

ORIGINAL

Resonancia magnética en el cáncer de mama tratado con neoadyuvancia: correlación radiopatológica de la respuesta



Carmen M. Servet Pérez de Lema^{a,*}, Florentina Guzmán Aroca^b,
Luis A. Polo García^c, Pilar Sánchez Henarejos^d, José R. Rodríguez Hernández^a
y Anibal Nieto Díaz^a

^a Unidad de Mama y Ginecología Oncológica, Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

^b Unidad de Mama, Servicio de Radiología Clínica y Diagnóstico por la Imagen, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

^c Unidad de Mama, Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

^d Unidad de Mama, Servicio de Oncología Médica, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

Recibido el 13 de marzo de 2018; aceptado el 17 de octubre de 2018

Disponible en Internet el 3 de noviembre de 2018

PALABRAS CLAVE

Cáncer de mama;
Quimioterapia
neoadyuvante;
Resonancia
magnética;
Respuesta
radiológica;
Respuesta patológica;
Inmunohistoquímica

Resumen

Objetivo: La quimioterapia neoadyuvante (QTN) es una modalidad de tratamiento fundamental en el cáncer de mama (CM). El objetivo de este estudio es analizar las respuestas radiológica (RR) y patológica (RP) de pacientes con CM sometidas a QTN, estudiar su concordancia y las variables relacionadas con dichas respuestas.

Pacientes y métodos: Se incluyen 63 pacientes tratadas con QTN en las que se evaluó la RR con RM pre y post-QTN, y la RP, mediante la clasificación de Miller y Payne, tanto para la enfermedad mamaria como para la axilar. Se realizó un análisis univariante y multivariante de las variables clinicopatológicas para la RR y RP, así como un análisis de concordancia entre respuestas.

Resultados: Los porcentajes de respuesta fueron del 52,4% para RR, del 63,5% para RP local y del 57,2% para RP axilar. Resultaron factores predictivos independientes de la RR: un BRCA+ y el tipo de curva en la RM post-QTN. El único factor predictivo para la RP en la mama fue el realce tumoral en la RM post-QTN y para la RP axilar: realizar la BSGC y receptores hormonales negativos. Aunque se identifica correlación entre RR y RP, esta solo fue significativa en la enfermedad axilar.

Conclusiones: Existen factores predictivos de RR, RP en mama y RP axilar que hacen útil el uso de la RM en la valoración de la QTN. La concordancia entre RR y RP fue mayor a nivel axilar.

© 2018 SESPM. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mamenservetpdl@gmail.com (C.M. Servet Pérez de Lema).

KEYWORDS

Breast cancer;
 Neoadjuvant
 chemotherapy;
 Magnetic resonance;
 Radiological
 response;
 Pathological
 response;
 Immunohistochemistry

Magnetic resonance in breast cancer treated with neoadjuvant therapy: Radiopathological correlation of response

Abstract

Aim: Neoadjuvant chemotherapy (NAC) is a fundamental treatment in breast cancer (BC). The objective of this study was to analyse the radiological response (RR) and pathological response (PR) of patients with BC by studying the agreement between RR and PR and response-related variables.

Patients and methods: The study included 63 patients treated with NAC. We evaluated RR with pre- and post-CT MRI and PR by the Miller and Payne classification, both for breast and axillary disease. Univariate and multivariate analyses of the clinicopathological variables for RR and PR were carried out, as well as an analysis of the concordance between responses.

Results: The response rates were 52.4% for RR, 63.5% for local PR and 57.2% for axillary PR. Independent predictive factors of RR were BRCA positivity and the type of curve post-NAC on MRI. The only independent predictor of PR in the breast was tumor enhancement post-NAC on MRI, while independent predictors of axillary PR were performing SSNB and negative hormone receptors. Although there was a correlation between RR and PR, it was only significant in axillary disease.

Conclusions: This study found predictive factors of RR, PR in the breast and axillary PR and consequently RMI is useful in the assessment of NAC. The concordance between RR and PR was greater in the axilla.

© 2018 SESPM. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La quimioterapia ha demostrado beneficios en términos de supervivencia global (SG), tanto si es administrada antes como tras la cirugía en el cáncer de mama (CM)¹. La administración de quimioterapia neoadyuvante (QTN) es un gesto fundamental en el manejo del CM localmente avanzado y es esencial la valoración de la respuesta a la QTN a la hora de planificar el tratamiento locorregional posterior. Así pues, la resonancia magnética (RM) se ha convertido en imprescindible para la evaluación de la respuesta tumoral al tratamiento con quimioterapia neoadyuvante (QTN), mejorando a la mamografía y la ecografía^{2,3}.

Son cuatro los aspectos de relevancia que juegan un papel importante en la evaluación de dicha respuesta actualmente:

Primero, la RM ha pasado de ser una exploración muy restrictiva a ser una técnica de rutina en el estudio de cualquier CM⁴.

En segundo lugar, los avances técnicos de la RM. Hoy disponemos de tres tipos de RM (contraste, difusión y espectroscopia)⁵, múltiples biomarcadores de imagen^{6,7}, como potenciales factores predictivos de respuesta para planificar el tratamiento⁸.

Tercero, el impacto que tiene la QTN en el tratamiento del CM. Permite un aumento en la indicación de tratamientos conservadores tras respuestas a la QTN, y ayuda a conocer la biología de cada tumor, según los cambios experimentados con el tratamiento y la respuesta observada^{9,10}.

Por último, la nueva clasificación molecular y las plataformas genéticas, que permiten una mejor estratificación pronóstica y predictiva en el CM^{11,12}.

