

TRABAJO ORIGINAL

Rol de la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) mamaria en el tratamiento neoadyuvante. ¿Cuál es su valor predictivo de respuesta patológica completa?

Trabajo colaborativo institucional.

V. D. Sanchotena¹,
L. D'Angelo², M. F. Costa¹,
D. Ocampo², C. Deluca³,
D. A. Maltagliatti⁴, M. S. Crespo
Erramuspe⁴, M. J. Pigni⁵,
P. C. Arias⁶

RESUMEN

La proporción de conversión de mastectomía inicial a cirugía conservadora fue del 10.76% (7 pacientes). Respecto a otros factores influyentes en la objetivación de la respuesta imagenológica post-neoadyuvancia, el 80% de las pacientes con respuesta imagenológica completa (RIC) presentaron realce de tipo masa en el estudio basal. En lo concerniente a la presencia de componente in situ, sólo 2 pacientes de las 11 que presentaron respuesta imagenológica parcial debido a la presencia de componente in situ, fueron RPC por ser el único hallazgo en la pieza. La influencia de la utilización de quimioterapia sobre la sobreestimación de la respuesta imagenológica por alteración de la vascularización tumoral no puede ser evaluada con exactitud debido a que de las 65 pacientes de la muestra, sólo 1 no recibió tratamiento quimioterápico. Además, de las 10 pacientes con RIC, sólo 2 presentaban lesión residual en estudio anatómo-patológico. En conclusión, la RMN ha demostrado un alto nivel de correlación con el resultado de anatomía patológica pero aún no es suficiente para asegurar la ausencia de enfermedad histológica, por lo que la resección quirúrgica post-neoadyuvancia continúa siendo el estándar de cuidado.

1 Médica cirujana acreditada en mastología. Servicio Patología Mamaria Sanatorio Julio Méndez y Hospital Oncológico M. Curie

2 Médica cirujana acreditada en mastología. Servicio Patología Mamaria Sanatorio Julio Méndez

3 Médica especialista en diagnóstico por imágenes. Acreditada en imagenología e intervencionismo mamario SAM – SAR. Servicio de Resonancia del Sanatorio Julio Méndez

4 Médica ginecóloga y obstetra. Especialista universitaria en mastología. Servicio Patología Mamaria Hospital Oncológico M. Curie

5 Jefa Unidad Patología Mamaria Sanatorio J. Méndez

6 Jefa Servicio Ecografía Sanatorio J. Méndez

6 Coordinadora Grupo de trabajo Patología Mamaria Hospital M. Curie

Correo electrónico: metacrom@hotmail.com>

ABSTRACT

Imaging evaluation represents an essential contribution to assess the response to neoadjuvant systemic treatment, and MRI, in particular, is the method that has shown the greatest sensitivity for its quantification. The objectives proposed in this work were to determine the operational characteristics (sensitivity, specificity, negative predictive value, positive predictive value) of post-neoadjuvant MRI (pn MRI). And to analyze the histological/molecular and imaging factors that may influence the objectification and quantification of the response to systemic treatment obtained. A retrospective observational and analytical study was conducted between Hospital Oncológico Marie Curie y al Sanatorio Dr. Julio Méndez in the period from January 2019 to December 2020. As a result, it was determined that the sensitivity (S) of MRI for the detection of residual tumor lesion was 93% with a PPV of 76%. The specificity (S) was 35% (NPV = 70%). The false-positive response (FP) rate was 65%. The false negative response (FN) rate was 7%.

The conversion rate from initial mastectomy to conservative surgery was 10.76% (7 patients). Regarding other factors influencing the objectification of the post-neoadjuvant imaging response, 80% of the patients with complete imaging response (CIR) presented mass-like enhancement at baseline. Regarding the presence of in situ component, only 2 patients of the 11 who presented partial imaging response due to the presence of in situ component, were RPC because it was the only finding in the specimen. The influence of the use of chemotherapy on the overestimation of the imaging response due to alteration of tumor vascularization cannot be accurately assessed because of the 65 patients in the sample, only 1 did not receive chemotherapy treatment. Furthermore, of the 10 patients with RIC, only 2 had residual lesion in anatomic-pathologic study. In conclusion, MRI has demonstrated a high level of correlation with the anatomic pathology result but is still not sufficient to ensure the absence of histologic disease, so post-neoadjuvant surgical resection remains the standard of care.

INTRODUCCIÓN

El tratamiento neoadyuvante ha sido utilizado tradicionalmente como terapéutica inicial en casos de cáncer de mama localmente avanzados o no pasibles de cirugía. Con la evolución de los tratamientos farmacológicos y el mayor conocimiento molecular y genómico de la enfermedad, el tratamiento sistémico primario se ha convertido en una opción (y hasta en un standard de cuidado según

el subtipo molecular) también para pacientes con enfermedad operable de inicio.¹⁻³ La neoadyuvancia es una herramienta multifacética que posibilita desde evaluar la respuesta in vivo de ciertos tipos tumorales frente al tratamiento (estableciendo un perfil clínico pronóstico específico) hasta favorecer la realización de procedimientos quirúrgicos conservadores u oncoplasticos en lesiones mamarias inicialmente inoperables o que determinaban la necesidad de un tratamiento quirúrgico agresivo (mastectomía) en su inicio. Esto ha mejorado no solo los resultados cosméticos, sino también la calidad de vida de las pacientes, sin perjuicio del control oncológico a largo plazo.⁴⁻⁶

El grado de respuesta al tratamiento sistémico primario es cuantificado clínicamente, a través de métodos imagenológicos, así como también en la pieza quirúrgica por el ulterior estudio anatómo-patológico.^{7,8} De los métodos imagenológicos actuales la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) es aquel que ha demostrado presentar mayor sensibilidad y especificidad para la evaluación de lesión tumoral. Es un estudio que, no sólo identifica el patrón morfológico tumoral y su extensión anatómica (local y regional), sino que, mediante la utilización de contraste endovenoso, permite brindar información biológica y funcional reflejando así la respuesta obtenida a la neoadyuvancia (con muy buena concordancia con el estudio anatómo-patológico final [AP]).

De hecho, en base a su sensibilidad y valor predictivo positivo, dicha correlación puede llegar a ser tan elevada que ciertos grupos de trabajo proponen la selección de los pacientes en función de la respuesta imagenológica post-neoadyuvancia obtenida, para así, certificando la respuesta completa por procedimientos percutáneos, evitar el procedimiento quirúrgico posterior.⁹⁻¹¹

Esta correlación entre la respuesta imagenológica y la respuesta anatómo-patológica al tratamiento sistémico primario puede verse afectada por distintos factores. Generalmente éstos están relacionados con procesos proliferativos asociados al proceso invasor o procesos secundarios a los efectos de las drogas quimioterápicas sobre las células tumorales y su microambiente local. Así, pueden generarse objetivaciones en más de la carga de enfermedad residual (falsos positivos de la RMN o FP) o en menos (falsos negativos de la RMN o FN), cuya interpretación por parte del equipo multidisciplinario es crucial para el correcto y definitivo tratamiento del paciente.

OBJETIVO

Objetivo primario

Evaluar la concordancia entre la imagen de RMN post-neoadyuvancia y el resultado final en el estudio anatómico-patológico. Se determinaron las características operativas (sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo, valor predictivo positivo) de la resonancia magnética nuclear mamaria post-neoadyuvancia (RMN pn) para determinar la respuesta patológica alcanzada post tratamiento sistémico. Mediante este análisis se intentó determinar el nivel de seguridad para la toma de la decisión quirúrgica en base a la extensión imagenológica del proceso residual.

Objetivo secundario

Analizar distintos factores histológicos / moleculares e imagenológicos que pueden estar implicados en la objetivación y cuantificación por parte de la RMN pn de la respuesta obtenida al tratamiento sistémico (Tasa de FN - FP).

MATERIALES Y MÉTODO

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo observacional y analítico que incluyó 65 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama con indicación de neoadyuvancia y con posterior tratamiento quirúrgico pertenecientes al Hospital Oncológico Marie Curie y Sanatorio Julio Méndez, en el período comprendido entre enero de 2019 y diciembre de 2020.

La indicación de tratamiento neoadyuvante estuvo basada en la estadiificación clínica, el subtipo inmunohistoquímico y/o la planificación de cirugía conservadora en la mama.

Las variables analizadas en cada historia clínica, y correlacionadas, fueron:

- edad
- status menopáusico
- tipo histológico y subtipo inmunohistoquímico
- mamografía, ecografía y RMN pre y post-neoadyuvancia
- morfología lesional en el estudio por RMN pre y post-neoadyuvancia, los diferentes tipos de realces (realce tipo masa, no masa o ambos tipos de realces), multifocalidad (más de una lesión en el mismo cuadrante) y multicentricidad (más de una lesión en diferentes cuadrantes)

- presencia de componente in situ (CDIS)
- esquema quimioterápico empleado
- grado de respuesta anatomo-patológica (AP) en la pieza quirúrgica final

- Evaluación clínica e imagenológica:

Se analizó y determinó la concordancia entre la extensión lesional RMN pn y la obtenida por el análisis anatomo-patológico (pTNM – gold standard), estableciéndose el valor predictivo de la respuesta final del estudio imagenológico. Asimismo, se evaluó la presencia en la población estudiada de factores influyentes sobre la presencia de falsos negativos y positivos de respuesta imagenológica post-neoadyuvancia.

Se excluyeron del estudio a aquellas pacientes con cáncer de mama metastásico o con diagnóstico de carcinoma inflamatorio, así como también, a las pacientes con recidivas tumorales o tratamientos oncológicos previos.

La estadificación clínica inicial (cTNM) así como la AP final (pTNM) se realizó en base al sistema TNM 8° Edición (American Joint Commission on Cancer).¹²

El diagnóstico por RMN fue realizado con resonador con bobina específica de 1.5 Tesla. Se realizó RNM con contraste de ambas mamas con secuencias ponderadas en T1, T2 y STIR con análisis detallados en los planos axial y sagital, scan dinámico previo y posterior a la inyección de contraste endovenoso, técnicas de sustracción y reconstrucción multiplanar previas al inicio de la neoadyuvancia y posterior a la finalización de la misma, según recomendaciones y criterios actuales.

