

Valoración pronóstica de los factores radio-patológicos del cáncer de mama triple negativo y la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante.

Tipo: Presentación Electrónica Científica

Autores: Cristina Sebastián Sebastián, Carmen García Mur, Silvia Cruz Ciria, David Santiago Rosero Cuesta, Belén Gros Bañeres, Elisa Ruíz De La Cuesta

Objetivos

Los tumores triple negativo (TN) son un subgrupo de cáncer de mama (CM) que no expresa receptores hormonales ni el receptor 2 de crecimiento epidérmico humano (HER2). Son tumores agresivos con un alto índice mitótico y alto grado histológico. La carencia de un factor oncogénico dominante limita las opciones terapéuticas al uso de quimioterapia. La resonancia magnética (RM) es la técnica más sensible para la detección de estos tumores y para controlar la respuesta a la quimioterapia (QT), al ser más objetiva en la valoración del tamaño, el cambio morfológico tumoral (reducción concéntrica, fragmentada o mixta), la presencia de necrosis intralesional, intensidad de realce y la morfología de la curva.

Los objetivos de nuestro estudio son: Analizar el pronóstico de las pacientes en función de factores radiológicos valorados mediante RM y anatomo-patológicos de los tumores TN. Y analizar la respuesta radiológica mediante RM y patológica a la QT.

Material y métodos

Se han revisado retrospectivamente todas las RM de mama realizadas en nuestro centro desde el año 2007 al 2014 para recopilar aquellas pacientes con CM TN.

-Criterios de inclusión: RM de estadificación de CM o de seguimiento de CM TN; subtipo molecular TN confirmado con inmunohistoquímica.

-Criterios de exclusión: RM no valorable por problemas técnicos o personales; RM de control posterior a quimioterapia neoadyuvante sin estudio de RM pretratamiento; no valoración de HER2.

Todos los estudios de RM, se realizaron en el equipo General Electric Signa Excite, de 1,5T y antena de superficie HD Breast de 8 canales. El protocolo utilizado estaba constituido por las siguientes secuencias: fast spin echo (FSE) axial potenciada en T2, secuencia potenciada en difusión SE-EPI, en planos axiales, con factores $b=0$ y $b=600$ y estudio dinámico en eco de gradiente potenciado en T1 tridimensional (3D) con sistema de adquisición en paralelo. Se realizaron una primera secuencia basal previa a la administración de contraste y 6 secuencias después de la administración endovenosa de

contraste paramagnético (Gd-DTPA) con una dosis de 0.1-0.2mmol/Kg de peso y un caudal de 3ml/s seguido de bolo de suero salino de 20 ml. Se estudiaron las imágenes de sustracción y las dinámicas en el post-procesado para el análisis cuantitativo del realce tumoral y las curvas funcionales en la secuencia dinámica.

Finalmente en la secuencia de difusión, se estudiaron los mapas de CDA (coeficientes de difusión aparente) y se calcularon los porcentajes de restricción a la difusión.

Factores valorados en RM

En RM se han analizado los siguientes factores: el tamaño tumoral (diámetro máximo en mm), la presencia de una o más lesiones (lesión única, multifocalidad, multicentricidad y bilateralidad), la señal intralesional en secuencia FSE T2 respecto al parénquima glandular normal (iso/hiposeñal o hiperseñal). En la secuencia dinámica con contraste, se ha valorado el tipo de realce (nodular y no nodular). Dentro del subgrupo de pacientes con realce nodular, se ha estudiado la morfología lesional (redonda, oval, lobulada e irregular), los márgenes (bien delimitado, irregular y espiculado) y el tipo de realce interno (homogéneo, heterogéneo, en anillo, con septos internos que realzan/no realzan, y presencia de realce central). En el subgrupo con realce no nodular, se ha valorado la variedad de realce interno (homogéneo, heterogéneo, puntiforme, empedrado y reticular/dendrítico) y la distribución del realce (focal, lineal, ductal, segmentario, regional, múltiples regiones y difuso). Mediante el postprocesado de la secuencia dinámica, se determinó el tiempo en alcanzar el máximo realce lesional (del 1º al 6º minuto), y se estudiaron las curvas funcionales (tipo 1 o progresiva, tipo 2 o meseta y tipo 3 o lavado). Para ello, se colocaban tres ROI (region of interest) del mismo tamaño (4mm²): uno en la zona de máximo realce tumoral y los otros dos en los tejidos fibroglandular y graso circundantes. Finalmente, se estudiaron las secuencias de difusión. Se valoró si la lesión restringía o no la difusión, y en caso de restricción, se calculó el porcentaje de restricción con el mapa de CDAs (coeficientes de difusión aparente). El cálculo del porcentaje de restricción se realizó colocando un ROI en la región de máxima restricción de la lesión y otro ROI en tejido fibroglandular normal (**figura 1**).

Factores valorados en Anatomía patológica

En colaboración con el servicio de anatomía patológica, estudiamos los siguientes factores tumorales en el componente infiltrante: el tipo histológico: ductal, lobulillar o estirpe no usual (medular, papilar, metaplásica...), el grado nuclear, Scarff-Bloom, la presencia de CK5/6 y los porcentajes de ki67 y p53.

Respuesta radiológica al tratamiento

Todos los estudios de RM de control de la respuesta a la QT se realizaron una vez finalizado el tratamiento (**figura 2**).

Los grados de respuesta al tratamiento se clasificaron en función del grado de reducción del tamaño tumoral, midiendo los diámetros máximos del tumor en las imágenes de máxima intensidad (MIP) con sustracción. Los 4 grupos de respuesta radiológica fueron: no respuesta (no se observan cambios en el tamaño tumoral), respuesta parcial menor (reducción del diámetro mayor tumoral inferior al 50%), respuesta parcial mayor (reducción de diámetro mayor tumoral superior al 50%) y respuesta completa (ausencia de realce y desaparición de la lesión/lesiones).

Para facilitar el análisis estadístico la respuesta radiológica en RM (**tabla 3**) la agrupamos en: ausencia de respuesta; respuesta parcial (menor o mayor); y respuesta completa.

Se realizó comparación de la respuesta radiológica y patológica con los porcentajes calculados de restricción a la difusión de las lesiones pre-tratamiento (CDAs).

