabajos recientes consideran al cáncer de mama un grupo de neoplasias^{4,5} y según el fenotipo molecular se distinguen los subtipos: luminal A, luminal B, basal-like o triple negativo y el Her2+ (fig. 1).

Los objetivos del trabajo son: cuantificar la respuesta a la QNA en los distintos subtipos moleculares; describir las variaciones morfológicas y dinámicas sufridas por el tumor tras la QNA y, por último, cuantificar el cambio del fenotipo molecular en los casos de disponer de la inmunohistoquímica pre y posquimioterapia.

Material y métodos

Estudio retrospectivo descriptivo, de 2003 a 2009, de 69 pacientes, 68 mujeres y 1 varón, con 75 carcinomas

tratados con QNA. El rango de edad fue de 31-74 años (media 53,4 años). El 44% eran < 50 años y hubo 2 casos asociados a gestación, diagnosticados en los 2 primeros meses de lactancia.

En todos se realizó un estudio de RM pre y posquimioterapia.

De 2003 a 2006 se utilizó una GE Signa con secuencias FSE T1 (375/14) y T2 (2975/85), esta con saturación grasa, y una secuencia dinámica 3D en axial, con 6 fases, 1 sin contraste y 5 con contraste, de 90 s. De 2006 a 2009, todos los estudios se realizaron con una GE Excite con secuencias FSE T1 (600/10) y T2 (4000/85), esta con saturación grasa en sagital, y una secuencia dinámica 3D VIBRANT con 6 fases, 1 sin contraste y 5 con contraste, de 90 s. La dosis de gadolinio utilizada fue de 0,15 mmol/kg.

El patrón morfológico y dinámico de captación se clasificó según BI-RADS en captación nodular y no nodular (realce general, regional, área focal y realces ductales). En los estudios dinámicos se valoraron el realce inicial en los 2 primeros minutos, considerado moderado cuando es < 100% e intenso > 100%, y el realce post-inicial clasificado como persistente (curva I), en meseta (curva II) y lavado (curva III). Se seleccionó siempre la curva de mayor sospecha.

Los volúmenes tumorales se calcularon con las imágenes 3D MIP de los estudios de RM antes y después de la quimioterapia, estableciendo 4 tipos de respuesta:

1. Respuesta completa (RC): ausencia de captaciones o reducción del volumen de captación > 99%.
2. Respuesta parcial mayor (RPM): reducción del volumen de captación > 50%.
3. Respuesta parcial menor (RPm): reducción del volumen de captación < 50%.

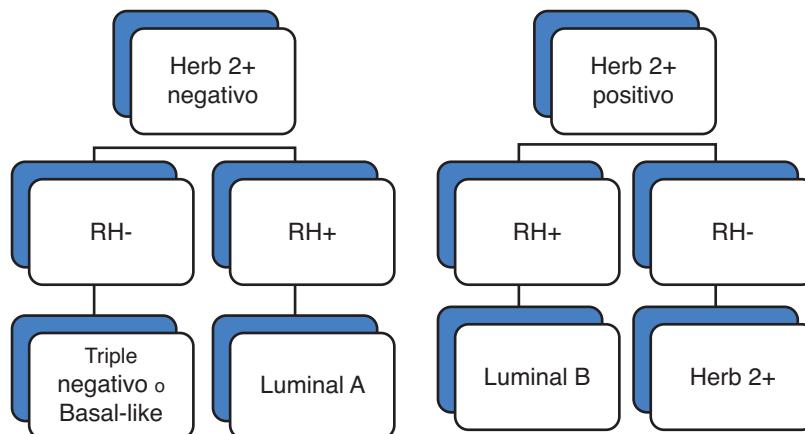


Figura 1 Subtipos moleculares.

4. Sin respuesta (SR): ausencia de modificación o progresión del tumor.

Se operó a 65 pacientes y 4 pacientes no fueron a cirugía por encontrarse en estadio IV. De los 65 operados, en 33 se repitió la inmunohistoquímica posquimioterapia en la pieza quirúrgica. En 32 no se realizó; en 9 de ellos por respuesta patológica completa.