Se utilizó la clasificación del Colegio Americano de Radiología (Imaging Reporting and Data System (BI-RADS®) para los hallazgos imagenológicos (5ª Edición).^{13,14}

- Diagnóstico histológico:

El diagnóstico se estableció en todos los casos a través de punción histológica con aguja de 14 Gauge y bajo guía ecográfica. En aquellos casos en los que se presentaron lesiones extensas, de tipo no masa o asociadas a microcalcificaciones segmentarias, se pudo establecer la correspondiente correlación mamográfica, de resonancia y ecográfica para llevar a cabo el diagnóstico histológico. El procesamiento de las muestras obtenidas, así como la consignación e informe del diagnóstico AP y de la inmunohistoquímica se realizaron siguiendo los lineamientos del Manual Operativo de Anatomía Patológica (INC

- Ministerio de Salud) y de las guías internacionales ASCO - CAP 2020 y clasificación de IARC - WHO (World Health Organization).¹⁵⁻¹⁷

Los subtipos inmunohistoquímicos fueron estratificados de acuerdo a la combinación de factores pronósticos y predictivos en:

- Luminal A: RE mayor al 1% de inmunoreactividad nuclear - RP mayor al 1% de inmunoreactividad nuclear - Her 2 negativo * - Ki 67 menor a 14%

- Luminal B: RE mayor al 1% de inmunoreactividad nuclear - RP mayor al 1 % de inmunoreactividad nuclear o negativo - Her 2 negativo - Ki 67 mayor o menor a 14%

- Her enriquecido: RE negativo - RP negativo - Her 2 positivo - Ki 67 generalmente mayor de 14%

- Luminal Her: RE mayor al 1% de inmunoreactividad nuclear - RP mayor al 1 % de inmunoreactividad nuclear o negativo - Her 2 positivo - Ki 67 puede ser menor o mayor a 14%

- Triple negativo: RE negativo - RP negativo - Her 2 negativo - Ki 67 generalmente mayor al 14%

*La positividad del Her 2 se basa en su detección con anticuerpos monoclonales dirigidos contra esta proteína de membrana y asociados a un cromógeno. La tinción completa o intensa o mayor al 10% de las células tumorales = IHC 3 + (positivo). La no tinción o la tinción incompleta y débil y menor al 10% de las células tumorales se interpreta como IHC 0 (negativo). Los parámetros intermedios: tinción de membrana incompleta o débil a moderada pero mayor al 10% de las células tumorales o la tinción completa e intensa pero menor al 10% de las células tumorales es considerada como IHC 2 + o equívoco, requiriendo confirmación intranuclear de sobreexpresión génica mediante técnicas de hibridización con fluoresceína o con técnicas cromatogénicas o argénticas. En caso de que la tinción de membrana se realice en forma apenas perceptible y muy débil en más del 10% de las células tumorales se considera IHC 1 + o negativo.

En este trabajo no se utilizó la estratificación en Her low o RE low para definir pautas de tratamiento, motivo por el cual no es detallada dicha disquisición en los casos analizados.

• Evaluación pre y postoperatoria:

La medición de la respuesta tumoral se realizó siguiendo el criterio de evaluación para tumores sólidos (R.E.C.I.S.T).¹⁸

Se consignó el tipo de cirugía realizada. Y en la evaluación anató-

mo-patológica se categorizó de acuerdo a estándares de RCB (Residual Cancer Burden).¹⁶

Se establecen las siguientes definiciones para la correcta interpretación del trabajo realizado y sus conclusiones:

- **RMN post - neoadyuvancia negativa:** respuesta imagenológica completa.

- **Verdadero positivo (VP):** es la probabilidad de tener la enfermedad por un hallazgo positivo en la RMN post - neoadyuvancia.

- **RMN post - neoadyuvancia positiva:** respuesta imagenológica parcial o no respuesta o progresión.

- **Verdadero negativo (VN):** es la probabilidad de no tener enfermedad dado que la RMN post - neoadyuvancia no registra imágenes sugerentes de lesión residual.

- **Falso positivo (FP):** cuando existe falta de respuesta completa imagenológica pero en el estudio AP se obtiene respuesta patológica completa (RPC).

- **Falso negativo (FN):** cuando la respuesta completa evidenciada en la RMN post - neoadyuvancia no concuerda con el estudio AP (presencia de tumor invasor residual).

- **RPC:** es la ausencia de enfermedad invasora en el espécimen quirúrgico posterior al tratamiento sistémico (mama y axila). No se incluye como enfermedad residual a la presencia de componente in situ.

• Análisis estadístico:

Se analizó el rendimiento diagnóstico de la RMN pn frente al informe de AP, calculándose la sensibilidad, especificidad y valores predictivos. (Tabla 2) Seguidamente se construyeron tablas de contingencia para el cruce con las variables con capacidad potencial de modificar los resultados. Todos los procedimientos se realizaron con el programa SPSS versión 26 (IBM Inc., Chicago, USA).

RESULTADO

• Características de pacientes

Se destaca que desde marzo de 2020 fue declarada la pandemia por SARS – Cov 2, lo que ocasionó restricciones en el sistema de salud y redujo drásticamente el número de consultas, así como también generó alteraciones en los esquemas terapéuticos habituales.

Se analizaron en forma completa 65 pacientes. La edad promedio fue de 52.7 años (rango de edad entre 22 y 83 años). Cincuenta y nueve pacientes tenían 40 años o más al momento del diagnóstico, mientras que 6 pacientes eran menores de 40 años. Respecto al status menopáusico el 58.46% (38 pacientes) de las pacientes eran postmenopáusicas al momento del diagnóstico.

En relación al subtipo histológico, 59 pacientes (90.76%) presentaron carcinomas invasores tipo NOS. Y seis presentaron otros subtipos (1 invasor con diferenciación apócrina, 1 ductolobulillar, 1 medular, 2 lobulillares infiltrantes y uno mucinoso invasor). El subtipo inmunohistoquímico predominante fue el Luminal B (44,7% en postmenopáusicas y 44% en premenopáusicas).

Analizando la distribución de pacientes de acuerdo a la inmunohistoquímica tumoral y la edad, en el grupo etario de pacientes de 40 años o menores no se encontró ningún tumor Luminal A. De estas 6 pacientes, 3 pertenecieron al subtipo Luminal B, 2 al subtipo triple negativo y 1 al Her 2 enriquecido. En las pacientes de 40 años o más, 59 en total, el subtipo predominante también fue el Luminal B (27 pacientes), seguido por aquellas lesiones triple negativo (11 pacientes), luego las pertenecientes al subtipo Luminal A (9 pacientes), Luminal Her 2 positivo (8 pacientes) y Her 2 enriquecido (4 pacientes).

• Esquema de quimioterapia realizado

El esquema de quimioterapia mayormente utilizado se basó en las antracilinas, con o sin el agregado de taxanos. Una sola paciente, con diagnóstico de carcinoma subtipo Luminal A, realizó neoadyuvancia con letrozol durante 6 meses (hasta máxima respuesta) debido al tamaño tumoral y al status performance desfavorable.

Las pacientes que sobreexpresaron la proteína Her 2 fueron 14 (5 de ellas con subtipo Her enriquecido). De ellas, 10 pacientes fueron sometidas a tratamiento sistémico anti-Her de tipo doble bloqueo en su esquema neoadyuvante, mientras que las 4 restantes recibieron Trastuzumab como único tratamiento.

- Características del estudio por RMN:

En relación al tipo de realce en la **RMN pre-neoadyuvancia**, 53 pacientes (81.53%) presentaron un realce de tipo masa, mientras que en 5 pacientes (7.69%) se observaron realces de tipo no masa y en 7 (10.76%) ambos patrones de realce.

En 41 pacientes (63%) la lesión previa al inicio de la neoadyuvancia fue una lesión única. El resto de las pacientes presentaban lesiones multifocales o multicéntricas.

Con respecto a la RMN post-neoadyuvancia, 10 pacientes presentaron respuesta imagenológica completa (RIC). De quienes no tuvieron esta respuesta, el 59.92% presentó un realce de tipo masa en la RMN pn.

De las 10 pacientes que presentaron RIC, el 80% presentaba realce de tipo masa en la resonancia pre-neoadyuvancia (8 pacientes). De aquellas con RIC, 7 pacientes (70%) presentaron también una respuesta patológica completa (**RPC**). Los subtipos tumorales dominantes en el grupo de pacientes con RPC fueron el Luminal B (3 pacientes – 42.85%), aquellos con sobreexpresión de Her 2 (2 Her enriquecido – 28.57% y 1 paciente Luminal Her positivo – 14.2%) y una paciente presentó inmunofenotipo triple negativo (14.2%).

Aunque sólo 7 pacientes presentaron ambas respuestas (imagenológica y patológica completa) (VN), el grupo de pacientes con respuesta patológica completa fue mayor (registrándose en 20 pacientes). Paradójicamente, en este grupo, 13 pacientes (65%) presentaban lesión residual en la resonancia post-neoadyuvancia (RMN pn) (**FP de la RMN**).

La mayoría de las pacientes con FP en la RMN pn expresaban realces de tipo no masa (10 pacientes). En este grupo de pacientes, sólo dos presentaron como único hallazgo residual la presencia de CDIS en la AP de la cirugía (**RPC**) (Tabla 1).

Dentro del grupo de pacientes con **RPC** (20 pacientes), diez pacientes presentaron un realce de tipo masa en la RMN pn, dos pacientes realces de tipo no masa y una paciente presentó ambos realces. Las restantes **7 pacientes presentaron RIC y RPC correlacionable**.

Con respecto a los FP de la RMN, diez pacientes presentaban una única lesión en la RMN pn, mientras que tres pacientes presentaban lesiones con patrón multifocal.

Se pudo establecer la correlación entre la imagen de resonancia realizada antes del inicio de la neoadyuvancia y la respectiva imagen post-neoadyuvancia, así como también, con la anatomía patológica

final respectiva. Como se puede observar, la mayoría de las lesiones (81%) corresponden a realces de tipo masa inicialmente, que luego, en su mayor parte, se mantuvieron como tales. También hubo una proporción similar de RIC y de RPC en cada uno de los tres grupos, según fueran realces de tipo masa, realces de tipo no masa o realces de tipo mixto (18, 20 y 14 %, respectivamente) (Tabla 1 y gráficos 1, 2 y 3).