Los objetivos de este trabajo fueron valorar la respuesta radiológica (RR) y la respuesta patológica (RP) de tumores malignos de mama tratados con QTN, conocer la influencia de variables de diversa índole sobre ellas, así como la correlación entre ambas formas de respuesta, tanto en el tumor primario como en la enfermedad axilar.

Material y métodos**Pacientes**

Estudio clínico observacional, transversal y retrospectivo que incluyó a 63 mujeres con CM T2-T4 y N0-N3 (TNM 7.0), tratadas con QTN, confirmado mediante biopsia con aguja gruesa (BAG) o biopsia asistida por vacío (BAV), estudio inmunohistoquímico, sometidas a RM para evaluar la respuesta antes y después del tratamiento, y una correcta valoración anatomopatológica de la respuesta tras la cirugía.

Se recogieron variables clínicas, radiológicas y patológicas, así como otras relacionadas con la afectación ganglionar. Las categorías de las variables histopatológicas y de estadificación, así como inmunohistoquímicas, se clasificaron según criterios de St Gallen 2015 (luminales A y B, luminal-Her, Her-2+ y TN)¹³ y la clasificación TNM de la AJCC¹⁴, respectivamente. Dentro de las variables relacionadas con la RM se registraron el tamaño de la lesión, su morfología y bordes, el realce tumoral y de fondo, así como la curva cinética y el pico de máximo realce.

La descripción de las lesiones en RM se efectuó en base a los informes descritos de la misma.

El tratamiento sistémico neoadyuvante incluyó los protocolos asistenciales vigentes en cada momento. Se utilizaron los esquemas con antraciclina, taxanos, antraciclina + taxanos y tratamientos especiales como la eribulina. A partir del año 2010 se administró trastuzumab en las pacientes Her2 positivo (sobrexpresión 3+ o 2+ si la técnica CISH era positiva mediante el test Dako)¹⁵, y en las pacientes con receptores hormonales positivos se valoró el tratamiento con terapia hormonal adyuvante.

Respuestas radiológica y patológica

La valoración de la RR mediante RM se realizó mediante los criterios RECIST 1.1¹⁶, que valoran la respuesta de lesiones diana, no diana y nuevas lesiones, definiéndose los criterios siguientes:

- Respuesta completa: desaparición de todas las lesiones.
- Respuesta parcial: reducción $\geq 30\%$ en la suma de diámetros de lesiones diana, definiendo respuesta parcial como una reducción del tamaño tumoral $< 30\%$ y respuesta parcial mayor una reducción del mismo, entre el 30 y el 90%.
- Progresión de enfermedad: incremento $\geq 20\%$ en la suma de diámetros de lesiones diana con un aumento absoluto ≥ 5 mm.
- Enfermedad estable: sin evidencia suficiente para respuesta parcial ni progresión de enfermedad.

La RM es una técnica limitada en la valoración de ganglios axilares, utilizando como criterios de sospecha de malignidad, su tamaño (> 1 cm) y el grado de hipertrofia cortical excéntrica.

Así pues, las pacientes fueron clasificadas en dos grupos:

- No respondedoras (ausencia de RR, cuando el tumor no ha experimentado variación tras la QTN, y respuesta parcial menor, cuando la reducción del tumor es menor del 50%).
- Respondedoras (respuesta completa radiológica, considerada como no evidencia de tumor, y respuesta parcial mayor, cuando la reducción del tumor es mayor del 50%).

Se utilizó un equipo de RM de 1,5T (New Intera Nova, Philips Medical System, Best, Países Bajos) mediante estudio multiplanar y con localizador múltiple (axial, sagital y coronal) y secuencias en T1, T2, STIR y supresión grasa. El contraste utilizado fue gadobutrol (Gadovist 1 mmol/ml), obteniendo la primera serie sin contraste, seguida de 5 registros dinámicos con el mismo.

En la valoración de la RP se siguieron los criterios de Miller y Payne¹⁷. Estos evalúan la respuesta en mama (1, 2, 3, 4, 5) y axila (A, B, C, D) de forma independiente:

- Grado 1: no respuesta
- Grado 2: respuesta parcial menor, reducción $< 30\%$.
- Grado 3: respuesta parcial mayor, reducción 30-90%.
- Grado 4: respuesta casi completa, reducción $> 90\%$.
- Grado 5: respuesta completa (puede haber carcinoma in situ).
- N-A: axila negativa verdadera.
- N-B: ganglios axilares positivos sin respuesta terapéutica.

- N-C: ganglios axilares positivos con evidencia de respuesta terapéutica.
- N-D: ganglios axilares positivos inicialmente pero negativos tras QTN.

En base a ellos, se agrupó a las pacientes en dos grupos:

- No respondedoras (grados 1 y 2 y B-C de Miller y Payne).
- Respondedoras (grados 3, 4 y 5 y A y D de Miller y Payne).

Análisis estadístico

En el análisis descriptivo, las variables cuantitativas se describen con su media y desviación estándar, y las variables cualitativas se presentan con su distribución de frecuencia y porcentaje relativo en la población.

Para el análisis univariante con las respuestas, se evaluó la asociación entre variables cualitativas mediante tablas de contingencia con el test de χ^2 de Pearson. En las variables cuantitativas, para la comparación de las medias de muestras independientes se ha utilizado la t de Student, considerando estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. Se realizó un análisis multivariante mediante regresión logística para las variables que resultaron significativas en el univariante, incluyendo también aquellas con tendencia a la significación.

Además se realizó un análisis de concordancia entre las respuestas mediante el coeficiente de correlación de Pearson. Los programas informáticos empleados fueron SPSS versión 19.0.

Resultados

Entre abril de 2008 y enero de 2016 se han registrado 63 pacientes con CM que cumplen los criterios de inclusión.