Se repitió la biopsia con aguja gruesa (BAG) en el tumor residual tras la quimioterapia en 1 de las 4 pacientes en estadio IV no operadas.

Los estudios histológicos al diagnóstico incluyeron: tipo y grado histológico e inmunohistoquímica de RE, RP, c-erbB2, p53 y ki 67. El Herb 2+ se consideró positivo con 3+ y en caso de 2+ o débilmente positivo se recurrió a la técnica FISH para determinar la amplificación del gen y confirmar o no su positividad. El estudio post-QNA incluyó: tipo y grado histológico del componente infiltrante y no infiltrante, tamaño, localización, márgenes, factores pronósticos, lesiones asociadas y el estudio inmunohistoquímico se repitió solo en 33 casos.

Resultados

El tipo histológico fue de carcinoma ductal no específico (NOS) en 55 pacientes (73,3%), lobulillar en 10 (13,3%), mixto ductal-lobulillar en 2 (2,6%), papilar en 1 (1,3%) y 7 (9,3%) inflamatorios de tipo ductal en 5 pacientes, con 2 bilaterales.

La bilateralidad fue del 8% (6 casos), 2 inflamatorios y en 4 el tumor contralateral fue un hallazgo incidental en la RM.

El diagnóstico histológico se realizó mediante BAG en 58, biopsia quirúrgica en 8, biopsia quirúrgica ganglionar en 4 (sin estudio previo mamográfico) y BAG ganglionar en 1. Los 4 bilaterales incidentales se diagnosticaron mediante punción aspiración con aguja fina (PAAF) en 3 y PAAF de ganglio sospechoso en 1.

La distribución por estadios fue: IIA (10,6%); IIB (17,3%); IIIA (28%); IIIB (30,6%); IIIC (8%), y IV (5,3%).

La presentación fue unifocal en el 38,6% y multicéntrica en el 61,3%.

El subtipo luminal A resultó 2,5 veces más frecuente que el resto, representó el 48%; el HERB 2+ el 20%, el luminal

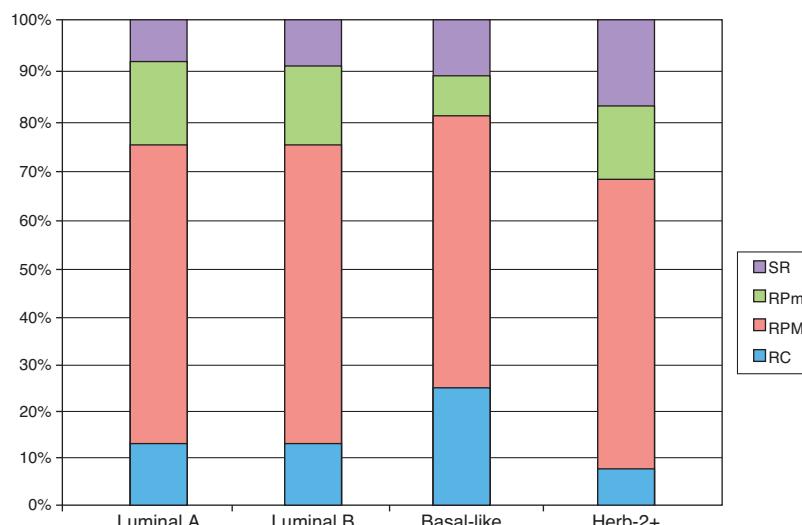


Figura 2 Distribución de los tipos de respuesta en cada subtipo molecular.

B el 18,6% y el menos frecuente fue el triple negativo, que supuso el 13,3%.

Resonancia magnética prequimioterapia

En 60 casos (80%) el patrón morfológico de captación fue nodular. En 15 (20%) fue no nodular con: 5 realces generales, 4 realces regionales, 2 realces segmentarios, 3 áreas focales de realce y 1 realce ductal ramificado.