Tabla 1. Correlación de imágenes pre y post-neoadyuvancia con resultado de anatomía patológica final.

RMN PRENEOADYUVANCIA	RMN POSTNEOADYUVANCIA	ANATOMÍA PATOLÓGICA FINAL
REALCE MASA = 53	REALCE MASA = 36	RPC = 10 (sin IS asociado) T residual = 26 (7 de ellos con IS asociado)
	REALCE NO MASA = 4	T residual = 4 (2 de ellos con IS asociado y 2 sin IS asociado)
	AMBOS TIPOS DE REALCES = 5	RPC = 1 (con IS asociado) T residual = 4 (con IS asociado)
	RESPUESTA IMAGENOLÓGICA COMPLETA = 8	RPC = 6 (sin IS asociado) T residual = 2 (1 con IS asociado y 1 sin IS asociado)
REALCE NO MASA = 5	REALCE NO MASA = 4	RPC = 1 (sin IS asociado) T residual = 3 (1 con IS asociado y 2 sin IS asociado)
	RESPUESTA IMAGENOLÓGICA COMPLETA = 1	T residual = 1 (con IS asociado)
AMBOS TIPOS DE REALCES = 7	AMBOS TIPOS DE REALCES = 2	T residual = 2 (1 con IS asociado y 1 sin IS asociado)
	REALCE MASA = 1	T residual = 1 (con IS asociado)
	REALCE NO MASA = 3	RPC = 1 (con IS asociado) T residual = 2 (1 con IS asociado y 1 sin IS asociado)
	RESPUESTA IMAGENOLÓGICA COMPLETA = 1	RPC = 1 (sin IS asociado)

Gráfico 1. Respuesta imagenológica postneoadyuvancia del realce tipo masa preneoadyuvancia. Eje de ordenadas: respuesta imegenológica postneoadyuvancia. Eje de las abscisas: valores absolutos

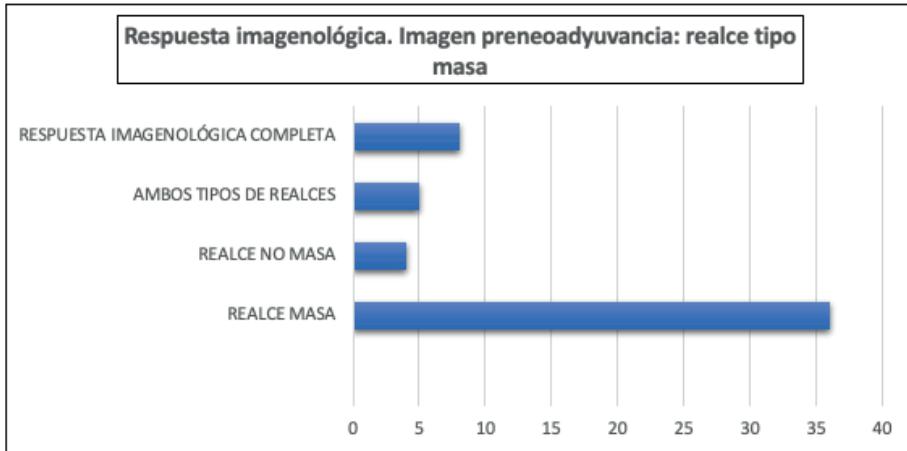


Gráfico 2. Respuesta imagenológica postneoadyuvancia del realce tipo no masa preneoadyuvancia. Eje de ordenadas: respuesta imegenológica postneoadyuvancia. Eje de las abscisas: valores absolutos

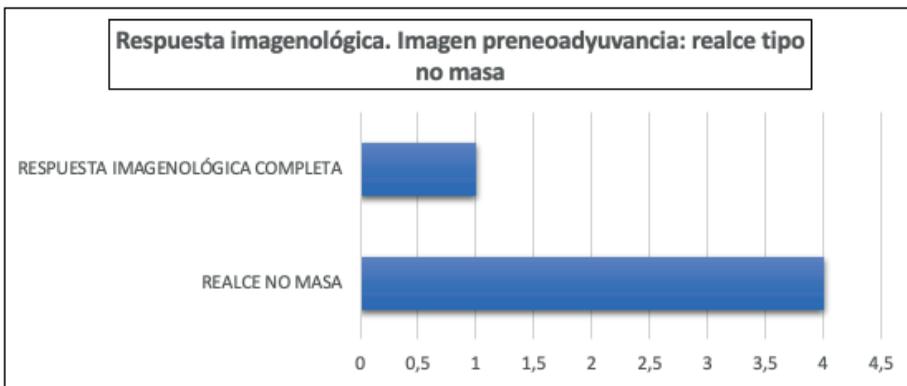


Gráfico 3. Respuesta imagenológica postneoadyuvancia de la combinación de ambos tipos de realce preneoadyuvancia. Eje de ordenadas: respuesta imegenológica postneoadyuvancia. Eje de las abscisas: valores absolutos

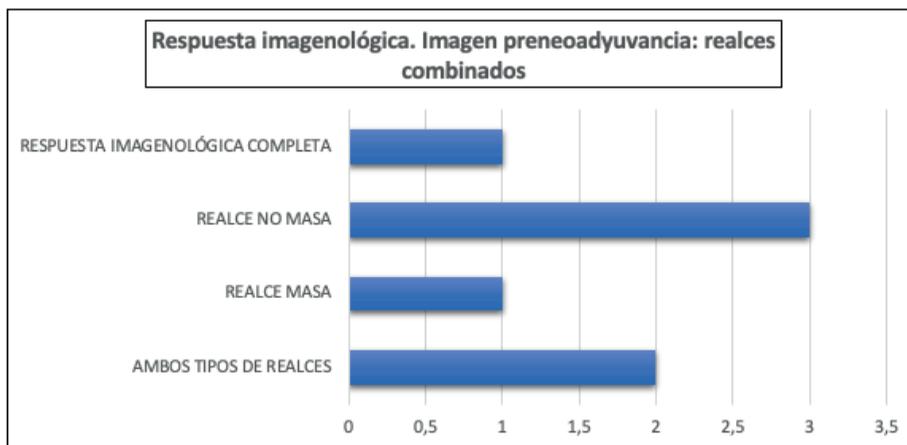


Tabla 2. Características operativas de la RMN en neoadyuvancia

	ENFERMEDAD RESIDUAL	RPC	
RMN CON LESIÓN RESIDUAL	42	13	13
RMN SIN LESIÓN RESIDUAL	3	7	7
	SENSIBILIDAD = 0.93	ESPECIFICIDAD = 0.35	ESPECIFICIDAD = 0.35

Correlación entre resultado de RMN postneoadyuvancia y resultado de AP final. Características intrínsecas de la detección de RMN (Sensibilidad – Especificidad) y la aplicabilidad a la población estudiada (VPN – VPP). Tasa de FN (1 – S). Tasa de FP (1 – E).

Los valores de cribaje de la RMN post-neoadyuvancia fueron (Tabla 2):

- * Sensibilidad (**S**): 93%
- * **VPP**: 76%
- * Especificidad (**E**): 35%
- * **VPN**: 70%
- * La tasa de falsos positivos de respuesta (**FP**) fue de 65%
- * La tasa de falsos negativos de respuesta (**FN**) fue de 7%

Tabla 3. Respuesta imagenológica según cada subtipo tumoral por IHQ.

IHQ TUMORAL PRENEOADYUVANCIA	N	TUMOR RESIDUAL POR RMN	%
LUMINAL A	9	8	88
LUMINAL B	29	22	75.8
TRIPLE NEGATIVO	13	12	92.3
HER ENRIQUECIDO	5	5	100
LUMINAL HER	9	8	88
TOTAL	65	55	

Tumor residual por RMN postneoadyuvancia en relación al subtipo IHQ preneoadyuvancia.

Se correlacionaron los datos sobre el subtipo inmunohistoquímico pre-neoadyuvancia con la respuesta imagenológica por RMN pn (Tabla 3 – Gráfico 4).

A pesar de que no fue motivo de nuestro análisis el tipo de cirugía realizada en función de la respuesta obtenida a la neoadyuvancia, se detallan a continuación los distintos procedimientos:

- 8 pacientes (12.3%) presentaron de inicio lesiones multicéntricas, condicionando a priori la realización de mastectomía. De ellas, 2 pacientes fueron convertidas a cirugía conservadora (simultánea en dos sitios distantes) luego de la neoadyuvancia debido a la excelente respuesta clínica e imagenológica obtenida. Las restantes fueron sometidas a mastectomía (4 con conservación de areola y pezón y reconstrucción inmediata con implantes y 2 pacientes con procedi-

Gráfico 4. Tumor residual imagenológico (RMN) según cada subtipo IHQ (valores absolutos). Eje de ordenadas: Subtipos IHQ. Eje de abscisas: valores absolutos. Fila azul: total de cada subtipo IHQ. Fila naranja: total de tumores residuales en cada uno de los subtipos IHQ