Los datos descriptivos del estudio se recogen en la [tabla 1](#). La edad media de las pacientes que recibieron QTN fue de 46,4 años. Treinta y ocho pacientes (60,2%) presentaron tumores receptores hormonales positivos, 10 (15,8%) Her2 positivo y 15 (23,8%) triple negativo.

En la [tabla 2](#) se presentan los datos descriptivos relacionados con el tumor en la RM pre y post quimioterapia neoadyuvante, y los diferentes tipos y patrones de RR y RP en mama y axila. Los porcentajes de respuesta fueron del 52,4% para RR (12,7% de rRC), del 63,5% para RP local y del 57,2% para RP axilar, siendo la tasa de pRC global en mama y axila del 22,2% ([figs. 1 y 2](#)).

Respuesta radiológica

Con respecto a la RR ([tabla 3](#)), en el análisis univariante resultaron significativas en la valoración del grado de la misma: la presencia de mutación BRCA: de los 7 casos que presentaban esta mutación, 6 de ellos (85,7%) se asociaron a mayor RR ($p=0,030$). Entre los datos de la RM post-QTN: el tamaño, la forma y los bordes tumorales, así como los realces tumorales y de fondo y el tipo de curva cinética, presentaron una asociación significativa para una mayor RR.

En cuanto a la forma en RM post-QTN, se evidenció un mayor porcentaje de respuesta a favor de las formas

Tabla 1 Datos descriptivos de la serie

	Casos (%)
<i>n</i>	63 (100)
<i>Edad media (años)</i>	46,41
<i>Menopausia</i>	16 (25,4)
<i>Gestaciones previas</i>	44 (69,8)
<i>Lactancia</i>	35 (55,6)
<i>Tratamientos hormonales (anticonceptivos hormonales, terapia hormonal sustitutiva)</i>	17 (27)
<i>Antecedentes familiares</i>	19 (30,2)
<i>Mutación BRCA</i>	7 (11,1)
<i>Origen</i>	
Demanda	53 (84,1)
Cribado	10 (15,9)
<i>Lesión</i>	
Nódulo palpable	52 (82,5)
Retracción piel/pezón	10 (15,9)
Telorragia	1 (1,6)
<i>BIRADS</i>	
3	2 (3,2)
4	25 (39,7)
5	36 (57,1)
<i>Grado de diferenciación</i>	
1	3 (5)
2	21 (33)
3	39 (62)
<i>Tipo histológico</i>	
Ductal NOS	52 (82)
Lobulillar	8 (13)
CDI especial	3 (5)
<i>Foco único</i>	40 (63)
<i>TNM pre-QTN</i>	
0	0 (0)
I	0 (0)
II	37 (58,70)
III	25 (39,68)
IV	1 (1,60)
<i>TNM post-QTN</i>	
0	14 (22,20)
I	8 (12,60)
II	26 (41,20)
III	14 (22,20)
IV	0 (0)
<i>Inmunofenotipo</i>	
Luminales	30 (57,6)
Luminal-Her	8 (12,6)
Her	10 (15,8)
TN	15 (23,8)
<i>Régimen QTN</i>	
AC	1 (1)
AC + T	46 (73)
T	10 (16)
Otros	6 (10)
<i>Trastuzumab</i>	17 (27)

Tabla 1 (continuación)

	Casos (%)
<i>Cirugía</i>	
Conservadora	18 (29)
Radical	45 (71)
Reconstrucción Inmediata	8 (13)
<i>Afectación axilar</i>	38 (60,3)
<i>Terapia hormonal</i>	36 (57)

Tabla 2 Datos descriptivos en relación con la RM

	RM pre-QTN, casos (%)	RM post-QTN, casos (%)
<i>Tamaño (cm)</i>	4	2
<i>Pico máximo realce (%/s)</i>	140,62	129,45
<i>Morfología</i>		
Redonda	10 (15,9)	1 (1,6)
Oval	4 (6,3)	4 (6,3)
Lobulada	10 (15,9)	5 (7,9)
Irregular	39 (61,9)	43 (68,3)
<i>Bordes</i>		
Regulares	10 (15,9)	2 (3,2)
Irregulares	50 (79,4)	48 (76,2)
No bordes	3 (4,8)	13 (20,7)
<i>Curva</i>		
Ascendente	2 (3,2)	30 (47,6)
Meseta	27 (42,9)	22 (34,9)
Lavado	34 (54)	6 (9,5)
No curva	0 (0)	5 (7,9)
<i>Realce de fondo</i>		
Mínimo	1 (1,6)	14 (22,2)
Moderado	3 (4,8)	22 (34,9)
Marcado	59 (93,7)	22 (34,9)
No realce	0 (0)	5 (7,9)
<i>Realce interno tumor</i>		
Heterogéneo	39 (61,9)	31 (49,2)
Homogéneo	15 (23,8)	17 (26,9)
No realce	9 (14,3)	15 (23,8)

redondeadas (100%), desaparición total por rRC (90%) y formas ovales (75%) en el grupo de las respondedoras. Por el contrario, entre el grupo de no respondedoras hubo de forma más frecuente las morfologías lobuladas (60%) e irregulares (58,1%), siendo estas asociaciones estadísticamente significativas ($p=0,047$). Al analizar los bordes del tumor, encontramos que hubo menor respuesta en tumores con bordes irregulares (47,9%).

Quince de las 63 pacientes del estudio mostraron desaparición total del realce tumoral tras QTN, y 12 de ellas (80%) presentaron RR de forma significativa ($p=0,01$). El realce de fondo desaparece cuando se obtiene una rRC en el 100% de los casos, aparece un realce mínimo en porcentajes altos de RR (92,8%) y va aumentando conforme la RR es peor, ($p=0,0005$). La curva predominante cuando hubo mayor respuesta tras la QTN es la tipo 1 o ascendente (80% de RR, $p=0,0005$).