La captación fue rápida e intensa > 100% en 48 casos (64%), frente a la captación < 100% en 27 (36%). Se observó realce post-inicial en meseta, curva II, en 41 (54,6%) y lavado, curva III en 33 (44%). La curva I persistente solo se observó en un caso (1,33%), con intensidad < 100%. Estos hallazgos se muestran en la tabla 1 distribuidos en los 4 subtipos moleculares.

Resonancia magnética posquimioterapia

Se obtuvo RC en 11 casos (14,6%): 4 luminal A (3 ductales y 1 lobulillar), 2 luminal B (1 ductal y 1 lobulillar), 3 triple negativo (tipo ductal) y 1 Herb 2+ (tipo ductal).

El subgrupo de RPM fue de 45 pacientes (58,6%), con una reducción media del volumen de captación de 81,52%.

La RPm ocurrió en 11 (14,6%), 6 luminal A (1 papilar, 2 lobulillar y 3 ductal), 2 luminal B (ductal), 1 triple negativo (ductal) y 2 Herb 2+ (ductal).

El subgrupo SR fue de 8 casos, 2 de difícil valoración, uno por predominio de un componente quístico, que no se alteró, y otro un carcinoma asociado a gestación.

El subtipo molecular que presentó un mayor porcentaje de buenas respuestas (RC y RPM) fue el triple negativo con un 84,6%. Los subtipos luminal A y B tuvieron un porcentaje similar, el 75,6 y el 76,9%, respectivamente, y el que

Tabla 1 Patrón morfológico y dinámico en RM pre-QNA en los subtipos moleculares

	Luminal A	Luminal B	Triple negativo	Herb 2+
Patrón morfológico				
RM pre-QNA				
Nódulo	25	13	9	13
Realce glandular	4			1
Realce segmentario	2			
Realce regional	3			1
Área focal	1	1	1	
Realce ductal	1			
Patrón dinámico				
RM pre-QNA				
Intensidad > 100%	32	11	3	2
Intensidad < 100%	4	3	7	13
Curva I			1	
Curva II	24	6	7	4
Curva III	12	8	2	11
Total	36	14	10	15

QNA: quimioterapia neoadyuvante.

presentó menor porcentaje fue el Herb 2+ con un 69,2% (fig. 2).

Cambios morfológicos

Los cambios morfológicos en los subgrupos de RPM y RPm se clasificaron en: encogimiento o reducción concéntrica en 42 (75%) (fig. 3); fragmentación en 10 (17,85%) (fig. 4), y otros, como aparición de nuevas áreas quísticas en 2 (3,57%) y realce ductal en 2 (3,57%) (tabla 2).

Tabla 2 Variaciones morfológicas y dinámicas en los canceres tratados con QNA

Patrón morfológico	RM pre-QNA		RM post-QNA (RPM + RPm)	
			Reducción concéntrica	Fragmentación
Nódulo	60 (80%)		39 (69,6%)	8 (14,28%)
No nodular				
Realce glandular	5 (6,6%)			
Realce segmentario	2 (2,6%)		1 (1,78%)	1 (1,78%)
Relace regional	4 (5,33%)		1 (1,78%)	1 (1,78%)
Área focal	3 (4%)		1 (1,78%)	
Realce ductal	1 (1,3%)			
Subtotal			42 (75%)	10 (17,5%)
Total	75 (100%)		TOTAL	56 (100%)
Patrón dinámico				
Intensidad de captación				
< 100%	27 (36%)			36 (64,2%)
> 100%	48 (64%)			20 (35,8%)
Total	75 (100%)			56 (100%)
tipo de curva				
Tipo I persistente	1 (1,33%)			24 (42,85%)
Tipo II meseta	41 (54,6%)			24 (42,85%)
Tipo III lavado	33 (44%)			7 (12,5%)
Total	75 (100%)		56 (100%)	

QNA: quimioterapia neoadyuvante.