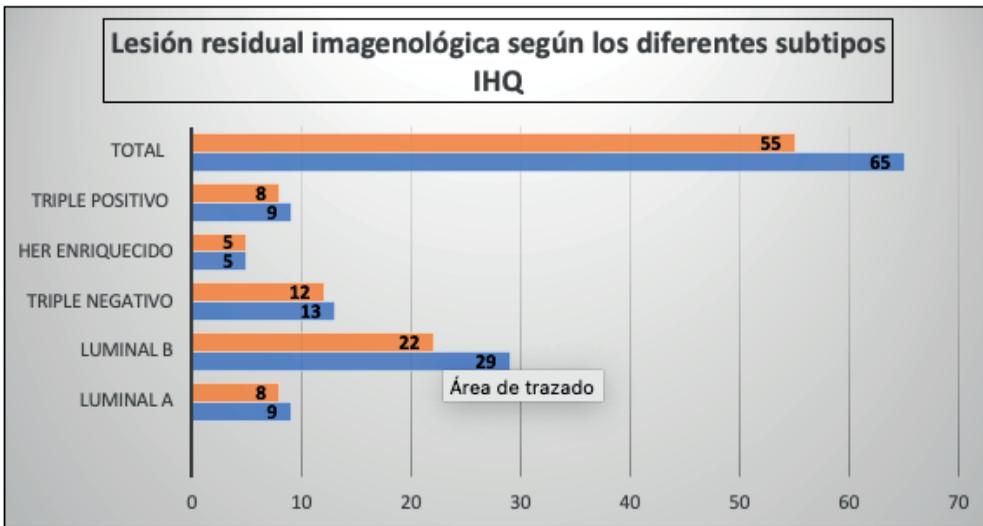
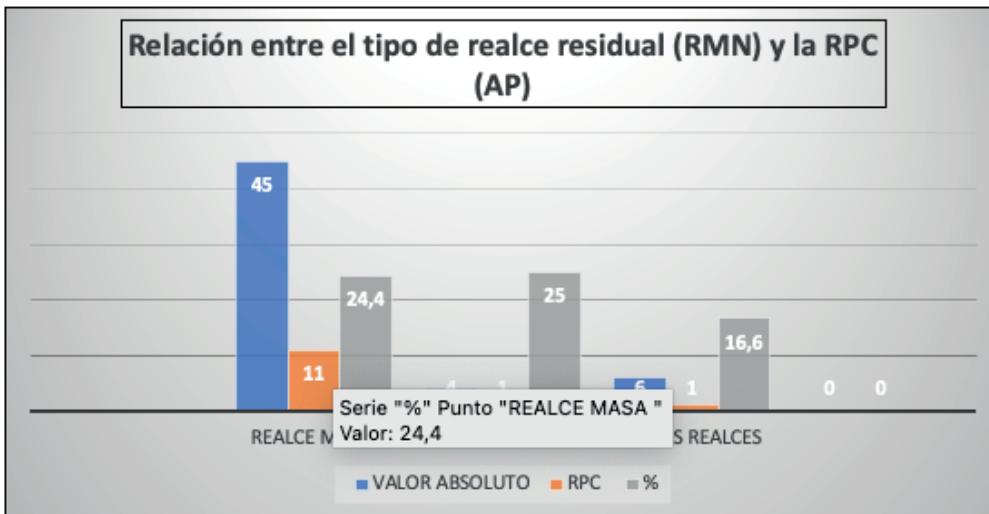


Gráfico 4 (II). Respuesta imagenológica (RMN) según cada subtipo IHQ (porcentaje). Eje de ordenadas: porcentaje. Eje de abscisas: subtipo IHQ. Columna azul: respuesta imagenológica completa



miento de Madden por compromiso extenso que involucraba el complejo areola pezón).

- 41 pacientes (63.07%) presentaron de inicio lesiones únicas. De éstas, 22 pacientes (53.65%) recibieron como tratamiento quirúrgico final mastectomías (ya sea con conservación de piel = 7 pacientes (31.81%) o con conservación de areola y pezón = 3 (13.63%) o procedimiento de Madden = 12 pacientes (54.54%). El motivo de dicha conducta radical se debió en 7 casos a realces no masa en la RMN de

fin de tratamiento con dificultad en lo relativo a la seguridad oncológica de conservación; en otras 7 pacientes a una inadecuada relación entre el tamaño tumoral final y el volumen mamario; en 6 pacientes a solicitud por parte de las mismas de procedimiento radical y en 2 pacientes a progresión del cuadro inicial durante el tratamiento neoadyuvante.

- 16 pacientes (24.61%) presentaron inicialmente lesiones multifocales, pudiendo finalmente realizarse cirugía conservadora en 10 de ellas (62.5%), mientras que en 6 pacientes (37.5%) se debió realizar procedimiento de mastectomía (con conservación de piel en 1 caso y operación de Madden en 5 casos) debido a solicitud por parte de las pacientes (en 3 casos), BRCA mutado en 2 casos e insuficiente respuesta al tratamiento sistémico en 1 caso.

Finalmente, la cantidad de procedimientos convertidos a cirugía conservadora (mastectomía como conducta inicial) fue del 10.76% (7 pacientes).

DISCUSIÓN

La terapéutica neoadyuvante es una herramienta que permite el monitoreo de la respuesta (in situ e in vivo) del cáncer de mama durante el tratamiento (con la consecuente traslación de la magnitud del resultado obtenido al pronóstico a mediano y largo plazo de la enfermedad tratada).² Además, permite la correcta planificación del tratamiento quirúrgico, no sólo desde la táctica quirúrgica en sí (cirugía conservadora o no) en función del tipo de respuesta (concéntrica o fragmentada), sino también desde la importancia de lograr márgenes suficientes para evitar segundas cirugías.

Quedó demostrado en los trabajos pivotaes de neoadyuvancia que la aplicación de la terapia sistémica primaria en el cáncer de mama temprano no modifica el índice de recurrencias locales, ni el intervalo libre de enfermedad (DFS) ni la supervivencia global (SVG) comparativamente con el tratamiento adyuvante.^{1,5,6}

En los últimos años ha tomado trascendencia el rol del tratamiento neoadyuvante como elemento de selección de pacientes, que por presentar factores pronósticos de alto riesgo, son candidatas a una adyuvancia de consolidación posterior al tratamiento sistémico pri-

mario y cirugía, como bien lo demostraron los trabajos de Miguel Martin, de Gunter von Minckwitz y de Priva Rastogi.^{3,7,8}

Importancia de la respuesta patológica completa (RPC)

La respuesta patológica completa es considerada subrogante de la SVLE y de SVG, especialmente en aquellas pacientes con determinados subtipos tumorales como lo son el TN y Her 2 positivo.⁷ Cada uno de los diferentes subtipos de cáncer de mama, de acuerdo a sus características genóticas y replicativas, así como de la reacción inflamatoria e inmunológica que desencadena, presenta una quimiosensibilidad específica.¹⁹ Cada subtipo posee un determinado patrón imagenológico de respuesta con el que se corresponde. La reducción del tamaño tumoral es más marcada en aquellos tumores que presentan mayores tasas de replicación y mayor componente inmunológico asociado, que paradójicamente son los que presentan peor pronóstico a corto y a mediano plazo como los subtipos TN y Her 2 positivos. Aunque, cabe aclarar, que a partir de la introducción de las terapias target en este último grupo, su evolución y pronóstico han cambiado radicalmente.^{9,20,21}

El nivel de respuesta a la neoadyuvancia es cuantificado por distintos métodos y se pueden utilizar diferentes criterios. Involucra el examen físico, las imágenes (mamografía, ecografía y RMN) y también la evaluación anatómo-patológica de la pieza quirúrgica.¹²⁻¹⁵

Un conocido estudio prospectivo determinó que la precisión para determinar el nivel de enfermedad residual era del 19%, 26%, 35% y 71% para el examen físico, la mamografía, la ecografía y la RM, respectivamente, con una diferencia estadísticamente significativa a favor de ésta última. No pudieron demostrar una relación lineal o proporcional entre la enfermedad residual en el espécimen quirúrgico y las imágenes de la RMN pn.²² De acuerdo a otras publicaciones²³ la valoración clínica de la enfermedad residual a menudo es imprecisa ya que en el 45% de las respuestas clínicas completas hay tumor macroscópico en la anatomía patológica y que en el 60% de las respuestas clínicas parciales no hay tumor residual en la evaluación histológica. Algo similar se ve reflejado en el trabajo de Feldman y Hortobagyi²⁴, (aunque probablemente, por su fecha de realización, los métodos diagnósticos por ellos analizados carecían de la sensibilidad y especificidad de las que se dispone en la actualidad). En nuestro trabajo la tasa de FN y de FP son del 7% y 65%, respectivamente.

Dentro de los métodos imagenológicos disponibles la Resonancia Magnética Nuclear es aquel que presenta mayor sensibilidad ya que identifica el patrón morfológico tumoral, su extensión anatómica (local y regional) y brinda un enfoque biológico y funcional del proceso pudiendo establecer una muy buena correlación entre la respuesta obtenida a la neoadyuvancia con el estudio anatomopatológico final.^{25,26}

Si a través de un análisis profundo se pudiera establecer un nivel de confianza suficiente, se podría adecuar el tratamiento quirúrgico a la imagen post-neoadyuvancia seleccionando a aquellas pacientes que con seguridad podrían beneficiarse con un procedimiento de cirugía de mayor conservación.^{9,27} En el meta-análisis de Mieog²⁸ se describen tasas de conservación globales del 65%, con un 25% de conversión a cirugía conservadora. En el del EBCTCG también se vieron cifras de conservación post-neoadyuvancia similares (65% en el grupo de neoadyuvancia versus 49% en el de adyuvancia), aunque cabe destacar que de su análisis se desprende que la tasa de fallas locales (recurrencias) es mayor en el grupo de conservación (aun comparativamente con los procedimientos de mastectomía no seguidos de radioterapia adyuvante).²⁹ Si bien este punto no fue motivo de nuestro análisis, la tasa de conversión de mastectomía a cirugía conservadora fue del 10.76% (7 pacientes). Pero debe tenerse en cuenta el reducido tamaño muestral de nuestra serie.

Interpretación de la RPC luego del tratamiento neoadyuvante:

Algunos grupos de trabajo la definen como la ausencia de enfermedad tanto en la mama como en la axila, mientras que otros tienen en cuenta solamente el comportamiento de la enfermedad a nivel glandular. Asimismo, hay disparidad en cuanto a la inclusión del carcinoma ductal in situ (CDIS) dentro de la concepción de RPC, lo cual puede influenciar las tasas de FP y FN de la RMN pn.³⁰ La definición mayoritariamente aceptada y la tenida en cuenta en el presente trabajo, define la RPC como la ausencia de carcinoma invasor tanto en la mama como en la axila (ypT0), pudiendo existir componente ductal in situ residual (ypTis). De hecho, no se demostró diferencia en supervivencia global y libre de enfermedad entre pacientes con ypT0 ypN0 y ypTis ypN0.³¹⁻³³

Correlación entre la imagen de RMN y el resultado de Anatomía Patológica. Factores limitantes.