Respuesta patológica al tratamiento

Tras la cirugía, la respuesta patológica fue valorada por un anatomopatólogo de nuestro centro, especialista en el área de patología mamaria, que empleó la clasificación de Miller y Payne, la cual distingue 5 grados de respuesta patológica local según la reducción de la celularidad invasiva (grado 1, no se observa reducción de la celularidad; grado 2, reducción inferior al 30%; grado 3, reducción de la celularidad entre el 30 y el 90%; grado 4, reducción superior al 90% y grado 5, sin células de carcinoma

infiltrante, aunque puede existir un carcinoma in situ). Al igual que en la respuesta radiológica, la respuesta patológica (**tabla 3**) también la agrupamos en: grado 1 o de ausencia de respuesta; respuesta parcial (incluimos los grados 2, 3 y 4) y respuesta completa (grado 5).

Seguimiento

Todos los pacientes fueron seguidos hasta la fecha de su fallecimiento o la fecha final de seguimiento (15 de mayo del 2015), determinando el número de recidivas. Se clasificaron los tipos de recidiva en: local, ganglionar, visceral, ósea, cerebral y varias (incluyendo más de uno de estos tipos). Los datos recopilados se emplearon también para realizar las curvas de supervivencia y el tiempo libre de enfermedad.

Análisis estadístico

El análisis estadístico fue elaborado con el programa IBM-SPSS, Statistics 22.0. La relación entre las distintas variables y la existencia o no de recidiva tumoral se analizó mediante el test de χ^2 en variables categóricas y mediante test de comparación de medias (t de Student, ANOVA) o de medianas para variables cuantitativas. El análisis de supervivencia se realizó mediante el método Actuarial y la comparación de curvas de supervivencia mediante el test de log-rank del análisis de Kaplan-Meier. El coeficiente Kappa se empleó para establecer la concordancia entre la respuesta radiológica y patológica. Los intervalos de confianza utilizados eran del 95% y un valor de P inferior a 0,05 era considerado significativo.

Imágenes en esta sección:

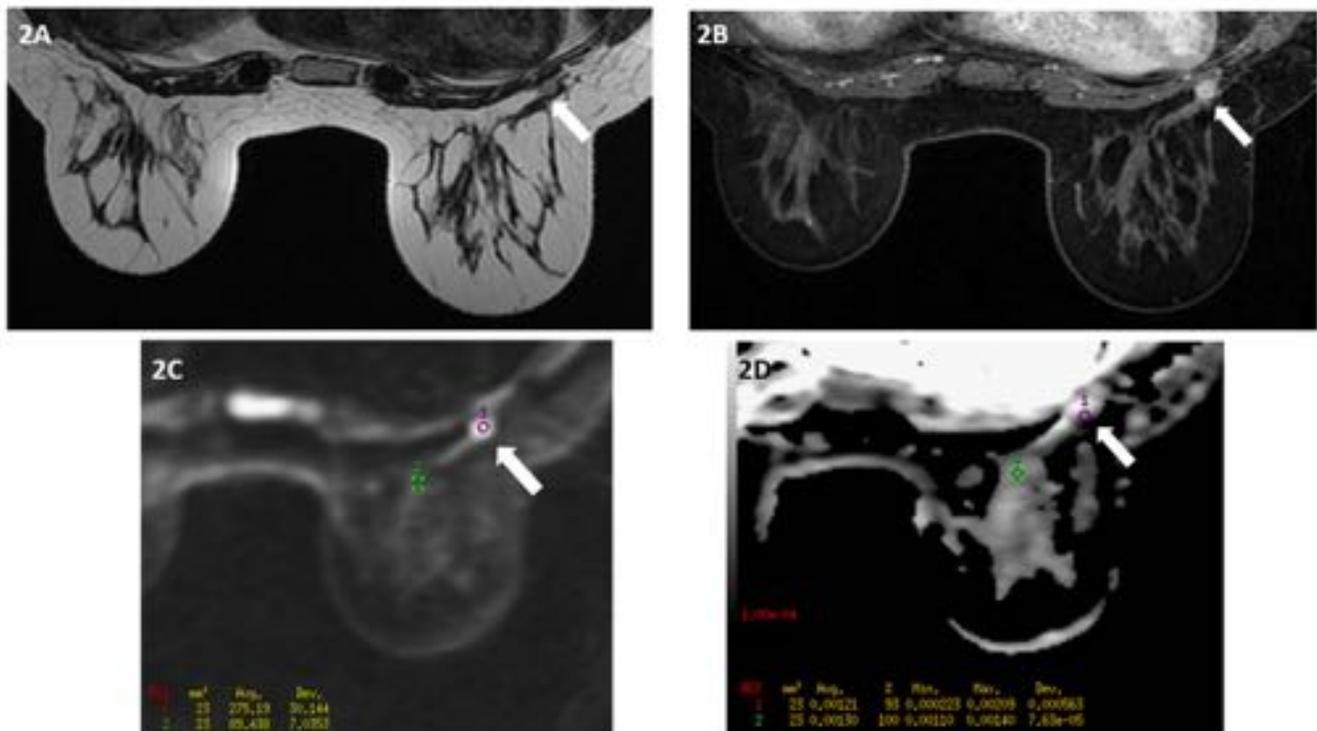


Fig. 1: RM post-tratamiento quimioterápico neoadyuvante de la misma paciente que la figura 1. Secuencia FSET2 (figura A), T1 3D eco de gradiente con administración de contraste endovenoso (B), difusión (C) y mapa de CDA (D). La lesión se ha reducido significativamente de tamaño (reducción parcial mayor), es isointensa en T2 (flecha en A), con realce interno más homogéneo (flecha en B) que en el estudio pre-tratamiento (figura 1) y asocia una menor restricción a la difusión (7%) (flechas C y D)