En el análisis de regresión logística multivariante resultaron factores independientes predictivos de la misma la presencia de mutación BRCA y el tipo de curva en la RM post-QTN, ambos con gran fuerza asociativa (OR de 319,40 y 140,49, respectivamente). También explicaron la RR el tamaño tumoral en la RM post-QTN y el tipo de lesión ecográfica.

Respuesta patológica

En el análisis univariante (tabla 3) se obtuvo significación estadística para la morfología tumoral en la RM pre-QTN: las formas ovales y lobuladas se asociaron a mayores tasas de RP local (100%, $p=0,014$) frente a las formas irregulares (48,7%). También se encontraron mayores tasas de RP (32 casos, 72,7%) en los tumores que presentaban el Ki67 elevado (codificado sobre el 14%), con una $p=0,02$. Se

Tabla 3 Análisis univariante y multivariante para cada respuesta (datos con resultados significativos)

	RR		RP mama		RP axilar	
	Univariante	Multivariante	Univariante	Multivariante	Univariante	Multivariante
Edad menarquia	○	○	○	○	12,3 p = 0,043	p = 0,921
Achos/Ths	○	○	○	○	76,4 p = 0,059	p = 0,411
BRCA	85,7 p = 0,030	319,40 (2,6-388338,08) p = 0,019	○	○	○	○
Lesión ecografía	73,3 p = 0,045	27,09 (1,3-538,03) p = 0,030	○	○	○	○
Distribución	○	○	○	○	67,5 p = 0,028	p = 0,533
Número de tumores	○	○	○	○	65,9 p = 0,037	p = 0,324
TNM	○	○	○	○	22,2 p = 0,0005	p = 0,110
Tamaño	1,1 ± 1,1 p = 0,0005	1,34 (0,13-1,84) p = 0,020	1,7 ± 1 p = 0,034	p = 0,265	○	○
Morfología	90 p = 0,047	p = 0,640	100 p = 0,014	p = 0,107	○	○
Bordes	76,9 p = 0,002	p = 0,620	○	○	○	○
Curva	80 p = 0,0005	140,49(4,7-4143,54) p = 0,004	○	○	○	○
Realce de fondo	92,8 p = 0,0005	p = 0,412	○	○	○	○
Realce tumoral	80 p = 0,01	p = 0,515	92,8 p = 0,0005	12,38(3,1-49,04)p = 0,0005	○	○
RE	○	○	○	○	84,7 p = 0,0005	6,28 (1,4-26,7) p = 0,013
RP	○	○	○	○	82,8 p = 0,0005	6,18 (1,4-26,7) p = 0,012
Ki 67	○	○	72,70 p = 0,02	p = 0,061	65,90 p = 0,032	p = 0,053
Inmunofenotipo	○	○	○	○	90 p = 0,011	p = 0,081
Cirugía	77,7 p = 0,01	p = 0,124	88,9 p = 0,008	p = 0,432	77,7 p = 0,036	p = 0,688
Reconstrucción	87,5 p = 0,03	p = 0,809	○	○	○	○
BSGC	○	○	○	○	94,7 p = 0,0005	42,5 (3,5-506,18)p = 0,003
Afectación axilar	68 p = 0,044	p = 0,053	○	○	100 p = 0,0005	p = 0,359
Hormonoterapia	○	○	○	○	81,4% p = 0,001	p = 0,742
RP mama	○	○	○	○	67,5 p = 0,028	p = 0,277
RP axilar	○	○	75 p = 0,028	p = 0,060	○	○