La mayoría de los autores consultados encuentran una excelente correlación entre el análisis histológico de la pieza quirúrgica y la

imagen de RMN pn en lo que respecta a la evaluación del tamaño tumoral. Reportan cifras superiores a los métodos imagenológicos habituales, con coeficientes de correlación que van entre el 0.75 y el 0.89.³⁷⁻³⁹

Existen factores que pueden interferir en esta correspondencia. Aunque la resonancia ha demostrado tener una alta sensibilidad para evaluar la extensión tumoral residual al tratamiento sistémico primario, puede sobre o subestimar el tamaño lesional de fin de tratamiento.³⁴⁻³⁶ Uno de ellos es la **presencia de CDIS** asociado al componente invasor en la imagen de RMN pn. Este componente por lo general determina la presencia de realce de tipo no masa (NME) y generalmente segmentario, que puede llevar a la realización, muchas veces innecesaria, de una cirugía en más con el fin de obtener márgenes libres de enfermedad.^{31,32,35,40,41} Es por ello, como se detalla más adelante, que la evaluación del ADC (coeficiente de difusión aparente) es muy importante. También es cierto que a partir de la publicación de Mazouni y colaboradores se estableció que la SVG y SVLE no se modifican en las pacientes con CDIS residual en el contexto de un carcinoma invasor de inicio. Por lo tanto, este tipo de hallazgos, cotejados con el resultado no invasor en la pieza final, son interpretados como FP de enfermedad residual en la RMN pn.³³ En el presente trabajo, 11 pacientes presentaron respuesta imagenológica parcial por RMN, con el hallazgo en la pieza quirúrgica final de CDIS residual. De ellas, 2 solamente presentaron el componente in situ como único hallazgo residual (considerándose RPC).

También se describen como factores intervinientes en las tasas de FP de enfermedad residual en la RMN pn la **presencia de lesiones proliferativas de alto riesgo** como como por ejemplo las lesiones lobulillares in situ.

Las **características imagenológicas** del tumor también pueden generar discordancia radio-patológica postneoadyuvancia. Las lesiones tipo no masa (NME) son más difíciles de evaluar que aquellas lesiones tipo masa (ME) en la RMN pn, pudiendo ser sobrestimado su tamaño en este último estudio. Los tiempos de realce precoz y tardío se relacionan generalmente con restos tumorales macroscópicos. Los realces de tipo NME, la fragmentación de la lesión o los realces tardíos puntiformes se pueden correlacionar con restos tumorales infiltrantes macroscópicos, menores a 3 mm o también microscópicos de CDIS, respectivamente. La ausencia total de realce tardío se suele correlacionar con RPC. Al respecto, el realce tardío en RMN pn

es un fenómeno que se observa en una alta proporción de pacientes no respondedoras. Pero también hay que recordar los cambios vasculares tumorales que pueden también generar esta demora en el realce sin significar enfermedad residual. Por eso es conveniente medir el ADC que permite reducir la tasa de FN. Su mayor valor se correlaciona con RPC. En el trabajo de Santamaría el punto de corte para ADC se fijó en 1.7, aunque según otros autores este valor ronda el valor de 1.3.⁴²

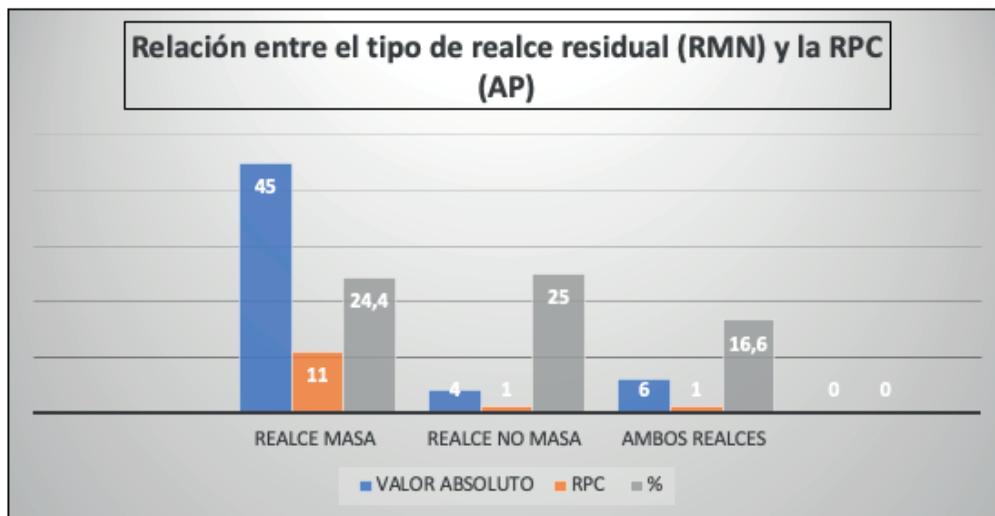
En varias publicaciones se reporta una menor correlación entre la imagen de resonancia y el estudio de anatomía patológica en aquellas lesiones no focales comparado con las focales. Esto podría deberse a la dificultad del estudio para distinguir entre tumor y tejido mamario normal.⁴¹ En el trabajo de Negrão y colaboradores se realizó un exhaustivo análisis de diferentes variables (edad, número de lesiones descritas, tamaño lesional, adenopatías, grado histológico, grado nuclear, receptores hormonales, subtipo molecular), llegando a la conclusión de que la presencia de NME en la RMN inicial es el único factor de discordancia con el que se estableció una relación estadísticamente significativa. Ellos sostienen que cuando se presentan lesiones de tipo masa pretratamiento hay una concordancia de casi el 90% entre la imagen final y respuesta patológica obtenida. De todas maneras, en su estudio, no se evaluaron específicamente los diferentes patrones de reducción tumoral.⁴³

En nuestra serie de las 10 pacientes que presentaron respuesta clínica e imagenológica completa, 8 presentaban realces de tipo masa en la resonancia pre-neoadyuvancia y una única lesión, una tenía tanto realce masa como no masa y otra realce no masa. La concordancia con RPC fue del 70% (7 de estas 10 pacientes presentaron RPC).

Al respecto, el trabajo de Mysler⁴⁴ en su análisis crítico realizado a otras publicaciones, establecen que la tasa de subestimación de respuesta de la RMN pn estuvo entre el 20% y el 34.8%, siendo mayor en las lesiones de tipo no masa y en las respuestas tumorales con patrón fragmentado. En nuestra casuística la subestimación (tasa de FP) representó el 65% (de las 55 pacientes con lesión residual en RMN pn, 13 presentaron RPC) (Gráfico 5).

Coincidentemente con lo dicho por Kuhl y su grupo de trabajo⁴⁵ tuvimos una sobreestimación de la respuesta (tasa de FN) del 7%. De las 10 respuestas clínicas completas, 3 tuvieron lesión invasora residual (30%).

Gráfico 5. Relación entre el tipo de realce residual (RMN) y la RPC (anatomía patológica final). Eje abscisas: valores absolutos. Eje ordenadas: tipo de realce residual. Columna gris: porcentaje de subestimación de respuesta (FP) de la RMN pn en cada tipo de realce.



Otro de los elementos que pueden afectar la correlación con el hallazgo anatomo-patológico final es el **tamaño lesional**. Respecto a este punto se describe la presencia de FN de hasta el 40% en casos de focos de carcinoma infiltrante menores de 5 mm.^{41,46}

La asociación de la lesión con otros elementos como **microcalcificaciones residuales** puede subestimar el nivel de respuesta tumoral a la terapia sistémica primaria de la RMN respecto a la anatomía patológica final. En ciertos trabajos analizados se pudo determinar la presencia de microcalcificaciones residuales en la mamografía como un factor independiente de FN.⁴⁷ De acuerdo a publicaciones internacionales entre el 24% y el 45% de los casos de microcalcificaciones residuales postneoadyuvancia no se correlacionan con hallazgos de malignidad por AP (esto se reportó con mayor frecuencia en tumores con RH positivos).^{48,49} De todas formas, debido a la eventual implicancia en el pronóstico a largo plazo si el hallazgo fuera enfermedad residual, a la dificultad para el seguimiento y a la eventual necesidad de estudio futuro de este tipo de lesiones, la resección de las mismas es la práctica standard actual. También pueden generar este fenómeno los patrones de **multifocalidad y multicentricidad** en la presentación inicial de la enfermedad.

Como se mencionó anteriormente, las técnicas de **difusión (DW RM)** son de suma utilidad para disminuir la tasa de FN de fin de tratamiento, así como también para predecir respuesta. Un análisis previo⁵⁰ evidenció que tiene casi tanta exactitud como con la RMN con

contraste para el seguimiento de la respuesta a la neoadyuvancia. El trabajo multicéntrico prospectivo reciente de Hylton, el ACRIN 6657 / I-SPY TRIAL resaltó que la evaluación del ADC es un fuerte predictor de respuesta completa a la QN utilizando medición de volumen, especialmente cuando se evalúa en la respuesta temprana.^{51,41} Asimismo, en el estudio ACRIN 6698 / I - SPY 2 TRIAL se obtuvo el mismo resultado, concluyéndose que luego de 12 semanas de tratamiento, los cambios en el ADC en el tumor predicen de manera satisfactoria la RPC a la neoadyuvancia.⁵²

Otro elemento que puede generar discordancia es el **tipo de respuesta tumoral a la neoadyuvancia**. Existen dos tipos diferentes de respuesta imagenológica tumoral en resonancia: una reducción concéntrica y homogénea, que suele ser más frecuente en los tumores de crecimiento rápido y expansivo (suelen ser frecuentemente elegibles para tratamiento conservador) y otro tipo de reducción, dendrítica, fragmentada y heterogénea, que es más frecuente en tumores de crecimiento infiltrante, espiculados, que se asocian muchas veces a márgenes positivos luego de una tumorectomía debido a su crecimiento ramificado.⁵³ Asimismo, existen diferentes patrones morfológicos imagenológicos según subtipo tumoral. Usualmente el cáncer de mama triple negativo y, en menor medida, el subtipo Her 2, se presentan como una sola masa antes de la neoadyuvancia. Suelen presentar respuestas concéntricas, por lo que la predicción del tamaño final es más precisa. Por otro lado, las lesiones con RH positivos suelen presentarse como NME previo al tratamiento, y habitualmente, cuando presentan respuesta al tratamiento, suelen ser respuestas de tipo fragmentado o disperso, con una predicción de tamaño final mucho más imprecisa.^{43,54-56}

En el presente trabajo, y probablemente porque fueron evaluadas fundamentalmente pacientes que requirieron quimioterapia neoadyuvante, los dos subtipos moleculares predominantes fueron el Luminal B y el TN. La presentación predominante de todos los subtipos fue la de realce de tipo masa (que se mantuvo como mayoritaria como presentación imagenológica postneoadyuvancia en el 81.5% de los casos) (Cuadro 6). A diferencia de lo enunciado en la bibliografía consultada, el tipo de respuesta predominante a la terapéutica sistémica en el subtipo Luminal A fue la reducción de tipo concéntrica, prevaleciendo la presentación de lesión tipo masa de fin de quimioterapia. Tal vez, este hallazgo esté relacionado con el bajo número de pacientes pertenecientes a este subgrupo, lo que diluye el resultado numérico (sesgo de selección de pacientes para neoadyuvancia inicial).