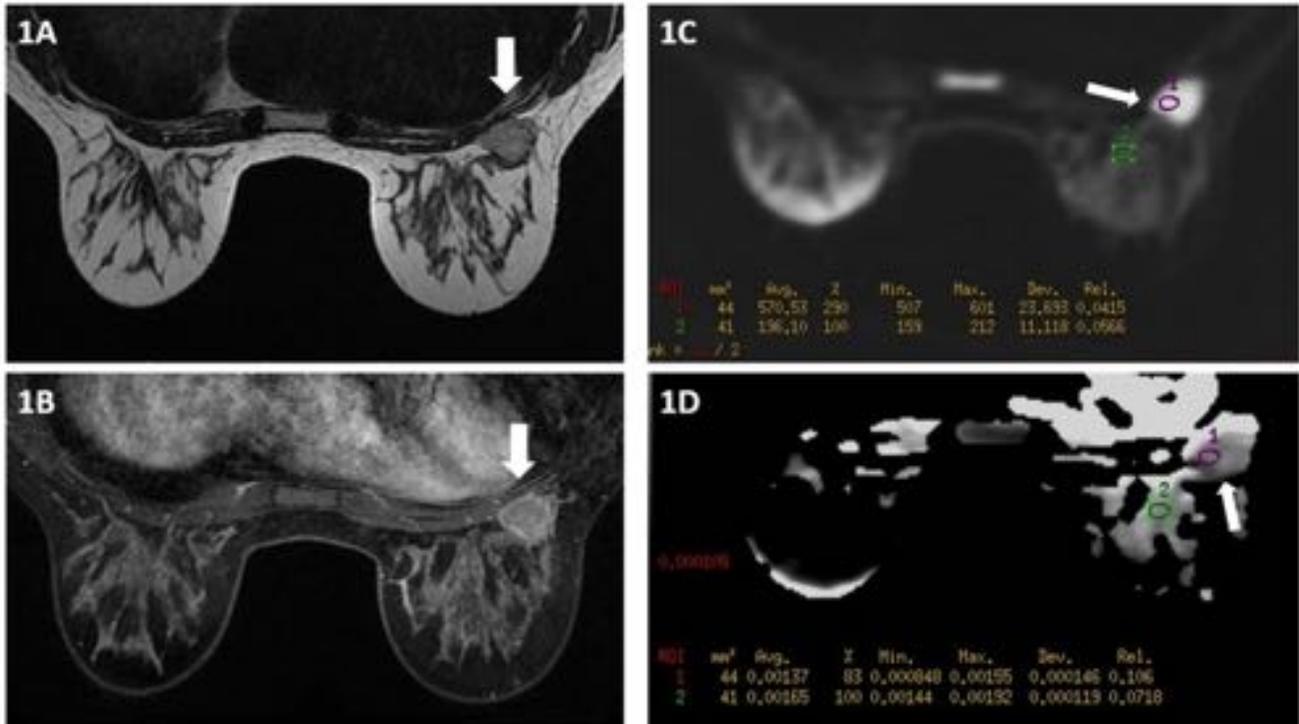


Fig. 2: RM inicial de estadificación con planos axiales de la secuencia FSE T2 (figura A), secuencia T1 3D eco de gradiente (VIBRANT) en el 2º minuto después de la administración de contraste endovenoso (B), imagen potenciada en difusión (C) y el mapa de CDA (D). La lesión tumoral es isointensa en T2 con Pequeñas áreas de necrosis (A), con realce nodular en anillo (B), y restringe en un 27% la difusión (C y D).

Respuesta radio-patológica a la QT

RESPUESTA RADIOLÓGICA	RESPUESTA PATOLÓGICA
No respuesta	Grado 1
Respuesta parcial (menor y mayor)	Grado 2,3 y 4
Respuesta completa	Grado 5

Tbl. 3: Respuesta radio-patológica a la QT.

Resultados

La muestra de nuestro trabajo estuvo constituida por un total de 122 mujeres, de entre 22 y 87 años. En

RM, la mayoría de los TN fueron lesiones únicas (69% de la muestra) con un tamaño medio de 33mm y alta señal en FSE T2 (73%). En la secuencia dinámica, destacó el realce nodular presente en el 86% de los casos, la morfología redondeada (39%), los márgenes bien delimitados (62%) y el realce “en anillo” (73%). El 14% de las lesiones TN mostraron un realce no nodular, con predominio de distribución regional del realce (41%) y tipo de realce reticular o dendrítico (41%). En la mayoría de los casos el realce resultó intenso y precoz, máximo al 2º minuto de la adquisición (37%). La curva funcional más frecuente fue la tipo 2 o meseta (59%) seguida de la tipo 3 o de lavado (36%). El porcentaje medio de restricción a la difusión fue del 33%.

El tipo histológico más frecuente del componente infiltrante fue el carcinoma ductal (80%) seguido del carcinoma de estirpe no usual (15%) y el menos frecuente fue el tipo lobulillar (6%). Las medias de Scarff-Bloom y del grado nuclear fueron 7 y 3, respectivamente. La determinación de CK5/6 se realizó en 109 pacientes de la muestra, siendo 48 (44% positivos), categorizados como TN basal-like. El porcentaje medio del Ki67 fue del 60% y del p53 fue del 48%.

El valor medio de seguimiento de los pacientes fue de 72 meses (66.1-77.8). El 29% de las pacientes presentaron recidiva, siendo la recidiva local la más frecuente (10%), seguida de la visceral única (8%), de la afectación de varios órganos (7%) y menos predominantes la recidiva ósea (3%) y cerebral (1%). El análisis de supervivencia de Kaplan-Meier determinó una media estimada de 73 meses (5,96 años) y una probabilidad de supervivencia a los 4,76 años del 73%.

El realce no nodular (**figura 4**) presentó mayor porcentaje en el grupo de recidivas (27%) en comparación con el grupo de no recidivas (10%), estadísticamente significativo ($p=0,038$). En el grupo de recidivas se observó un porcentaje más alto de restricción a la difusión (**figura 5**) ($p=0,079$), sin significación estadística. Tampoco se demostró relación entre el tipo de realce heterogéneo y una mayor supervivencia ($p=0,076$). No se demostró relación o tendencia a la significación estadística entre el resto de características de RM y la recidiva.

Los porcentajes medios de Ki67 (**figura 6**) en los grupos sin y con recidiva fueron del 63% y el 52%, respectivamente, sin obtener resultados significativos ($p=0,052$). No se demostró relación o tendencia a la significación estadística entre el resto de factores anatomopatológicos y la recidiva.

El 57% de las pacientes (70) recibieron QT, sin embargo, la correlación de la respuesta radio-patológica pudo realizarse únicamente en el 35% (43 pacientes) (**tabla 7**). Se determinó una buena correlación radio-patológica (**tabla 8**) de la respuesta a la QT (*índice kappa*=0,613).

También se observó mejor respuesta radiológica ($p=0,198$) y patológica ($p=0,144$) a la QT en los tumores con mayor restricción a la difusión pre-tratamiento, sin resultados significativos (**figuras 9 y 10**). Se observó menor supervivencia en las pacientes con menor respuesta radiológica y patológica, sin significación estadística ($p=0,334$ y $p=0,166$, respectivamente). No se demostró relación estadística entre la respuesta radiológica ($p=0,684$) o patológica ($p=0,770$) y la recidiva.

El análisis de supervivencia de Kaplan-Meier determinó una media estimada de supervivencia de casi 6 años y una probabilidad de supervivencia a los 4,76 años del 73% (**figura 11**). Se demostró una correlación entre realce no nodular y una menor supervivencia ($p=0,023$) (**figura 12**). No se obtuvieron resultados significativos entre el realce heterogéneo y una mayor supervivencia ($p=0,076$), comparativamente con los realces homogéneo y en anillo.