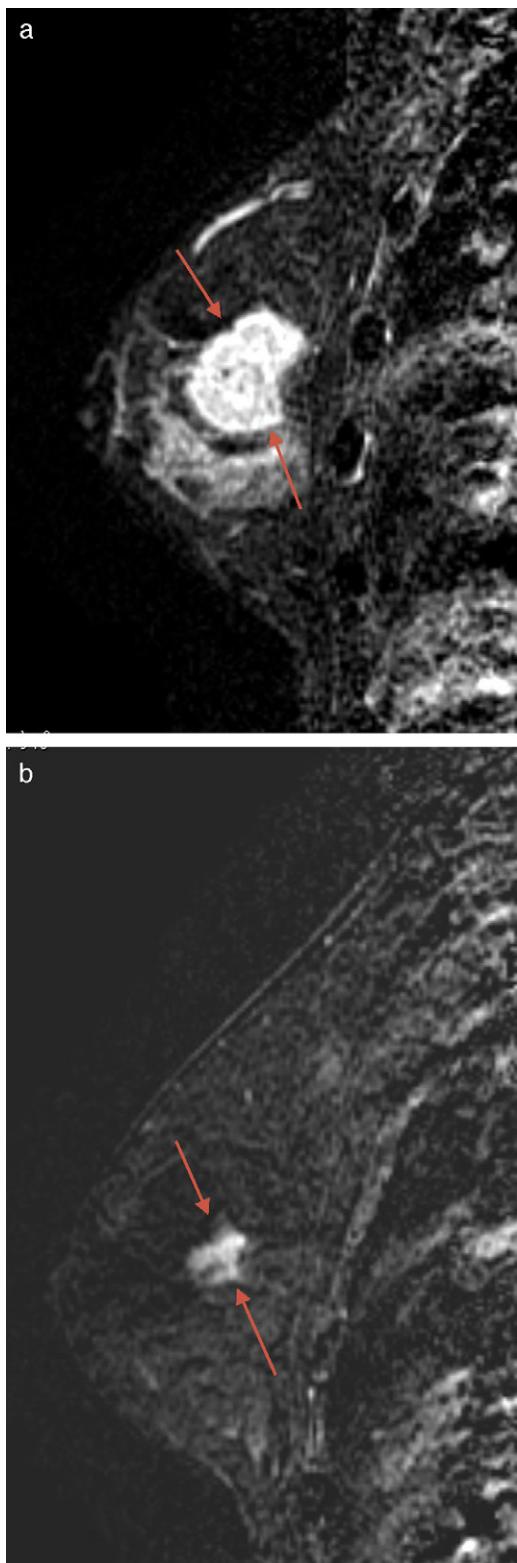


Figura 3 A) y B) Reducción concéntrica de un carcinoma ductal infiltrante triple negativo. Las flechas indican el borde del nódulo tumoral antes y después de la QT.