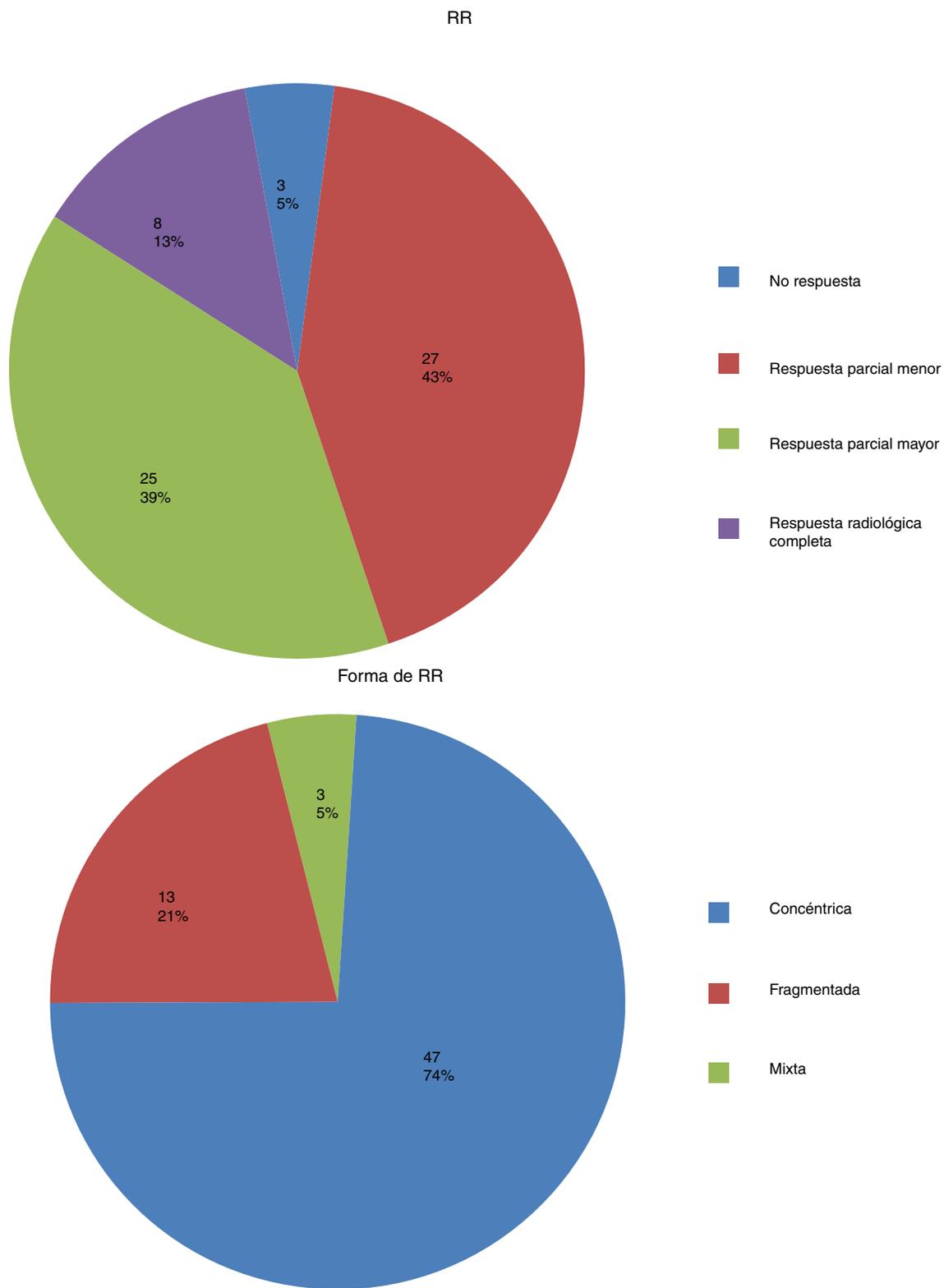


Figura 1 Tasa de respuesta radiológica (RR) y formas de RR tras QTN en RM.

objetivaron diferencias significativas en RP cuando se realizó cirugía conservadora, con porcentajes de RP de hasta el 88,9% ($p=0,008$). Cuando se realizó RM, la RP descendió al 53,4%.

Se ha encontrado asociación entre las respuestas patológicas en mama y axila, de manera que existe una mayor RP del tumor en la mama cuando hay mayor RP en axila ($p=0,028$).

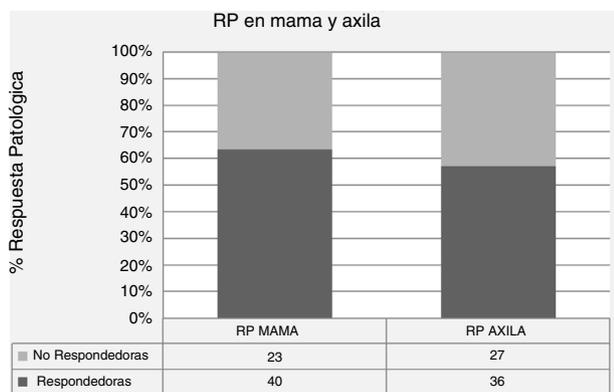


Figura 2 Tasa de respuesta patológica (RP) local y axilar tras QTN en el estudio.

El análisis multivariante mostró que fue 12,38 veces más probable (IC 95%: 3,1-49,04) hallar RP en los casos donde la RM post-QTN muestra un realce tumoral homogéneo o inexistente, que cuando el tumor presenta un realce intenso y heterogéneo. El resto de variables significativas en el análisis univariante, dejaron de serlo.

En el modelo univariante para la respuesta patológica axilar (RPA) las pacientes que respondieron presentaron la menarquia o primera menstruación (MQ) un año más tarde que las no respondedoras (12,3 vs 11,7 años, $p=0,043$). La RPA fue significativamente mayor ($p=0,05$) en pacientes que habían usado achos y/o ths previamente (76,4% frente al 50%, respectivamente). Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en relación con la RPA cuando existe un solo tumor de mama (65,9%; $p=0,037$) y de distribución única (67,5%; $p=0,028$).

Existe asociación estadísticamente significativa entre los valores de los RH codificados sobre el 10% y la RPA. Hay mayor RPA cuando los tumores son RH negativos, con una respuesta para RE c (10%) y RP c (10%) del 84,7 y del 82,8%, respectivamente ($p=0,0005$). Análogamente, los tumores con Ki 67 > 14% presentan mayor porcentaje de RPA (65,9%, $p=0,032$). Existe asociación estadísticamente significativa entre el inmunofenotipo tumoral y la RPA a favor del subtipo HER-2+ (90%; $p=0,011$).

El análisis multivariante y de regresión logística para esta respuesta mostró que son factores predictivos independientes realizar la BSGC y la negatividad de los RH con valores de OR de 42,5 (IC 95%: 3,5-50,6) y 6,28 (RE) y 6,18 (RP) (IC 95%: 1,4-26,7), respectivamente.

Concordancia

Finalmente, el análisis de correlación entre las diversas respuestas a QTN mostró que existe concordancia no significativa entre RR y RP ($p=0,10$; $r=0,209$), siendo mayor la establecida en axila que en mama ($p=0,082$; $r=0,221$). La RP en mama y axila presentaron una correlación significativa entre ambas ($p=0,029$; $r=0,276$), de modo que cuando hay respuesta en la mama, la hay también en los ganglios axilares.