Imágenes en esta sección:

Recidiva según el tipo de realce

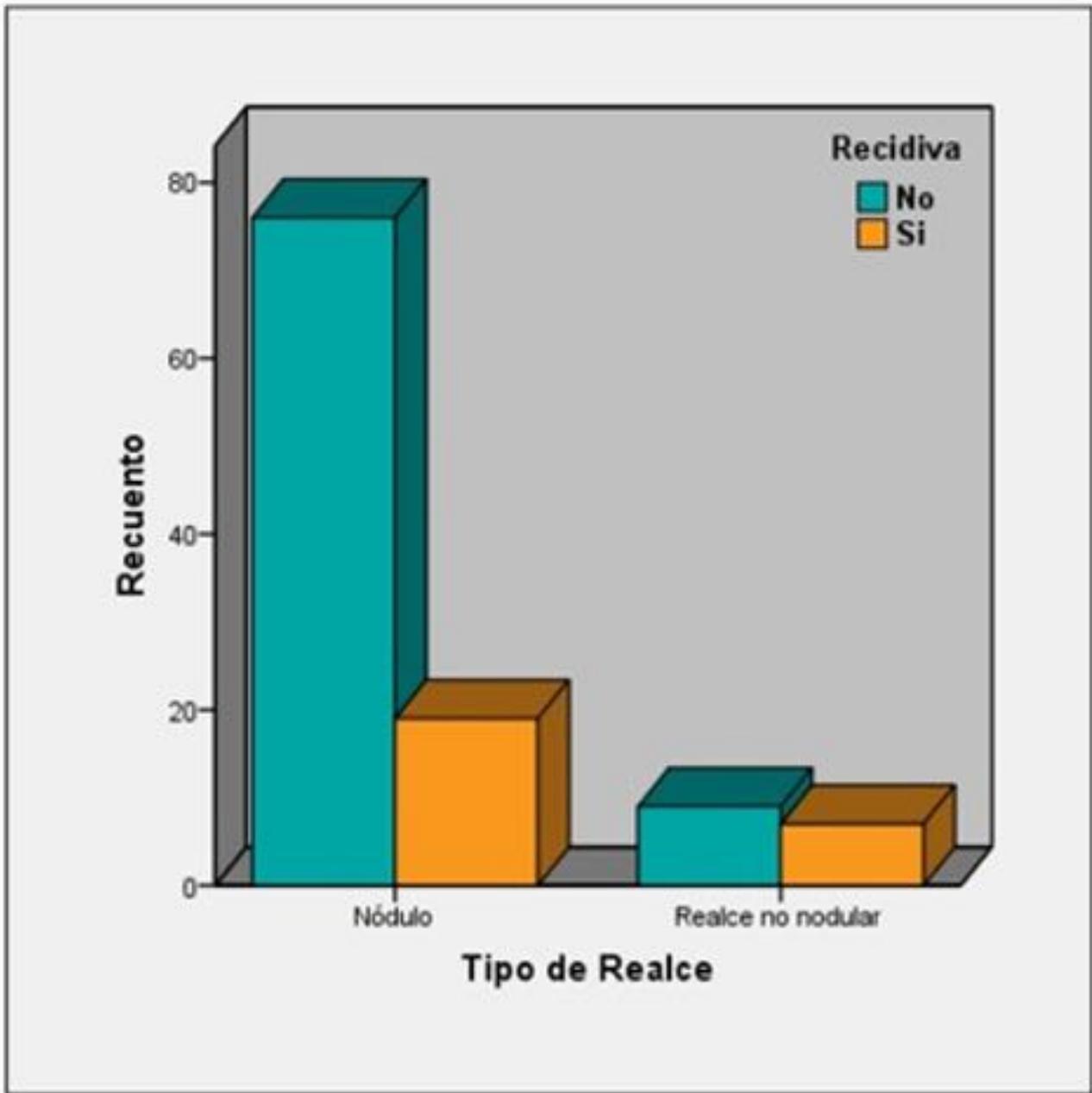


Fig. 4: Tipo de realce con contraste en función de ausencia o presencia de recidiva: El realce nodular es el tipo de realce prevalente en las pacientes con y sin recidiva. Sin embargo, el tipo de realce no nodular es significativo en el grupo de recidiva comparativamente con el grupo de realce nodular ($p=0,038$).

