

Predicción del resultado del test Oncotype con RM mamaria de 1.5T en tumores RE+/Her2-.



Ines Suñén Amador¹, M. Carmen García Mur¹, Ana
Isabel García Barrado¹, Mateo Ciotti López¹,
Ignacio Dieste Grañena¹, Julián J. García Maroto¹.

¹Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

Conflicto de interés:

No hay conflictos de interés que declarar

Objetivo:

Evaluar la relación del coeficiente de difusión aparente (CDA) en la secuencia de difusión ($b=0, 800 \text{ s/mm}^2$) y otras características radiológicas y anatomopatológicas de los tumores luminales en resonancia magnética (RM) mamaria de 1.5T con el resultado del test Oncotype DX.

Material y método:

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica de la Comunidad Autónoma de Aragón (CEICA).

Diseño: estudio observacional retrospectivo

Selección de pacientes: se incluyeron consecutivamente las pacientes con cáncer de mama (CM) a las que se les había realizado una RM de estadificación y el panel genético Oncotype DX entre enero de 2015 y diciembre de 2018.

Grupos: se dividió a las pacientes en tres grupos según el resultado del test: <18 (riesgo bajo), 18-30 (riesgo intermedio) y >31 (riesgo alto).

Criterios de inclusión:

- Edad mayor de 18 años
- Diagnóstico histológico de CM luminal (RE+/Her2-)
- CM estadio I ó II (T1-T2, N0, M0)
- RM mamaria de estadificación preoperatorio con secuencia DWI y estudio dinámico T1

Criterios de exclusión:

- Embarazo o puerperio
- Género masculino
- Multifocalidad o multicentricidad
- Afectación ganglionar clínica, radiológica o patológica
- Lesiones a distancia
- Otra neoplasia conocida
- Estudio de RM afectado significativamente por artefactos o baja calidad de la técnica
- RM realizada en otro centro

Recogida de datos y análisis:

Se obtuvo el CDA y el porcentaje de restricción a la difusión de las lesiones mamarias, su tamaño (mm) y el tipo de realce tras la administración de gadolinio.

Se recogieron los antecedentes familiares y personales y la anatomía patológica.

Todo ello se relacionó con el riesgo de recidiva (bajo: <18, intermedio: 18-30 y alto: >30) estimado en el test Oncotype DX.