Tabla 6. Persistencia de lesión única residual (RMN) según cada subtipo IHQ.

SUBTIPO HISTOLÓGICO	LESIÓN ÚNICA EN RMN PRENEO % (N)	LESIÓN ÚNICA EN RMN POSTNEO % (N)
TN	53,8 (7)	53,8 (7)
HER ENRIQUECIDO	80 (4)	60 (3)
LUMINAL A	66,6 (6)	66,6 (6)
LUMINAL B	55,17 (16)	62,06 (18)
LUMINAL HER	88,8 (8)	87,5 (7)

Persistencia de lesión única en RMN postneoadyuvancia según cada subtipo IHQ (porcentajes y valores absolutos).

Los avances tecnológicos en lo que respecta a los equipos, sistemas operativos y sistemas de procesamiento de imágenes permiten tener un nivel de certeza que ronda el 80% para establecer una correlación entre la imagen de resonancia con el subtipo molecular.⁵⁷ A través del estudio de las diferentes modalidades de imágenes aplicadas a los distintos tipos de lesiones proliferativas mamarias, se han podido determinar ciertos patrones morfológicos y cinéticos más frecuentes y hasta característicos de cada subtipo molecular tumoral. La relación entre ambas variables es mucho más patente para inmunofenotipos como Her 2 positivos y TN. Particularmente con la RMN, su sensibilidad y especificidad para valorar la respuesta se ven detergidas frente a los subtipos luminales (sobre todo el A).⁵⁸⁻⁶³ De todas maneras, y contraponiendo nuestros resultados, ninguna de las pacientes con lesiones del subgrupo Luminal A sometidas a QTn presentó RIC ni tampoco RPC. Apoyando este hallazgo, un análisis de los factores que influyen la precisión de la RMN pn para determinar respuesta al tratamiento QTn, demostró que la mayor discrepancia en la valoración de la respuesta, se observó en aquellas pacientes con cánceres de mama con RH positivos, tumores de bajo grado nuclear y en carcinomas con presentación de realce NME en la RMN.³⁷ La capacidad de la resonancia para predecir el tamaño tumoral residual fue mayor en pacientes con tumores cuyo índice de proliferación (mensurado por Ki 67) era elevado.^{16,34,36,37,41,61} En un trabajo reciente del grupo del MDACC acerca de la extensión lesional y lo importante de su cuantificación precisa para la planificación del tratamiento quirúrgico, se evaluó la exactitud de la RMN puntualmente en los casos de cánceres de mama subtipo Her 2 enriquecidos en estadios tempranos y que fueron directamente a cirugía. Se confrontaron los tres métodos por imagen disponibles. Se determinó que el método con mayor poder predictivo es la ecografía ($p=0.000072$ vs mamografía, y $p=0.000042$ vs la RMN). También se determinó que la RMN sobrestimó el tamaño tumoral en hasta un 40% de las pacientes, lo cual es sumamente importante a la hora de evaluar el resultado estético final postquirúrgico que impacta en la calidad de vida de las pacientes tratadas. Finalmente concluyen que, si bien la RMN es considerada el método más sensible para detectar lesiones ocultas, multifocales y multicéntricas, así

como contralaterales, su potencia no se traduce necesariamente en la precisa cuantificación del tamaño tumoral. Resaltan lo que fueron los resultados de trabajos como el COMICE trial (Comparative Effectiveness of MRI in breast cáncer) donde se demostró que se varió la táctica quirúrgica a mastectomía en hasta un 8% de las pacientes. Pero dentro de este grupo, cerca del 2% de las mastectomías fueron indicadas en base a los resultados de la RMN (y por el estudio anatómo-patológico la extensión de la resección en relación al tamaño tumoral fue excesiva).^{64,65}

El tipo histológico también puede influir en, no sólo la morfología y comportamiento cinético en los estudios por imágenes, sino también en el tipo de respuesta y su valoración respecto al estudio anatómo-patológico final. Los tipos histológicos lobulillares y algunos de estirpe no usual, como los mucinosos, por ejemplo, pueden generar discordancia entre la imagen de fin de neoadyuvancia y la respuesta anatomopatológica.⁶⁵

Otro de los factores que puede producir una alteración en la predicción del tamaño tumoral final es el efecto de la quimioterapia recibida. La quimioterapia puede inducir a través de sus efectos sobre el tejido tumoral y su vasculatura, cambios en la cinética del contraste, determinando una disminución en la intensidad del realce, un retardo en el pico máximo del realce o, eventualmente, un aplanamiento de la curva de captación del contraste. De allí, como se mencionó más arriba, la importancia de evaluar los tiempos tardíos de realce.⁶⁶ Al respecto, algunos autores⁶⁷ postulan que este fenómeno puede ser un efecto antiangiogénico directo del agente de quimioterapia. Además, habría un fenómeno indirecto relacionado con la muerte de las células tumorales, la generación de reacción inflamatoria local y de sectores de fibrosis residual que alteran la circulación del agente de contraste en el área afectada. Se produce asimismo (causa y consecuencia) una disminución local en la concentración de interleukinas proangiogénicas y de factores de crecimiento endotelial, limitando la llegada de la sustancia de contraste de la RMN. Todo lo expuesto determina que la imagen del estudio por RMN de final de tratamiento se interprete como FN de enfermedad residual (falsa imagen de no captación del contraste, asumiendo que no existe tejido tumoral remanente).^{53,55,61-63} Al respecto, se han reportado resultados discordantes en lo relacionado con el uso de terapia específica para los tumores Her 2 positivos; su serie mostró una disminución de la sensibilidad para la detección de respuesta en este grupo de pacientes.⁶⁰

Algunos grupos de trabajo⁶⁸ reportaron una mayor tasa de falsos negativos de la RMN pn, del 33%, que atribuyeron a la dramática reducción o falta de realce luego del tratamiento.

También se ha de tener en cuenta que, como ya fuera señalado, existe una mayor discordancia en pacientes que han recibido regímenes de quimioterapia que incluyeron taxanos. Esto podría deberse a un aumento en la permeabilidad capilar inducido por los taxanos que permite la “fuga” de proteínas con aparente captación de gadolinio en un área tumoral mayor a la real, conduciendo a una subestimación de respuesta.⁶⁹

Evaluando otros estudios que incluyen un importante meta análisis⁷⁰, la RMN pn presentó cifras de especificidad de alrededor del 91% y de sensibilidad de alrededor del 68% para predecir RPC. Coinciden con otros autores en el impacto del uso de los taxanos como neoadyuvancia. La diferencia de sus hallazgos con los nuestros podría deberse al objetivo propuesto para análisis: características operativas de la aplicación de DWI (imágenes de resonancia magnética con difusión) y su relación inversa con el ADC.

En base a nuestros hallazgos, la especificidad fue del 37% y la sensibilidad del 93% (Tabla 2). Debido a que una de las propiedades de una prueba diagnóstica es la seguridad, y a que ésta se establece a partir del VPP y VPN (o sea, la probabilidad de que un resultado positivo o negativo de RMN determine que el paciente presente o no enfermedad residual patológica), fueron evaluados dichos parámetros, obteniéndose valores de 76% y 70%, respectivamente. Hay que tener en cuenta que estos dos elementos están sujetos a la prevalencia de la persistencia de enfermedad en la población luego del tratamiento quimioterápico, la cual se encuentra influida por múltiples variables, entre otras, el número de pacientes incluidas en el análisis, la proporción de cada tipo histológico y subtipo molecular en el presente estudio. Estos dos factores pueden haber determinado que los valores por nosotros obtenidos sean tan cercanos entre sí.

De acuerdo a lo evaluado por algunos autores⁴³, la RMN pn presenta un 80% de sensibilidad para identificar respuesta patológica completa. Y, como se mencionó anteriormente, al igual que en la evaluación de nuestros datos, el subtipo molecular que demostró mayor correlación de respuesta fue el Her 2 positivo y la presencia de realce NME en la RMN inicial fue el único factor estadísticamente significativo asociado con discordancia entre las respuestas radiológica y patológica. Asimismo, la mayoría de los trabajos analizados (al igual que

el nuestro) obtienen cifras de VPN cercanas al 70%. Aun teniendo en cuenta la evolución de las técnicas por imágenes (con el aumento en sensibilidad y especificidad) no es suficiente para obviar con seguridad un tratamiento quirúrgico final. Probablemente, debido a la intervención de otras múltiples variables sobre el resultado final evaluado por el estudio anatómico-patológico que han sido descriptas.⁵⁷

Queda por evaluar qué rol dentro de esta temática pueden desempeñar tecnologías innovadoras como la Inteligencia Artificial (I.A.). En los últimos años ésta ha sido incorporada como herramienta para el diagnóstico y detección de las distintas lesiones mamarias, entre otras áreas. Actualmente, se están llevando a cabo estudios para determinar el riesgo de enfermedad residual a través de algoritmos (intelligent VAB: intelligent vacuum – assisted biopsy). Éstos involucran el procesamiento de variables múltiples tanto del paciente como de las imágenes y del tumor, así como también de la evaluación de la PBAG post-neoadyuvancia y calculan el riesgo de enfermedad residual para evitar una cirugía posterior. Esta sistematización en el estudio promete una tasa de FN del 0% para excluir carcinoma residual, pero aún falta la evidencia prospectiva confirmatoria correspondiente.^{10,11}

El presente análisis fue realizado en situación de pandemia, con la consecuente limitación en el número de pacientes incluidas. Pero ha constituido el punto de partida para una evaluación prospectiva, actualmente en curso, de otros casos para determinar no sólo la correlación entre la imagen de RMN pn y AP final, sino también la evolución a mediano y largo plazo de las pacientes con uno u otro tipo de respuesta.