Recidiva según el % de restricción a la difusión

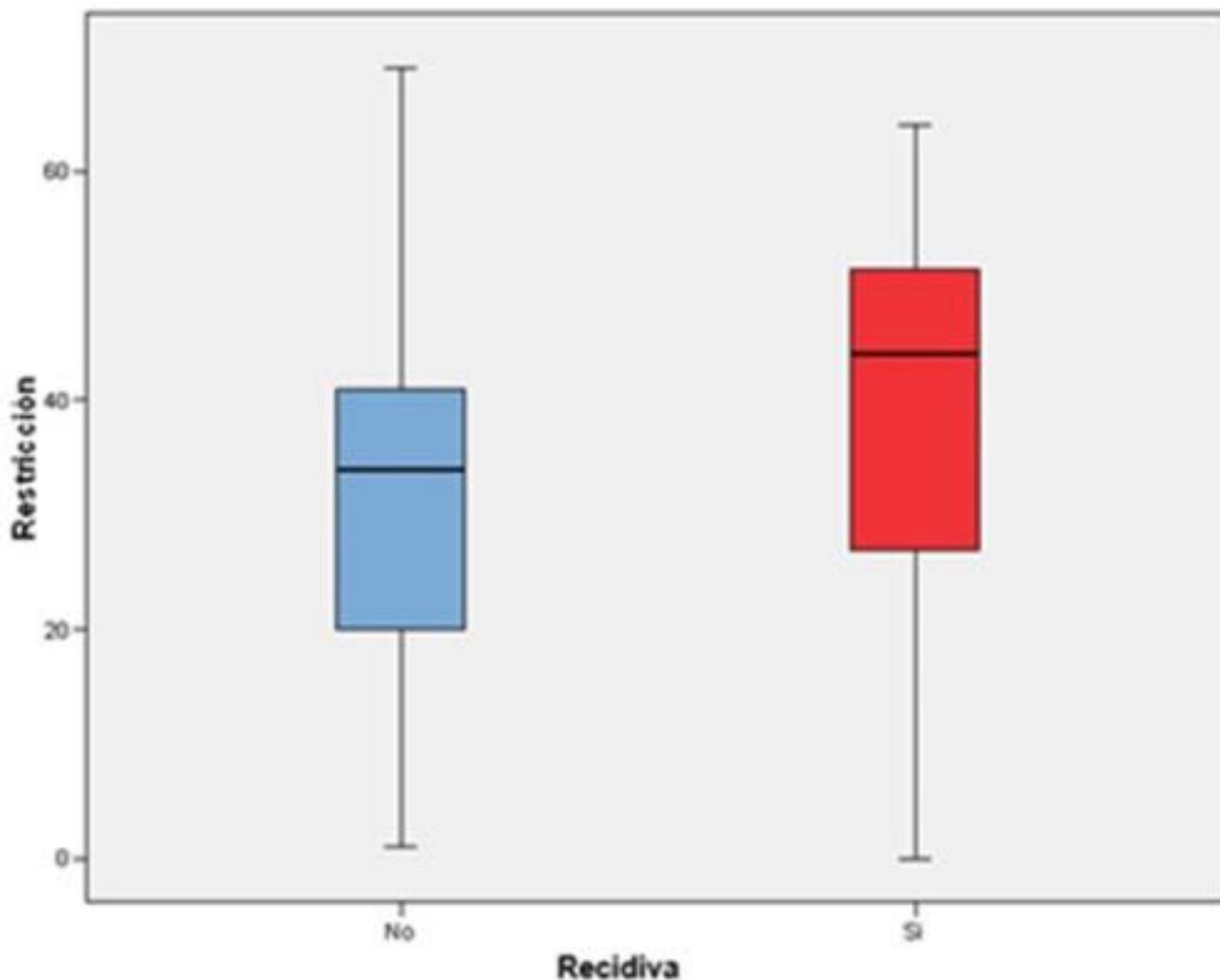


Fig. 5: Porcentajes de restricción a la difusión en función de ausencia o presencia de recidiva: Se observaron valores más altos de restricción a la difusión en el grupo con recidiva tumoral, sin relación estadísticamente significativa ($p=0,079$).

Recidiva según el % de Ki-67

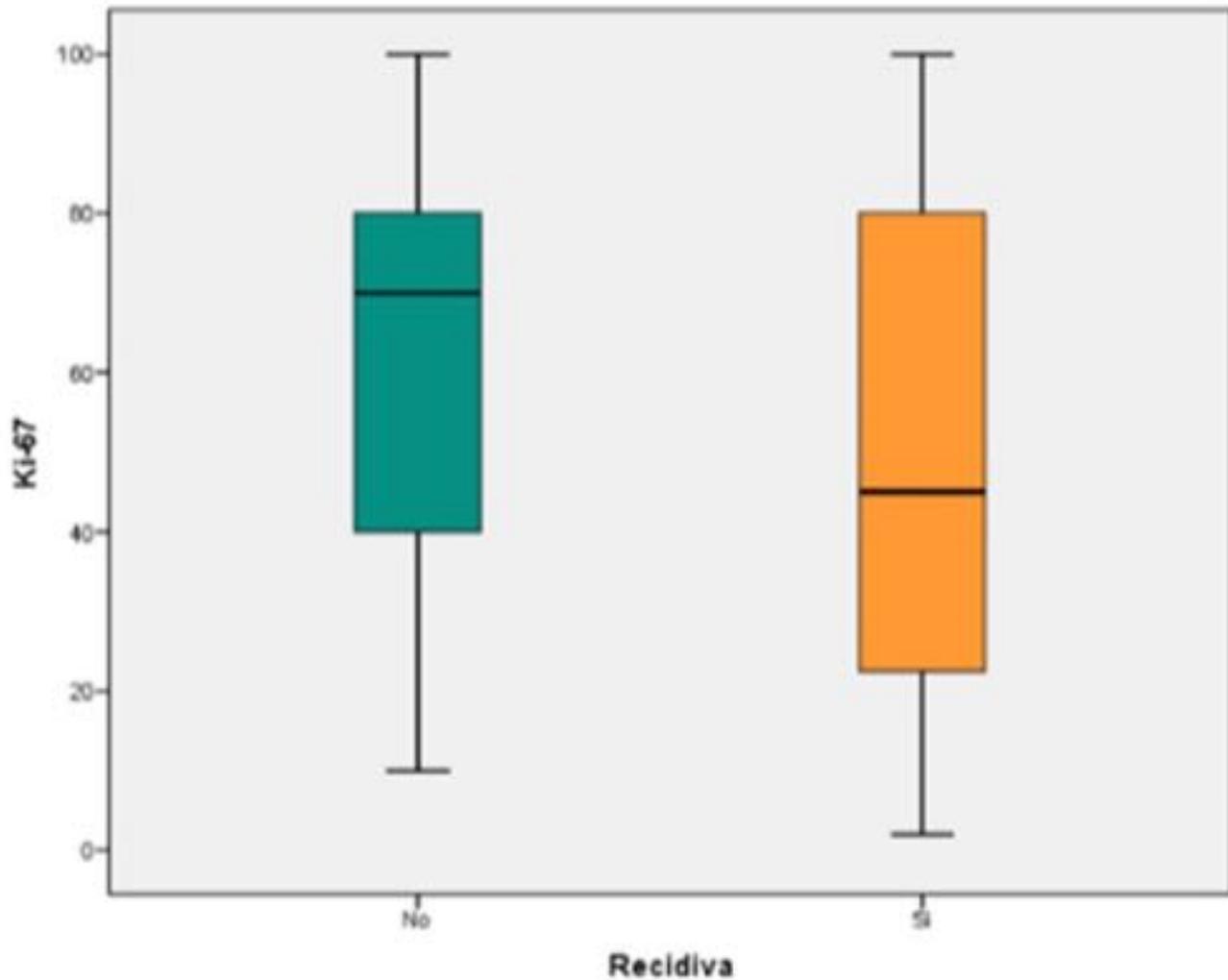


Fig. 6: Porcentajes de ki 67 en función de ausencia o presencia de recidiva: Se observaron valores más bajos de ki 67 en el grupo con recidiva tumoral, sin relación estadísticamente significativa ($p=0,052$).

Tabla de contingencia Respuesta Patológica (agrupada) * Respuesta Radiológica (agrupada)

TABLA DE CONTINGENCIA		RESPUESTA RADIOLÓGICA (AGRUPADA)			TOTAL
		NO RESPUESTA	RESPUESTA PARCIAL (menor y mayor)	RESPUESTA COMPLETA	
RESPUESTA PATOLÓGICA (AGRUPADA)	G1	2	0	0	2
	G2, 3 y 4	0	18	3	21
	G5	0	6	14	20
TOTAL		2	24	17	43

Tbl. 7: Tabla de contingencia de Respuesta Patológica (agrupada) y Respuesta Radiológica (agrupada).