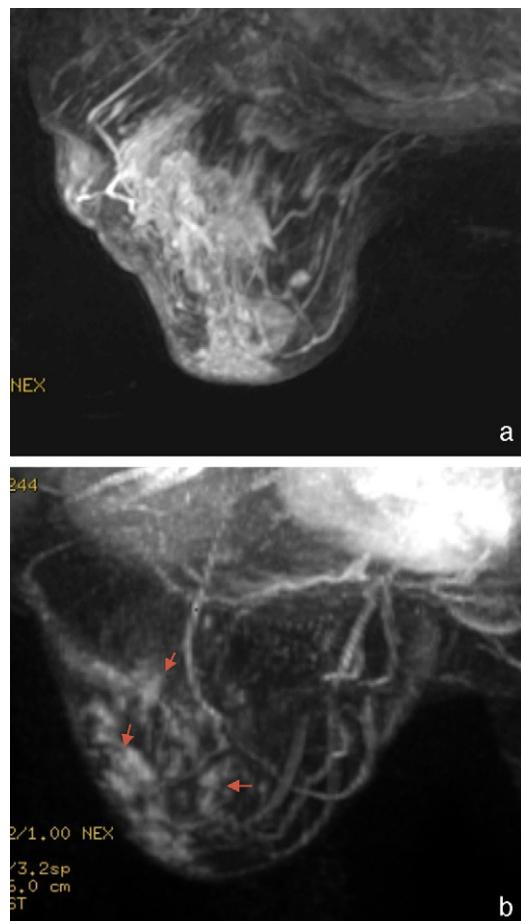


Figura 4 A) y B) Fragmentación de un carcinoma lobular infiltrante luminal A. En B) se identifican múltiples áreas de realce (flechas) intercaladas con zonas de no captación.

Cambios dinámicos

Los cambios dinámicos en RPM y RPm fueron disminución del pico de intensidad de captación, < 100% (64,2%), y cambio del realce post-inicial en el tipo de curva (**fig. 5**), predominando las curvas persistente (I) y meseta (II) en un 42,85% respectivamente, disminuyendo las de lavado (III) al 12,5% (**tabla 2**).

En casos de RC no se identificaron captaciones.

En un caso de SR se observó un aumento del pico de intensidad y cambio de la curva a lavado.

Cambios en el estudio inmunohistoquímico

En 33 se repitió la inmunohistoquímica en restos tumorales y se detectaron cambios de la expresión de los marcadores en 4 casos (12,2%).

En un 1 caso en estadio IV, en la rebiopsia se obtuvo un perfil molecular diferente del inicial, de triple negativo a luminal B, lo que condicionó un cambio en la QT.

Discusión

Actualmente, el cáncer de mama se considera un grupo heterogéneo de enfermedades, distinguiéndose 4 subtipos moleculares según el estudio inmunohistoquímico: luminal A, luminal B, triple negativo y Her2 2+. En nuestra serie,

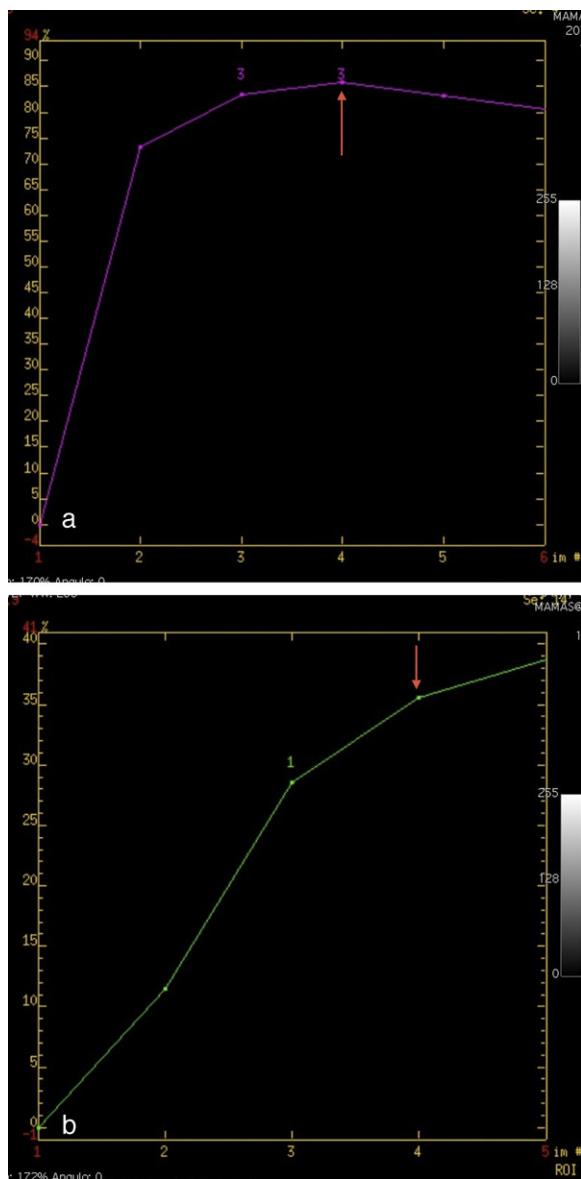


Figura 5 A) y B) Curvas dinámicas pre y post-QNA. El pico de intensidad de captación máxima obtenido en el tercer minuto (flechas) desciende, del 85 al 35%, y el realce post-inicial pasa de meseta a persistente en el tiempo.