Discusión

La RM es una excelente herramienta para valorar in vivo la quimiosensibilidad tumoral, permitiendo orientar el pronóstico³; pero no todos los tumores presentan una misma quimiosensibilidad, basándose las diferencias en el tamaño tumoral y en el inmunofenotipo^{18,19}. En este trabajo, en la RM basal prima la morfología irregular (61,9%) sobre las formas lobuladas o redondas y de bordes indefinidos (79,4%) frente a definidos (15,9%). En un estudio japonés de 2010²⁰ de 120 pacientes estos datos difieren, ya que priman los tumores con formas lobuladas (59%) y ovales (63%) sobre las irregulares (49%); sin embargo, los bordes irregulares son también los más frecuentes (56%). En ambos estudios han prevalecido las formas con realces hipercaptantes y heterogéneos en la RM (42,9 y 33,3%).

Las diferencias encontradas entre los diversos tipos de realce en la literatura podrían ser debidas, por una parte, a las características de los tumores, objetivándose en el trabajo japonés tumores menos agresivos (en función de inmunofenotipo o grado tumoral), que realzan menos que los más prevalentes en este análisis, en su mayoría G3 y con perfil de peor pronóstico. Por otro lado, están los aspectos técnicos en cada medio al realizar la RM, como son la isotropía, la homogeneidad de la saturación grasa, el *timing* y la calidad de las herramientas post-procesado.

Schmitz et al.²¹ analizan el realce tumoral «en anillo», o *rim enhancement*, en 556 pacientes. Encuentran asociación de esta forma de realce con un peor pronóstico, concluyendo que está ligado a tumores de mayor tamaño, TN, G3, N+ y RH negativos^{21,22}.

Globalmente, obtuvimos un 52,4% de RR, un 63,5% de RP en la mama y un 57,1% de RPA. La variabilidad en la literatura con respecto a las respuestas se debe a la distinta representación de los inmunofenotipos, ya que la tasa de pRC puede variar en función de los mismos del 6 al 33%^{12,23}.

Con respecto a los factores que influyen en la RR, existe concordancia con lo expuesto en la literatura, de modo que los patrones morfológicos que adoptan los tumores en la RM inicial son factores predictivos de respuesta al tratamiento sistémico primario^{18,24}. Entre ellos, el tipo de lesión ecográfica resulta significativo tanto en el análisis univariado como en el multivariado, asociándose las alteraciones estructurales a una mayor respuesta. Se precisan más estudios que comparen ecografía y RM para valorar la respuesta a QTN.

El tipo lobulillar invasivo se asocia a una mayor RR que el carcinoma ductal infiltrante. Uematsu et al.²⁰, en cambio, encuentra que los tumores ductales infiltrantes son los más respondedores en RM (realces nodulares), a diferencia de los lobulillares (realces no nodulares y respuesta fragmentada)^{25,26}, que tienden a una menor concordancia entre RR y RP, con un 25% de correlación²⁷. En nuestros resultados la RM infraestima el tamaño tumoral residual (fig. 3), concluyendo pues que en este trabajo que presentamos se obtiene una concordancia para este subtipo inferior a la publicada. Según Mann et al.²⁸, esto se debe a las características biológicas propias del carcinoma lobulillar infiltrante, pudiendo encontrar este aspecto discordante por las propias características de las pacientes del estudio, así como de la técnica de realización de la RM en nuestro medio.

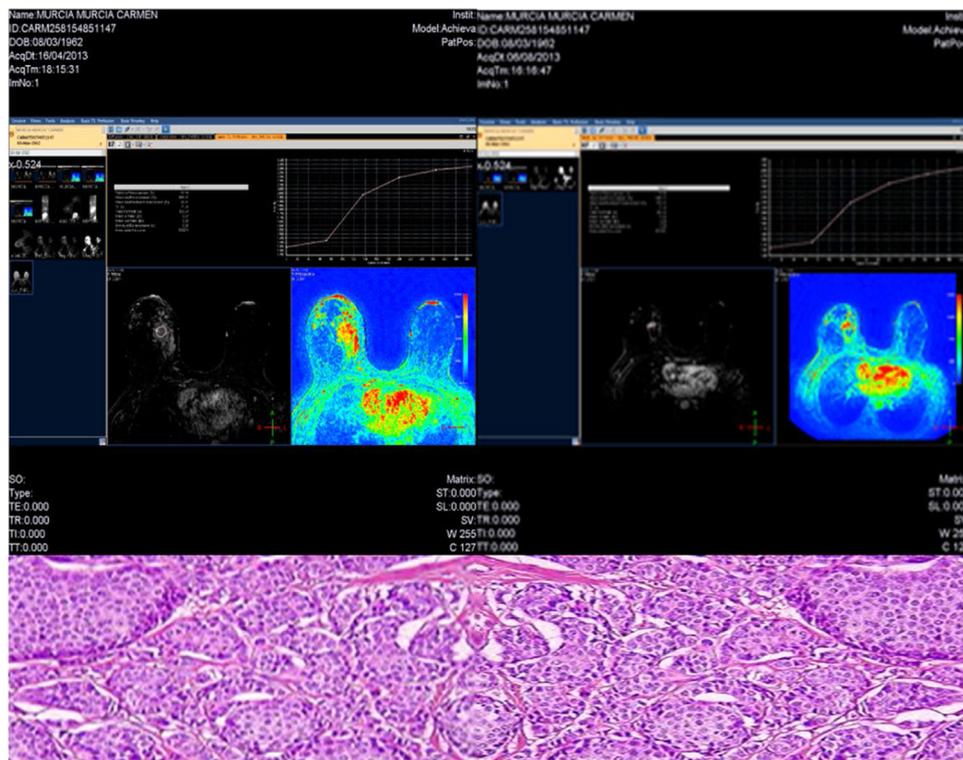


Figura 3 Carcinoma lobulillar infiltrante. RM pre y post-QTN. Respuesta parcial mayor fragmentada y patrón histopatológico asociado.