Escala cualitativa para la interpretación del índice Kappa

INDICE KAPPA	GRADO DE ACUERDO
<0	SIN ACUERDO
0-0,2	BAJO
0,2-0,4	DISCRETO
0,4-0,6	MODERADO
0,6-0,8	BUENO
0,8-1	CASI PERFECTO

Kappa= 0,613

Tbl. 8: Escala cualitativa para la interpretación del índice Kappa. En nuestro estudio hemos obtenido un índice Kappa= 0,613 correspondiente con un acuerdo bueno entre la respuesta radiológica y patológica.

Respuesta radiológica en función de la restricción a la difusión

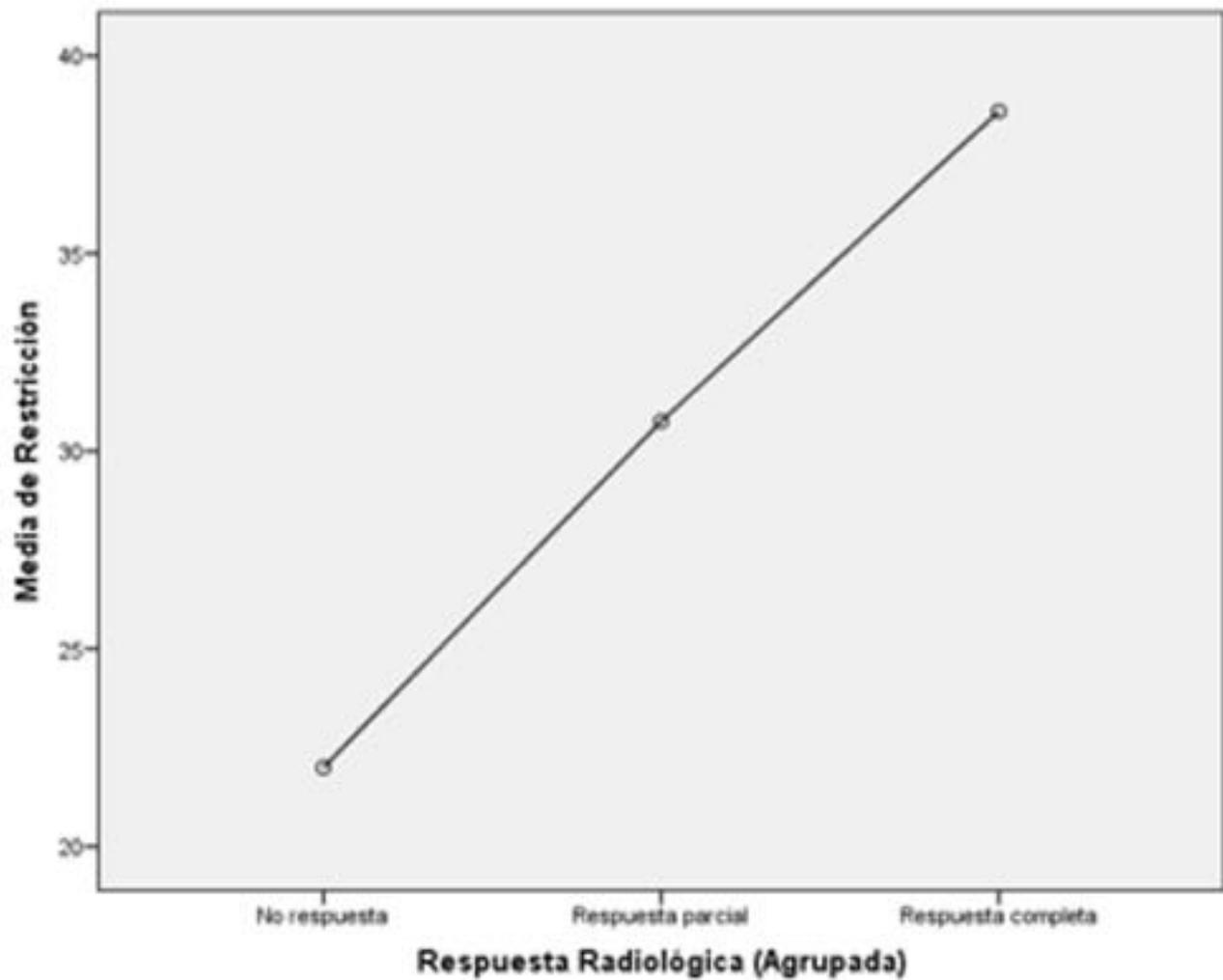


Fig. 9: Gráfica de correlación entre el porcentaje de restricción a la difusión y la respuesta radiológica al tratamiento QT: se muestra que a valores más altos de restricción a la difusión pre-tratamiento la respuesta radiológica a la QT también es mayor ($p=0,198$).



Fig. 10: Gráfica de correlación entre el porcentaje de restricción a la difusión y la respuesta patológica al tratamiento QT: se muestra que a valores más altos de restricción a la difusión pre-tratamiento la respuesta patológica a la QT también es mayor ($p=0,144$).