el luminal A resultó ser el más frecuente, el 48% frente al Herb2+, luminal B, y triple negativo con un 20, 18,6 y 13,3%, respectivamente. Considerando como buena respuesta tanto la RC como la RPM, el triple negativo fue el que tuvo un mayor porcentaje (84,65%) de buenas respuestas, seguido de luminal B 76,5% y luminal A 75,6%, y por último, Herb 2+ con 69,2%. Sin embargo, dentro de cada subtipo tenemos diferentes tipos de respuesta, por tanto, no podemos predecir cuál va a ser la respuesta con el simple conocimiento del fenotipo molecular. Es importante, en cualquier caso, monitorizar siempre el comportamiento tumoral para posibilitar cambios en la terapia.

El cambio morfológico más frecuente detectado en los grupos de RPM y RPm fue la reducción concéntrica, seguido de la fragmentación, siendo más difícil la estimación de

tumor residual en esta situación. En la serie de Thibault con 30 casos, 13 de los 15 con respuesta presentaron una reducción concéntrica y 2 de los 15 presentaron fragmentación, en proporción muy similar a la nuestra⁶. La necrosis tumoral, a diferencia de lo que cabría esperar, es excepcional y no hemos encontrado referencias de esta en otros artículos.

La QNA afecta a la densidad microvascular por acción directa sobre la angiogénesis^{7,8}, y de forma indirecta, como refiere Hayes, por la reducción de la concentración de factores de crecimiento vascular producida por la muerte de las células tumorales⁸. En nuestros casos de RPM y RPm, se detectó primero un descenso del pico de intensidad máxima y menos curvas con lavado, hallazgos que concuerdan con otros autores^{3-6,9,10}. En el estudio pre-QNA, el 64% tenía un pico de intensidad > 100% y tras QNA 64,2% tuvieron un pico máximo < 100% en probable relación con una disminución del aporte vascular al tumor. De la misma forma, se observó una disminución importante de curvas III y un aumento de la presencia de curvas I.

Dado que parece que no es posible predecir la respuesta, hay autores como Rieber⁹ que defienden realizar exploraciones de RM intermedias durante el tratamiento y utilizar la intensidad de la captación para identificar a las pacientes que no evolucionarán correctamente con la QNA. Otros, como Padhani¹¹, consideran que tanto los cambios en tamaño como en captación son igualmente sensibles para identificar a las pacientes que no van a obtener beneficio clínico-patológico. Nosotros no hemos realizado exploraciones de RM intermedias y en los casos SR, la segunda RM se realizó a juicio clínico del oncólogo, antes o al final del tratamiento. En 2 casos se realizó al final sin identificar cambios en el tumor. En 4 la RM se realizó al suspender el tratamiento por falta de respuesta, no cambiando la intensidad ni el tipo de curva salvo en un caso, en el que aumentó la captación y el tipo de curva cambió a lavado. Por tanto, nosotros solo hemos encontrado un incremento del realce en un caso de SR. Se repitió la inmunohistoquímica en 2 casos SR en la pieza quirúrgica, identificándose un cambio del fenotipo molecular de luminal A a triple negativo. Consideramos importante realizar la inmunohistoquímica en la pieza quirúrgica, sobre todo en casos de no respuesta, para valorar la concordancia entre los estudios y el tratamiento sistémico recibido.