CONCLUSIÓN

La RMN constituye el método que mejor correlación presenta con la enfermedad residual tumoral luego del tratamiento sistémico neoadyuvante con una sensibilidad del 93%. Pero aun con los distintos avances y mejoras tecnológicas en su realización e interpretación, su VPN continúa sin poder superar el valor de referencia que permitiría con seguridad reseca un área glandular limitada o, inclusive, hasta no realizar tratamiento quirúrgico alguno de acuerdo a la respuesta obtenida. Esto se debe a que existen distintos factores que pueden influir en la sobre o subestimación imagenológica de este resultado como el tipo histológico inicial, el subtipo molecular y los tratamien-

tos dirigidos disponibles, la morfología y el tipo de realce inicial de la lesión, así como su patrón de respuesta de reducción o focos residuales muy pequeños. También intervienen los cambios vasculares o inflamatorios determinados por la quimioterapia recibida, así como la presencia de lesiones asociadas al tumor original como las proliferativas (sobre todo de alto grado), la presencia de microcalcificaciones o de fibrosis residual post-neoadyuvancia.

Por lo tanto, la resección quirúrgica postneoadyuvancia continúa siendo el standard de cuidado. Para ello se toma en consideración la estadificación clínica e imagenológica de final de tratamiento como un todo para determinar la extensión de la resección. Además, es fundamental la evaluación caso a caso en comités multidisciplinares para determinar la mejor estrategia de tratamiento para cada paciente en particular.

AGRADECIMIENTO

Agradecimiento especial al Dr. Tripoloni Daniel E., profesor titular de Metodología de la Investigación en la Universidad de Ciencias Empresariales y Sociales, por la realización del análisis estadístico del presente trabajo.

REFERENCIAS

- Rastogi P, Anderson S. J., Bear H. D., Geyer C. E., Kahlenberg M. S., Robidoux A., Margolese R. G., Hoehn J. L., Vogel V. G., Dakhil S. R., Tamkus D., King K.M., Pajon E.R., Wright M. J., Robert J., Paik S., Mamounas E. P., Wolmark N. Preoperative Chemotherapy: Updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. Protocols B -18 and B -27. *Journal of Clinical Oncology*; 26 (5): 778–785. ◀◀
- Van der Hage J.A., Van der Velde C.J., Julien J.P. y colaboradores. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10902. *J Clin Oncol* 2001; 19 (2): 4224 – 4237. ◀◀
- Martin M., Holmes F., Ejlertsen B. y colaboradores. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2017. Volume 18, ISSUE 12, P1688-1700. ◀◀
- Schwartz G.F., Veronesi U., Clough K.B., Dixon J.M. y colaboradores. Consensus Conference on Breast Conservation. *Journal of the American College of Surgeons* 2006. 203 (2): 198 – 207. ◀
- Ikeda T., Jinno H., Matsui A., Masamura S., Kitajima M.. The role of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer treatment. *Breast Cancer* 2002; 9 (1): 8 – 14. ◀◀
- Kaufmann M., Hortobagyi G.N., Goldhirsch A., Scholl S., Makris A., Valagussa P. y colaboradores. Recommendations From an International Expert Panel on the Use of Neoadjuvant (Primary) Systemic Treatment of Operable Breast Cancer: An Update. *Journal of Clinical Oncology* 2006. 24 (12): 1940 – 1949. ◀◀
- Von Minckwitz G., Mamounas E., Untch M., Wolmark N., Rastogi P. y colaboradores. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019; 380: 617 – 628. ◀◀
- Rastogi P., Harbeck N., Johnston S. y colaboradores. MONARCH E: A phase 3 study of standard adjuvant endocrine therapy with or without abemaciclib in patients with high risk, node positive, hormone-receptor positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative early-stage breast cancer. *Cancer Res* (2020) 80 (4_Supplement): OT2-02-02. ◀◀
- Marchio C., Sapino A. The pathologic complete response open question in primary therapy. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2011; 2011: 86 – 90. ◀◀◀
- Pfob A., Heil J. Breast and axillary surgery after neoadjuvant systemic treatment: a review of clinical routine recommendations and the latest clinical research. *The Breast* (2022); 62 Suppl 1: S7 – S11. ◀◀
- Heil J., Sinn P., Richter H., Pfob A. y colaboradores. RES-PONDER: diagnosis of pathological complete response by vacuum-assisted biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast Cancer - a multicenter, confirmative, one-armed, intra-individually-controlled, open, diagnostic trial. *BMC Cancer* (2018); 18 (1): 851. ◀◀
- Giuliano A., Hortobagyi G. y colaboradores. The Eighth Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Breast Cancer. *Annals of Surgical Oncology* 2018; 25: 1783 – 1785. ◀◀
- D'Orsi C., Sickles E., Mendelson E., Morris E. ACR BI - RADS Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. 5th Ed. (2013). ◀◀
- Oliva M.. Resonancia magnética mamaria: BI – RADS (Breast Imaging Report and Data System). *Revista Argentina de Matología* 2016; 36 (127): 53 – 74. ◀◀
- International Agency for Research on Cancer. WHO Classification of Tumours. Editorial Board. Breast tumours. 2019. 5th ed.; vol. 2. <https://publications.iarc.fr/581>. ◀◀
- Symmans W., Peintinger F., Kuerer H., Valero V., Buzdar S., Singletary E., Hortobagyi G., Pusztai L. Measurement of Residual Breast Cancer Burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 2007; 25 (28): 4414 – 4422. ◀◀◀
- Sahoo, S., Lester, S. C.. Pathology of Breast Carcinomas After Neoadjuvant Chemotherapy: An Overview With Recommendations on Specimen Processing and Reporting. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* (2009); 133 (4): 633–642. ◀
- Eisenhauer E., Therasse P., Bogaerts J., Schwartz L., Sargent D., Ford R., Dancey J., Arbuck S., Gwyther S., Mooney M., Rubinstein L., Shankar L., Dodd L., Kaplan R., Lacombe D., Verweij J.. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline. *European Journal of Cancer* (2009); 45 (2), 228 – 247. ◀
- Perou, C.M., Borresen - Dale, A.L.. Systems Biology and Genomics of Breast Cancer. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* (2010); 3 (2), a003293. ◀
- Houssami N. Meta-analysis of the association of breast cancer subtype and pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *European Journal of Cancer* 2012; 48: 3342 – 3354. ◀

21. Rouzier, R., Perou, C.M., Symmans, W.F., Ibrahim, N., Cristofanilli, M., Anderson, K., Hess, K.R., Stec, J., Ayers, M., Wagner, P., Morandi, P., Fan, C., Rabiul, I., Ross, J.S., Hortobagyi, G.N., Pusztai, L.. Breast Cancer Molecular Subtypes Respond Differently to Preoperative Chemotherapy. *Clinical Cancer Research* (2005), 11 (16), 5678 – 5685. ◀
22. Yeh E., Slanetz P., Kopans D.B. y colaboradores. Prospective Comparison of Mammography, Sonography, and MRI in Patients Undergoing Neoadjuvant Chemotherapy for Palpable Breast Cancer. *Am J Roentgenol* 2005; 184 (3): 868-877. ◀
23. Paris J.F., Cimato G., Rolla E. y colaboradores. ¿Son el examen clínico, la mamografía y la ecografía métodos confiables para la valoración del tumor residual posterior a neoadyuvancia?. *Revista Argentina de Mastología* 2017; 36 (131): 50 – 65. ◀
24. Feldman L.D., Hortobagyi G.N., Budzar A.U., Ames F.C., Flumenschein G.R.. Pathologic assessment of response to induction chemotherapy in breast cancer. *Breast Cancer Research Treatment* 1986; 46: 2578-81 ◀
25. Croshaw, R., Shapiro-Wright, H., Svensson, E., Erb, K., Julian, T. Accuracy of Clinical Examination, Digital Mammogram, Ultrasound, and MRI in Determining Postneoadjuvant Pathologic Tumor Response in Operable Breast Cancer Patients. *Annals of Surgical Oncology* 2011; 18 (11), 3160–3163. <https://doi.org/10.1245/s10434-011-1919-5> ◀
26. Graeser M., Schrading S., Gluz O., Harbeck N., Kuhl CK. Y colaboradores. Magnetic resonance imaging and ultrasound for prediction of residual tumor size in early breast cancer within the ADAPT subtrials. *Breast Cancer Research* 2021; 23 (1): 36. ◀
27. Pizarro G.M., Barchuk S., Bustos B. y colaboradores. Respuesta patológica completa, cirugía conservadora y recidivas a distancia en tumores localmente avanzados: resultados en 30 años de tratamiento neoadyuvante. *Revista Argentina de Mastología* (2019); 38 (137); 85 - 97. ◀
28. Mieog J.S., Van der Hage J.A., Van de Velde C.J. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Apr 18;2007(2):CD005002 ◀
29. Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group (EBCTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol.* 2018 Jan; 19 (1): 27-39. ◀
30. Gunter von Minckwitz, Michael Untch y colaboradores. Definition and Impact of Pathologic Complete Response on Prognosis After Neoadjuvant Chemotherapy in Various Intrinsic Breast Cancer Subtypes. *Journal of Clinical Oncology* 2012; 30: 151796-1804. ◀
31. Mazouni C., Peintinger F., Wan-Kau S. y colaboradores. Residual ductal carcinoma in situ in patients with complete eradication of invasive breast cancer after neoadjuvant chemotherapy does not adversely affect patient outcome. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2650-2655 ◀◀
32. Jones R.L., Lakhani S.R., Ring A.E., Ashley S., Walsh G., Smith I.E.. Pathological complete response and residual DCIS following neoadjuvant chemotherapy for breast carcinoma. *Br J Cancer* 2006; 94 (3):358–6221. ◀◀
33. Mazouni C., Peintinger F., González-Angulo A., Valero V., Hortobagyi G., Pusztai L.. Residual ductal carcinoma in situ in patients with complete eradication of invasive breast cancer after neoadjuvant chemotherapy does not adversely affect patient outcome. *J Clin Oncol* 2007; 25 (19): 2650 - 5. doi: 10.1200/JCO.2006.08.2271 ◀◀
34. Cheung Y.C., Chen S.C., Su M.Y. y colaboradores. Monitoring the size and response of locally advanced breast cancers to neoadjuvant chemotherapy (weekly paclitaxel and epirubicin) with serial enhanced MRI. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 78 (1): 51–8 ◀◀
35. Partridge S.C., Gibbs J.E., Lu Y. y colaboradores. Accuracy of MR imaging for revealing residual breast cancer in patients who have undergone neoadjuvant chemotherapy. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 179 (5): 1193–9. ◀
36. Wasser K., Sinn H.P., Fink C. y colaboradores. Accuracy of tumor size measurement in breast cancer using MRI is influenced by histological regression induced by neoadjuvant chemotherapy. *Eur Radiol* 2003; 13(6): 1213–23. ◀◀
37. Ko ES, Han BK, Kim RB, Ko EY, Shin JH, Hahn SY, Nam SJ, Lee JE, Lee SK, Im YH, Park YH. Analysis of factors that influence the accuracy of magnetic resonance imaging for predicting response after neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2013; 20 (8): 2562 - 8. ◀◀
38. Chen J.H, Bahri S., Mehta R., Carpenter P., McLaren C., Chen W.P, Fwu P., Hsiang D., Lane K., Butler J., Su M.Y. Impact of factors affecting the residual tumor size diagnosed by MRI following neoadjuvant chemotherapy in comparison to pathology. *J Surg Oncol.* 2014; 109 (2): 158 - 167. ◀
39. W.J. Choi, H.H. Kim, J.H. Cha y colaboradores. Complete response on MR imaging after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: factors of radiologic-pathologic discordance. *Eur. J. Radiol.* 118 (2019) 114–121. ◀