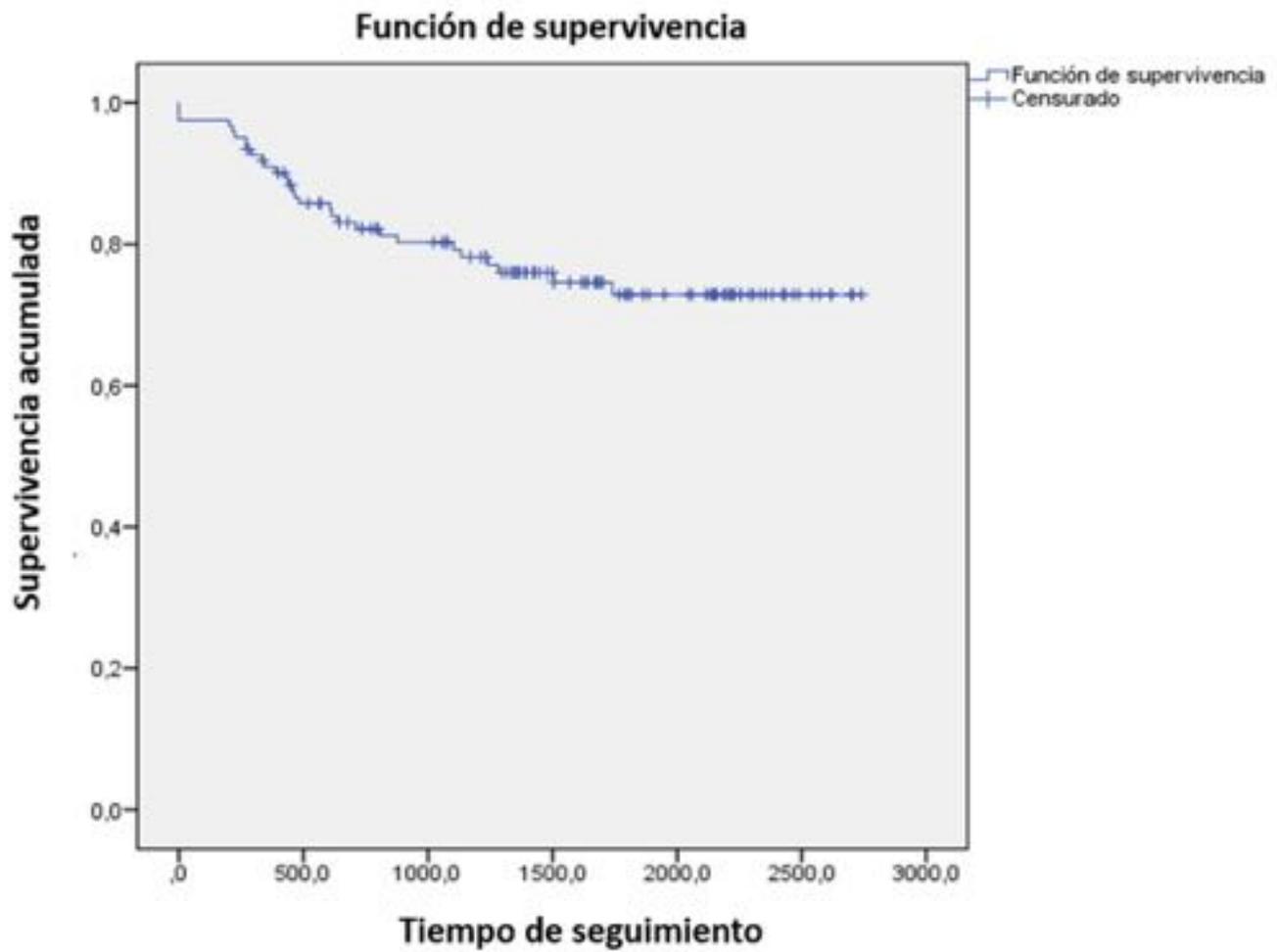


Fig. 11: Función de supervivencia: Se muestra la supervivencia con respecto al tiempo de seguimiento. Media estimada de supervivencia de casi 6 años y probabilidad de supervivencia a los 4,76 años del 73%.

Función de supervivencia en función del tipo de realce

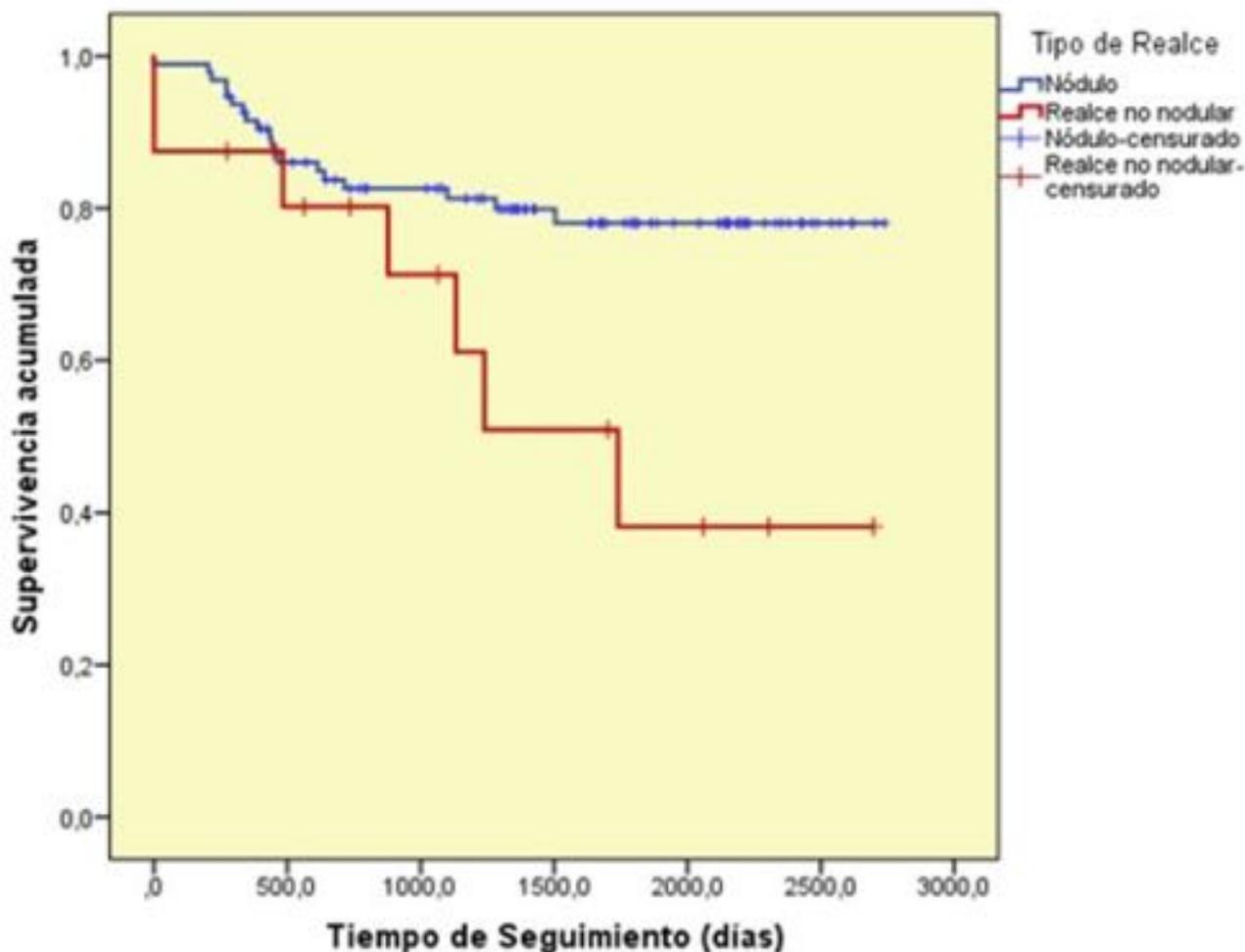


Fig. 12: Funciones de supervivencia en función del tipo de realce: Las pacientes con realce no nodular presentan una significativa menor supervivencia comparativamente con el realce nodular ($p=0,023$).

Conclusiones

De nuestro estudio podemos concluir que el realce no nodular se relacionó con un peor pronóstico. La restricción a la difusión, los valores de Ki67 y el realce en anillo no se relacionaron con un peor pronóstico. Se demostró buena correlación radio-patológica de respuesta al tratamiento QT, sin demostrar diferencias significativas en la supervivencia. No demostramos resultados significativos entre los valores altos de restricción a la difusión pre-tratamiento y mejor respuesta radio-patológica.