La pRC es el factor pronóstico subrogado más importante de QTN, ya que ha demostrado un aumento en SLE y SG^{12,17}. Si se analiza la RP en función de los inmunofenotipos, existe unanimidad al argumentar que los subtipos HER-2 y TN son los que más se asocian a una mayor respuesta a la QTN. En este estudio se han obtenido porcentajes de RP mayores entre los tumores HER-2+ (80%), seguido por los TN (73,40%). En otros trabajos²⁹, el inmunofenotipo es el único factor independiente asociado a RP tumoral, a favor de los tumores HER-2+. Sin embargo, en este estudio ese dato no permanece significativo en el análisis multivariado.

El porcentaje global de RP axilar tras la QTN fue del 57,2%, semejante a lo publicado en la literatura (20-60%)^{30,31}; además, está ajustado al porcentaje de RP tumoral local (63,5%), indicando la importante correlación existente entre ambas.

Al analizar las variables que influyen en la RPA, destaca el uso de anticoncepción hormonal o terapia hormonal sustitutiva ($p=0,05$) a favor de su uso para una mayor respuesta a QTN en axila. En la literatura no se han encontrado publicaciones que argumenten esta asociación, pero teniendo en cuenta que la mayor tasa de afectación axilar aparece en los tumores luminales³², que expresan receptores hormonales, esta relación y la influencia de dicha hormonoterapia en estos tumores podría explicarlo. Además, este estudio incluye pacientes en edades jóvenes, en donde es más frecuente la toma de este tipo de fármacos.

Existe un comportamiento similar en cuanto a inmunohistoquímica y RPA a lo obtenido al estudiar la RP en la mama, donde siguen siendo los tumores HER-2+ los que más

responden (90%), seguidos de los tumores TN (73,4%). A diferencia de lo que ocurría en la RP local, en la axila estos resultados sí alcanzan significación estadística ($p=0,011$). En la literatura existe acuerdo con estos datos^{25,29}, donde los tumores HER-2+ se asocian a mayor respuesta. Sin embargo, en un trabajo reciente³³, además de no obtener significación estadística acerca del subtipo molecular y RPA, el mayor porcentaje de respuesta lo obtuvieron los tumores TN (69%) seguidos de los HER-2+ (62%) y luminales (47%).

Al relacionar la pRC en el tumor y en la axila encontramos en ambas un comportamiento similar, de modo que a mayor RP en la mama existirá mayor RPA (67,5%, $p=0,028$), no encontrando la misma significación en relación con la RR, aunque sí hay una asociación en el mismo sentido, como en los trabajos de McVeigh et al.³⁴ y de Caudle et al.³⁵. Por ello, se deberían aplicar técnicas diagnósticas en la axila que permitan realizar una cirugía conservadora de la misma cuando se obtiene una respuesta favorable al tratamiento QTN.

En la serie que se presenta, el coeficiente de correlación encontrado entre RR y RP en mama y axila es de 0,209 y 0,221, respectivamente, presentando este último una tendencia a la significación estadística, de modo que la RM tiene una mayor capacidad predictiva de respuesta en ganglios que en la mama.

Como limitaciones del estudio, se trata de un estudio retrospectivo con un número de pacientes relativamente pequeño; heterogeneidad en los regímenes de QTN y clasificación de los subtipos moleculares en la serie mediante inmunohistoquímica en lugar de utilizar microarrays, aunque sea una alternativa adecuada.

En conclusión, la RM es un buen método para la valoración de la respuesta al tratamiento con QTN, con una mejor concordancia entre RR y RP a nivel axilar.