En el 12,2% se identificó un perfil inmunohistoquímico diferente entre la muestra inicial pretratamiento y tras el tratamiento. Este porcentaje probablemente esté sobredimensionado y responda a diferentes factores, como la propia heterogeneidad de los tumores y la diferente cantidad de muestra valorada (cilindros/restos tumorales en la pieza quirúrgica), aunque no podemos descartar que algún cambio sea real y esté inducido por los fármacos. Por esta razón, es quizás importante repetir la inmunohistoquímica en los restos tumorales y rebiopsiar en los estadios IV si empeoran, o incluso en metástasis.

Una de las limitaciones más importantes es cierta variabilidad interpatólogo e incluso intrapatólogo, ya que los subtipos moleculares fueron determinados por inmunohistoquímica y no mediante técnicas más precisas como el análisis de *microarrays*.

En conclusión, el subtipo molecular que demostró tener un mayor porcentaje de buenas respuestas a la QNA es el triple negativo. Pero en los 4 subtipos moleculares se dan

los 4 tipos de respuesta, y no se puede predecir cuál será el tipo de respuesta solo con el conocimiento del fenotipo molecular, por lo que es imprescindible monitorizar el comportamiento tumoral.

Los cambios post-QNA más frecuentes detectados fueron la reducción concéntrica y la disminución del pico de intensidad máxima con menos curvas de lavado.

Dado que en el 12,2% se detectó un cambio del fenotipo molecular entre la muestra al diagnóstico y el estudio final, consideramos necesario siempre repetir la inmunohistoquímica en el resto tumoral.

Autorías

- Responsable de la integridad del estudio: LMDP.
- Concepción del estudio: LMDP.
- Diseño del estudio: LMDP.
- Obtención de los datos: ATB, MLAM, LMDP, VCDJ.
- Análisis e interpretación de los datos: LMDP, ATB, MLAM, VCDJ.
- Tratamiento estadístico: No procede.
- Búsqueda bibliográfica: LMDP, ATB.
- Redacción del trabajo: LMDP, MLAM.
- Revisión crítica del manuscrito: LMDP, MLAM.
- Aprobación de la versión final: LMDP, ATB, MLAM, VCDJ.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. 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.
2. Rosen EL, Blackwell KL, Baker JA, Soo MS, Bentley RC, Yu D, et al. Accuracy of MRI in the detection of residual breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *AJR Am J Roentgenol.* 2003;181:1275–82.
3. Londero V, Bazzocchi M, Frate CD, Puglisi F, Di Loreto C, Francescutti G, et al. Locally advanced breast cancer: comparison of mammography, sonography and MR imaging in evaluation of residual disease in women receiving neoadjuvant chemotherapy. *Eur Radiol.* 2004;14:1371–9.
4. Sotiriou C, Puzstai L. Gene-expression signatures inbreast cancer. *N Engl J Med.* 2009;360:790–800.
5. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, Ibrahim N, Cristofanilli M, Anderson K, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res.* 2005;11:5678–85.
6. Thibault F, Nos C, Meunier M, Khouri CE, Ollivier L, Sigal-Zafrani B, et al. MRI for surgical planning in patients with breast cancer who undergo preoperative chemotherapy. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;183:1159–68.
7. Makris A, Powles TJ, Kakolyris S, Dowsett M, Ashley SE, Harris AL. Reduction in angiogenesis after neoadjuvant chemoendocrine therapy in patients with operable breast carcinoma. *Cancer.* 1999;85:1996–2000.
8. Hayes C, Padhani AR, Leach MO. Assessing changes in tumour vascular function using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *NMR Biomed.* 2002;15:154–63.
9. 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.
10. Wasser K, Sinn HP, Fink C, Klein SK, Junkermann H, Lüdemann HP, et al. Accuracy of tumour size measurement in breast cancer using MRI is influenced by histological regression induced by neoadjuvant chemotherapy. *Eur Radiol.* 2003;13: 1213–23.
11. Padhani AR, Hayes C, Assersohn L, Powles T, Mackris A, Suckling J, et al. Prediction of clinic pathologic response of breast cancer to primary chemotherapy at contrast-enhanced MR imaging: initial clinical results. *Radiology.* 2006;239:361–74.