Bibliografía / Referencias

1. [Dogan BE](#), [Turnbull LW](#). Imaging of triple-negative breast cancer. [Ann Oncol](#). 2012; 23 Suppl 6:vi23-9.
2. Comanescu M, Bussolati G. Cancer stem cells biomarkers in triple negative invasive carcinoma of the breast and associated in situ lesions. *Rom J Morphol*. 2014;55(2 Suppl):569-74.
3. Schmadeka R, Harmon BE, Singh M. Triple-negative breast carcinoma. Current and emerging concepts. *Am J Clin Pathol*. 2014; 141:462-77.
4. Uematsu T, Kasami M, Yuen S. Triple-negative breast cancer: correlation between MR imaging and pathologic findings. *Radiology*. 2009; 250:638-47.
5. Marcos de Paz LM, Tejerina A, Arranz ML, Calvo de Juan V. Resonancia magnética de mama: cambios en la imagen del cáncer tratado con neoadyuvancia. Correlación con subtipos moleculares. *Radiología*. 2011.
6. Lin NU, Claus E, Sohl J, Razzak AR, Arnaout A, Winer EP. Sites of distant recurrence and clinical outcomes in patients with metastatic triple negative breast cancer: high incidence of central nervous system metastases. *Cancer*. 2008;113:2638-45.
7. Yagata H, Kajiura Y, Yamauchi H. Current strategy for triple-negative breast cancer: appropriate combination of surgery, radiation, and chemotherapy. *Breast Cancer*. 2011; 18:165-73.
8. Padhani AR, Hayes C, Assersohn L, Powles T, Mackris A, Suckling J, et al. Prediction of clinic pathologic response of breast cancer to primary chemotherapy at contrast enhanced MR imaging: initial clinical results. *Radiology* 2006; 239:361-74.
9. 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(9):1069-77
10. [Moon HG](#), [Han W](#), [Ahn SK](#), [Cho N](#), [Moon WK](#), [Im SA](#), et al. Breast cancer molecular phenotype and the use of HER2-targeted agents influence the accuracy of breast MRI after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg*. 2013; 257:133-37.
11. [Chen JH](#)¹, [Bahri S](#), [Mehta RS](#), [Kuzucan A](#), [Yu HJ](#), [Carpenter PM](#), et al. Breast cancer: evaluation of response to neoadjuvant chemotherapy with 3.0-T MR imaging. *Radiology*. 2011; 261:735-43.
12. [Chen JH](#), [Agrawal G](#), [Feig B](#), [Baek HM](#), [Carpenter PM](#), [Mehta RS](#), et al. Triple-negative breast cancer: MRI features in 29 patients. *Ann Oncol*. 2007;18:2042-43.
13. Bufi E, Belli P, Di Matteo M, Terribile D, Franceschini G, Nardone L, et al. Effect of breast cancer phenotype on diagnostic performance of MRI in the prediction to response to neoadjuvant treatment. *European Journal of Radiology*.2014; 83:1631-38.
14. Park SH, Moon W, Cho N, Song IC, Chang JM, Park I-A, et al. Diffusion-weighted MR Imaging: pretreatment prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *Radiology*.2010; 257:56-63.
15. Rieber A, Brambs HJ, Gabelmann A, Heilmann V, Kreienberg R, kühn T. Breast MRI for monitoring response of primary breast cancer to neo-adjuvant chemotherapy. *Eur Radiol*. 2002; 12:1711-9.
16. [Denis F](#), [Desbiez-Bourcier AV](#), [Chapiron C](#), [Arbion F](#), [Body G](#), [Brunereau L](#). Contrast enhanced magnetic resonance imaging underestimates residual disease following neoadjuvant docetaxel based chemotherapy for breast cancer. [Eur J Surg Oncol](#). 2004;30:1069-7.
17. [Honeth G](#), [Bendahl PO](#), [Ringnér M](#), [Saal LH](#), [Gruvberger-Saal SK](#), [Lövgren K](#), et al. The CD44+/CD24- phenotype is enriched in basal-like breast tumors. *Breast Cancer Res*. 2008;10:R53.
18. Schwartz T, Stark A, Pang J, Awuah B, Kleer CG, Quayson S, et al. Expression of aldehyde dehydrogenase 1 as a marker of mammary stem cells in benign and malignant breast lesions of Ghanaian women. *Cancer*. 2013;119:488-94.
19. Schmitz AMT, Loo CE, Wesseling J, Pijnappel RM, Gilhuijs KGA. 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.
20. Leek RD, Landers RJ, Harris AL, Lewis CE. Necrosis correlates with high vascular density and focal macrophage infiltration in invasive carcinoma of the breast. *Br J Cancer* 1999; 79:991-95.
21. Fisher ER, Anderson S, Redmond C, Fisher B. Pathologic findings from the national surgical

- adjuvant breast Project B-06:10 year pathologic and clinical prognostic discriminants. *Cancer* 1993;71:2507-2514.
22. Jimenez RE, Wallis T, Visscher DW. Centrally necrotizing carcinoma of the breast: a distinct histologic subtype with aggressive clinical behaviour. *Am J Surg Pathol*. 2001; 25:331-37.
23. Kawashima H, Inokuchi M, Furukawa H, Kitamura S. Triple-negative Breast Cancer: are the imaging findings different between responders and nonresponders to neoadjuvant chemotherapy? *Acad Radiol*. 2011; 18:963-969.
24. Kim JY, Kim SH, Kim YJ, Kang BJ, An BJ, Lee W, et al. Enhancement parameters on dynamic contrast enhanced breast MRI: do they correlate with prognostic factors and subtypes of breast cancers? *Magnetic Resonance Imaging*. 2015; 33:72-80.
25. Bae MS, Park SY, Song SE, Kim WH, Lee SH, Han W, et al. Heterogeneity of triple-negative breast cancer:mammographic, US,and MR imaging features according to androgen receptor expression. *Eur Radiol*. 2015; 25:419-27.
26. Agoff SN, Swanson PE, LindenH, Hawes SE, Lawton TJ. Androgen receptor expression in estrogen receptor-negative breast cancer: immunohistochemical, clinical, and prognostic associations. *Am J Clin Pathol*. 2013;120:725-31.
27. Kyndi M, Sorensen FB, Knudsen H, Overgaard M, Nielsen HM, Overgaard J, et al. Estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and response to postmastectomy radiotherapy in high-risk breast cancer: the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol*. 2008; 26:1419-26.