Confidencialidad de los datos

Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Fisher ER, Wang J, Bryant J, Fisher B, Mamounas E, Wolmark N. Pathobiology of preoperative chemotherapy: Findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel (NSABP) protocol B-18. *Cancer*. 2002;95:681–95.
- 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. *Am J Roentgenol*. 2005;184:868–77.
- Loo CE, Straver ME, Roedehuis S, Muller SH, Wesseling J, Vrancken Peeters MJ, et al. Magnetic resonance imaging response monitoring of breast cancer during neoadjuvant chemotherapy: Relevance of breast cancer subtype. *J Clin Oncol*. 2011;29:660–6.
- Mann RM, Kuhl CK, Kinkel K, Boetes C. Breast MRI: Guidelines from the European Society of Breast Imaging. *Eur Radiol*. 2008;18:1307–18.
- Woodhams R, Kakita S, Hata H, Iwabuchi K, Kuranami M, Gautam S, et al. Identification of residual breast carcinoma following neoadjuvant chemotherapy: Diffusion-weighted imaging-comparison with contrast enhanced MR imaging and pathologic findings. *Radiology*. 2010;254:357–66.
- Padhani AR, Miles KA. Multiparametric imaging of tumor response to therapy. *Radiology*. 2010;256:348–64.
- Plana MN, Carreira C, Muriel A, Chiva M, Abairra V, Emparanza JI, et al. Magnetic resonance imaging in the preoperative assessment of patients with primary breast cancer: Systematic review of diagnostic accuracy and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2012;22:26–38.
- Camps J, Sentís M, Ricart V, Martínez-Rubio C, Lloret M, Torregrosa A, et al. Utilidad de la resonancia magnética en la evaluación local del cáncer de mama. Impacto en el cambio de actitud terapéutica en una serie prospectiva de 338 pacientes. *Rev Senol Patol Mamar*. 2007;20:53–66.
- Redden MH, Fuhrman GM. Neoadjuvant chemotherapy in the treatment of breast cancer. *Surg Clin North Am*. 2013;93:493–9.
- Untch M, Konecny GE, Paepke S, von Minckwitz G. Current and future role of neoadjuvant therapy for breast cancer. *Breast*. 2014;23, 526–357.
- Dowsett M, Sestak I, Lopez-Knowles E, Sidhu K, Dunbier AK, Cowens JW, et al. Comparison of PAM50 risk of recurrence score with oncotype DX and IHC4 for predicting risk of distant recurrence after endocrine therapy. *J Clin Oncol*. 2013;31:2783–90.
- Von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*. 2012;30:1796–804.
- Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gabhart M, et al. Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol*. 2015;26:1533–46.
- AJCC American Joint Committee on Cancer. Green FL, Page DL, Fleming ID, Edge SB, Compton CC, et al. *Cancer Staging Manual*, 7th ed. Springer-Verlag, New York, 2002.
- Marc van de Vijver M, Bilous W, Hanna M, Hofmann P, Kristel F, Penault-Llorca F, et al. Chromogenic in situ hybridization for the assessment of HER2 status in breast cancer: An international validation ring study. *Breast Cancer Res*. 2007;9:R68.
- Eisenhauer E, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz L, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45:228–47.
- Ogston KN, Miller ID, Payne S, Hutcheon AW, Sarkar TK, Smith I, et al. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: Prognostic significance and survival. *Breast*. 2003;12:320–7.
- Esserman LJ, Berry DA, Cheang MC, Yau C, Perou CM, Carey L, et al. Chemotherapy response and recurrence-free survival in neoadjuvant breast cancer depends on biomarker profiles: Results from the I.SPY 1 TRIAL. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;132:1049–62.
- Meyers MO, Klauber-Demore N, Ollila DW, Amos KD, Moore DT, Drobish AA, et al. Impact of breast cancer molecular subtypes on locoregional recurrence in patients treated with neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2011;18:2851–7.
- Uematsu T, Yuen S, Kasami M. Neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: Correlation between the basal MR imaging findings and responses to therapy. *Eur Radiol*. 2010;20:2315–22.
- Schmitz AM, Loo CE, Wesseling J, Pijnappel RM, Gilhuijs KG. Association between rim enhancement of breast cancer on dynamic contrast-enhanced MRI and patient outcome: impact of subtype. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;148:541–51.
- Jiang L, Zhou Y, Wang Z, Lu X, Chen M, Zhou C. Is there different correlation with prognostic factors between “non-mass” and “mass” type invasive ductal breast cancers? *Eur J Radiol*. 2013;82:1404–9.
- Michoux N, van der Broeck S, Lacoste L, Fella L, Galant C, Berliere M, et al. Texture analysis on MR images helps predicting non-response to NAC in breast cancer. *BMC Cancer*. 2015;15: 574.
- Murata Y, Ogawa Y, Yoshida S, Kubota K, Itoh S, Fukumoto M, et al. Utility of initial MRI for predicting extent of residual disease after neoadjuvant chemotherapy: Analysis of 70 breast cancer patients. *Oncol Rep*. 2004;12:1257–62.
- De los Santos JF, Cantor A, Amos KD, Forero A, Golhan M, Horton JK, et al. Magnetic resonance imaging as a predictor of pathologic response in patients treated with neoadjuvant systemic treatment for operable breast cancer. *Breast Cancer*. 2013;119:1776–83.
- Marinovich ML, Sardanelli F, Ciatto S, Mamounas E, Brennan M, Macaskill P, et al. Early prediction of pathologic response to neoadjuvant therapy in breast cancer: Systematic review of the accuracy of MRI. *Breast*. 2012;21:669–77.
- Martínez de la Haza D, Guma Martínez A, Merino Serra EM, Valdivieso Ortiz A, Petit Montserrat A, Andía Navarro E. Espectro semiológico del carcinoma lobulillar de mama en RM con énfasis en los hallazgos post-neoadyuvancia: correlación radio-patológica. *Seram*. 2014. Poster S-1258.
- Mann RM, Hoogeveen YL, Blickman JG, Boetes C. MRI compared to conventional diagnostic work-up in the detection and evaluation of invasive lobular carcinoma of the breast: A review of existing literature. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;107: 1–14.

29. Baulies Caballero S, Cusidó Gimferrer M, Kanjou Augé N, Tre-serra Casas F, Gonzalez Cao M, Rodriguez García I, et al. Quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama precoz. *Rev Senol Patol Mamar*. 2013;1:1–38.
30. Dominici LS, Negrón Gonzalez VM, Buzdar AU, Lucci A, Mittendorf EA, le-Petross HT. Cytologically proven axillary lymph node metastases are eradicated in patients receiving preoperative chemotherapy with concurrent trastuzumab for HER2-positive breast cancer. *Cancer*. 2010;116:2884–9.
31. Boughey JC, McCall LM, Ballman KV, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG. Tumor biology correlates with rates of breast-conserving surgery and pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: Findings from the ACOSOG Z1071 (Alliance) prospective multicenter clinical trial. *Ann Surg*. 2014;260:608–14.
32. Prat A, Perou CM. Deconstructing the molecular portraits of breast cancer. *Mol Oncol*. 2010;5:5–23.
33. Jiménez-Ballvé A, Serrano-Palacio JA, García-Sáenz JA, Ortega Candil A, Salsidua-Arroyo O, Román-Santamaría JM, et al. Respuesta patológica en la axila tras quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama localmente avanzado con afectación axilar. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2015;34:230–5.
34. McVeigh TP, al-Azawi D, Kearney DE, Malone C, Sweeney KJ, Barry K. Assessing the impact of neoadjuvant chemotherapy on the management of the breast and axilla in breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2014;14:20–5.
35. Caudle AS, Yu TK, Tucker SL, Bedrosian I, Litton JK, Gonzalez-Angulo AM. Local-regional control according to surrogate markers of breast cancer subtype and response to neoadjuvant chemotherapy in breast patients undergoing breast conserving therapy. *Breast Cancer Res*. 2012;14:R83.