40. Partridge S., Zhang Z., Rosen M. y colaboradores. Diffusion-weighted MRI Findings Predict Pathologic Response in Neoadjuvant Treatment of Breast Cancer: The ACRIN 6698 Multicenter Trial. *Radiology* 2018; 289 (3): 618 – 627. ◀
41. Rosen EL, Blackwell KL, Baker JA y colaboradores. Accuracy of MRI in the detection of residual breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 181 (5): 1275 – 82. ◀◀◀◀◀
42. Santamaría G., Bargalló X., Ganau S., Prat A. y colaboradores. Multiparametric MR imaging to assess response following neoadjuvant systemic treatment in various breast cancer subtypes: Comparison between different definitions of pathologic complete response. *Eur J Radiol*. 2019. 117:132-139. ◀
43. Negrão E., Souzab J., Marquesb E., Bitencourt b A.. Breast cancer phenotype influences MRI response evaluation after neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Radiol* 2019;120:108701. doi: 10.1016/j.ejrad.2019.108701. ◀◀◀
44. Mysler D., Coló F., Loza J. y cols. Diagnóstico por imágenes: tratamiento neoadyuvante en cáncer de mama. *Experiencia del Instituto Alexander Fleming. Revista Argentina de Mastología* 2013; 32 (115): 170 – 185. ◀
45. Kuhl CK. Current Status of Breast MR Imaging. Part 2. Clinical Applications. *Radiology* 2007; 244 (3): 672 – 691. ◀
46. Lobbes BI., Prevos R. y colaboradores. The role of magnetic resonance imaging in assessing residual disease and pathologic complete response in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy: a systematic review. *Insights Imaging*. 2013; 4: 163 – 175. ◀
47. Woo Jung Choi y colaboradores. Complete response on MR imaging after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: factors of radiologic - pathologic discordance. *European Journal of Radiology*. 2019; 118: 114 – 121. ◀
48. Yeong Yi An, Sung Hun Kim and Bong Joo Kang. Residual microcalcifications after neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer: comparison of the accuracies of mammography and MRI in predicting pathological residual tumor. *World Journal of Surgical Oncology*. 2017; 15 (1): 198. ◀
49. Adrada B.E., Huo L., Lane D. y colaboradores. Histopathologic correlation of residual mammographic microcalcifications after neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2015; 22: 1111 – 1117. ◀
50. Park SH, Moon WK, Cho N, Song IC, Chang JM, Park IA, Han W, Noh DY. Diffusion-weighted MR imaging: pretreatment prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *Radiology*. 2010. 257 (1) : 56 - 63. ◀
51. Hylton NM, Blume JD, Bernreuter WK, Pisano ED, Rosen MA, Morris EA, Weatherall PT, Lehman CD, Newstead GM, Polin S, Marques HS, Esserman LJ, Schnall MD. Locally advanced breast cancer: MRI imaging for prediction of response to neoadjuvant chemotherapy — results from ACRIN 6657 / I-SPY TRIAL. *Radiology* 2012; 263 (3): 663 - 72. ◀
52. Partridge S., Zhang Z., Newitt D. et al (ACRIN 6698 and I-SPY 2 Trial Investigators). Diffusion – weighted MRI findings predict pathologic response in neoadjuvant treatment of breast cancer: the ACRIN 6698 Multicenter Trial. *Radiology* 2018; 289 (3): 618 – 627. ◀
53. Thibault F., Nos C., Meunier M., El Khoury C., Ollivier L., Sigal-Zafrani B., Clough K. Institut Curie Breast Cancer Group. MRI for surgical planning in patients with breast cancer who undergo preoperative chemotherapy. *AJR Am J Roentgenol*. 2004 ; 183 (4): 1159 – 68. ◀◀
54. Rodenhuis S., Mandjes IA., Wesseling J. y colaboradores. A simple system for grading the response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy. *Ann Oncol*. 2010; 21: 481 – 487. ◀
55. Uematsu T., Kasami M., Yuen S.: Triple- negative breast cancer: Correlation between MR imaging and pathologic findings. *Radiology*. 2009; 250: 638 – 647. ◀◀
56. Wang Y., Ikeda DM., Narasimhan B., et al: Estrogen receptor-negative invasive breast cancer: Imaging features of tumors with and without human epidermal growth factor receptor type 2 overexpression. *Radiology*. 2008; 246 : 367 – 375. ◀
57. Sutton E., Mahmoud B., Sacchini V. y colaboradores. Accuracy of magnetic resonance imaging – guided biopsy to verify breast cancer pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy. *JAMA Network Open* 2021; 4 (1): e2034045. ◀◀
58. Marinovich ML, Houssami N, Mamounas EP y colaboradores. Meta-analysis of magnetic resonance imaging in detecting residual breast cancer after neoadjuvant therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2013; 105 : 321. ◀
59. McGuire KP, Toro-Burguete J., Dang H. y colaboradores. MRI staging after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: does tumor biology affect accuracy?. *Ann Surg Oncol*. 2011; 18 (11): 149 - 3154. ◀

60. Moon HG, Han W, Lee JW, Ko E y colaboradores. Age and HER 2 expression status affect MRI accuracy in predicting residual tumor extent after neo - adjuvant systemic treatment. *Ann Oncol.* 2009; 20 (4) : 636 – 641. ◀◀
61. Kim MJ, Kim EK, Park S, Moon HJ, Kim SI, Park BW. Evaluation with 3.0-T MR imaging: predicting the pathological response of triple-negative breast cancer treated with anthracycline and taxane neoadjuvant chemotherapy. *Acta Radiol.* 2015; 56: 1069 – 77. ◀◀
62. De Los Santos JF, Cantor A., Amos KD., Forero A., Golshan M., Horton JK y colaboradores. Magnetic resonance imaging as a predictor of pathologic response in patients treated with neoadjuvant systemic treatment for operable breast cancer. *Translational Breast Cancer Research Consortium trial 017. Cancer.* 2013; 119: 1776 – 1783. ◀◀
63. Y. Kim, S.H. Sim, B. Park y colaboradores. Magnetic resonance imaging (MRI) assessment of residual breast cancer after neoadjuvant chemotherapy: relevance to tumor subtypes and MRI interpretation threshold. *Clin. Breast Cancer.* 2018; 18 : 549–567. ◀◀
64. Astrid Botty Van den Bruele, Emanuela Ferraro, Varadan Sevilimedu, Monica Morrow, Virgilio Sacchini y colaboradores. Does Preoperative MRI Accurately Stratify Early-stage HER2+ Breast Cancer Patients to Upfront Surgery vs NAC? *Breast Cancer Res Treat.* 2021; 189 (2): 307 – 315. ◀
65. Turnbull L., Brown S., Harvey I., Olivier C. y colaboradores. Comparative effectiveness of MRI in breast cancer (COMICE) trial: a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375 (9714): 563 – 571.
- Mukhtar RA, Yau C, Rosen M, Tandon VJ, Hylton N, Esserman LJ. Clinically meaningful tumor reduction rates vary by prechemotherapy MRI phenotype and tumor subtype in the I-SPY 1 TRIAL (CALGB 150007 / 150012; ACRIN 6657). *Ann Surg Oncol.* 2013; 20: 3823 – 3830. ◀
66. Padhani AR, Hayes C, Assersohn L, Powles T, Makris A, Suckling J, y colaboradores. Prediction of clinicopathologic response of breast cancer to primary chemotherapy at contrast-enhanced MR imaging: initial clinical results. *Radiology.* 2006. 239: 361 – 74 ◀
67. Hayes C, Padhani AR, Leach MO. Assessing changes in tumour vascular function using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *NMR Biomed* 2002; 15: 154 – 163. ◀
68. Rieber A, Zeitler H, Rosenthal H, et al. MRI of breast cancer: influence of chemotherapy on sensitivity. *Br J Radiol* 1997; 70: 452 – 458. ◀
69. Delille JP, Slanetz PJ, Yeh ED, Halpern EF, Kopans DB, Garrido L. Invasive ductal breast carcinoma response to neoadjuvant chemotherapy: noninvasive monitoring with functional MR imaging pilot study. *Radiology.* 2003; 228: 63 – 9. ◀
70. Ying Yuan Xiao y colaboradores. Accuracy of MRI in Prediction of Pathologic Complete Remission in Breast Cancer After Preoperative Therapy: A Meta-Analysis. *AJR* 2010; 195: 260 – 268. ◀