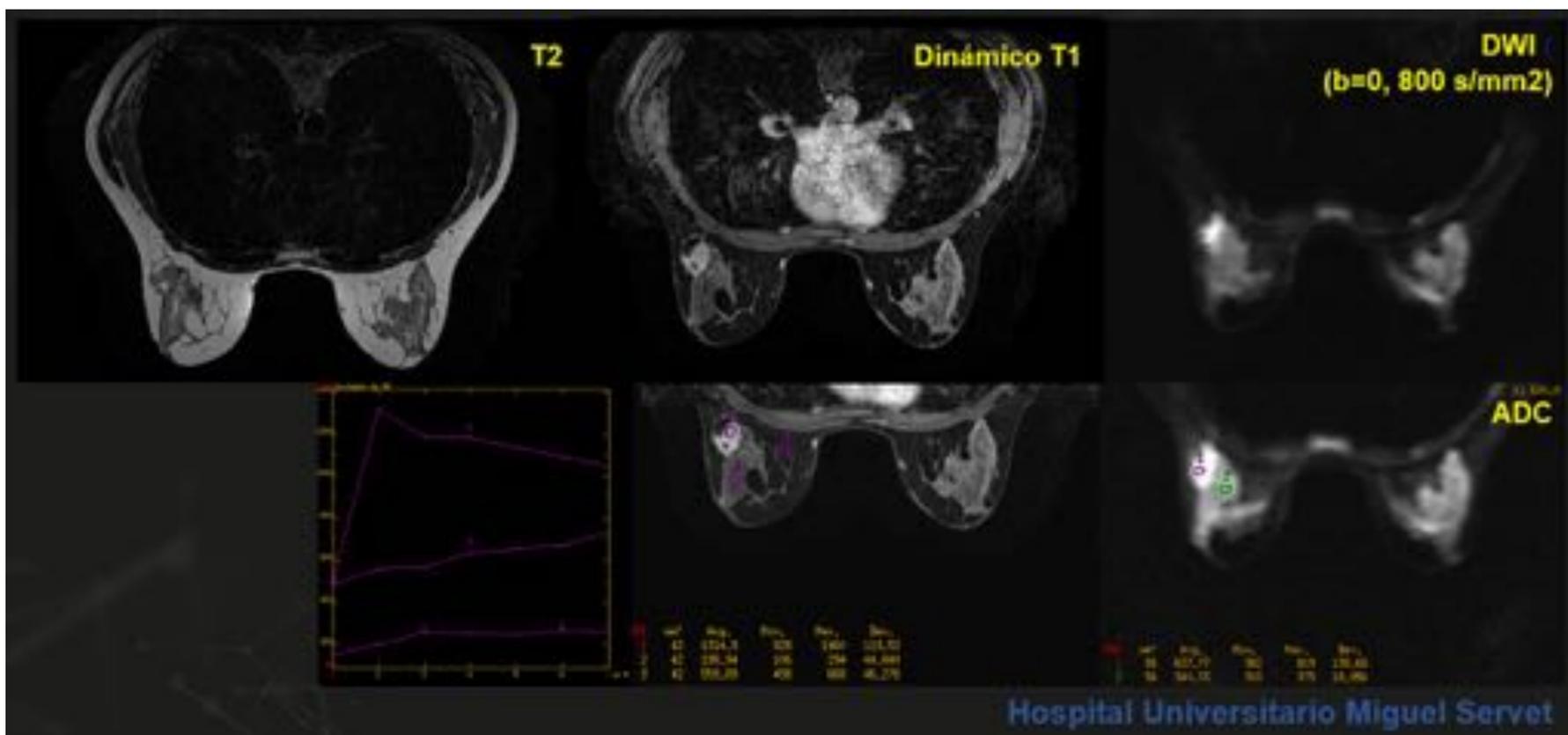


FIGURA 1. Protocolo de estudio RM

Resultados:

Se revisaron 113 RM mamarias de pacientes con el test Oncotype DX realizado, de las cuales 43 fueron excluidas.

Motivos de exclusión: baja calidad diagnóstica debido a artefactos por movimiento (1), imposibilidad de valoración del CDA (21) y realización en otro centro o equipo (21).

Finalmente, la muestra incluyó **70 pacientes** con una **edad media de 50,78 ± 9,75 años**.

ONCOTYPE		ANATOMÍA PATOLÓGICA	
	18,14 ± 8,78x (puntuación)	Tipo de tumor	
Riesgo bajo (<18)	40 (57,1%)	CDI	63 (90,0%)
Riesgo moderado (18-30)	21 (30,0%)	CLI	2 (2,9%)
Riesgo alto (>30)	9 (12,9%)	Carcinoma papilar	3 (4,3%)
		Carcinoma medular	1 (1,4%)
		Carcinoma coloide	1 (1,4%)
RM		Grado tumoral/ Clasificación	
Tamaño lesión	19,91 ± 10,67 mm	I (3-5)	19 (27,1%)
T1 (≤ 2 cm)	40 (57,1%)	II (6-7)	51 (72,9%)
T2 (2-5 cm)	28 (40,0%)	III (8-9)	0 (0%)
T3 (≥ 5 cm)	2 (2,9%)	Ki67	28,87 ± 16,78
Afectación nodal	0 (0%)	<14%	18 (25,7%)
Realce		≥14%	51 (72,9%)
Masa	62 (88,6%)	p53 (N=37)	28,87 ± 16,76*
No masa	8 (11,4%)	Negativo	15 (21,4%)
		Positivo	22 (31,4%)
DWI		* Media y DE de los resultados positivos	
CDA (x10 ⁻³ mm ² /s)	0,0012140 ± 0,00015101	Receptores de estrógeno (RE)	
Restricción a la difusión (N=58)	35,38 ± 19,90	Débil (+)	3 (4,3%)
		Fuerte (++)	15 (21,4%)
		Muy fuerte (+++)	52 (74,3%)
		Expression (%)	93,86 ± 13,52%
		Receptores de progesterona (RP)	
		Negativos	7 (10,0%)
		Positivos	63 (90,0%)
		Her2	
		Negativos	70 (100%)

Abreviaturas: CDA, coeficiente de difusión aparente; CDI, carcinoma ductal infiltrante; CLI, carcinoma lobulillar infiltrante; RE, receptores de estrógenos; RP, receptores de progesterona

FIGURA 2. Descripción de resultados

Riesgo según Oncotype DX

		Bajo (<18)	Moderado (18-30)	Alto (>30)	
Tamaño de la lesión en RM	T1 (≤ 2 cm)	23 (57,5%)	13 (61,9%)	4 (44,4%)	p= 0,531 ^(A)
	T2 (2-5 cm)	16 (40,0%)	8 (38,1%)	4 (44,4%)	
	T3 (≥ 5 cm)	1 (2,5%)	0 (0%)	1 (11,1%)	
Realce de la lesión en T1	Tipo masa	34 (85,0%)	20 (95,2%)	8 (88,9%)	p= 0,490 ^(A)
	Tipo no masa	6 (15,0%)	1 (4,8%)	1 (11,1%)	
CDA ($\times 10^{-3}$ mm²/s)		0,0012625 \pm 0,00014646	0,0011310 \pm 0,0014515	0,0011922 \pm 0,00009510	p= 0,004 ^(B)
		* p=0,001 entre grupos de riesgo bajo y moderado en el análisis post-hoc			
Restricción a la difusión (%) N=38		36,4 \pm 22,8	34,1 \pm 6,4	34,1 \pm 16,1	p= 0,909 ^(B)

Abreviaturas: CDA, coeficiente de difusión aparente. (A)Test de Chi cuadrado, (B)ANOVA

FIGURA 3. Relación de las características radiológicas de los tumores en RM 1.5T con el resultado del test Oncotype DX.

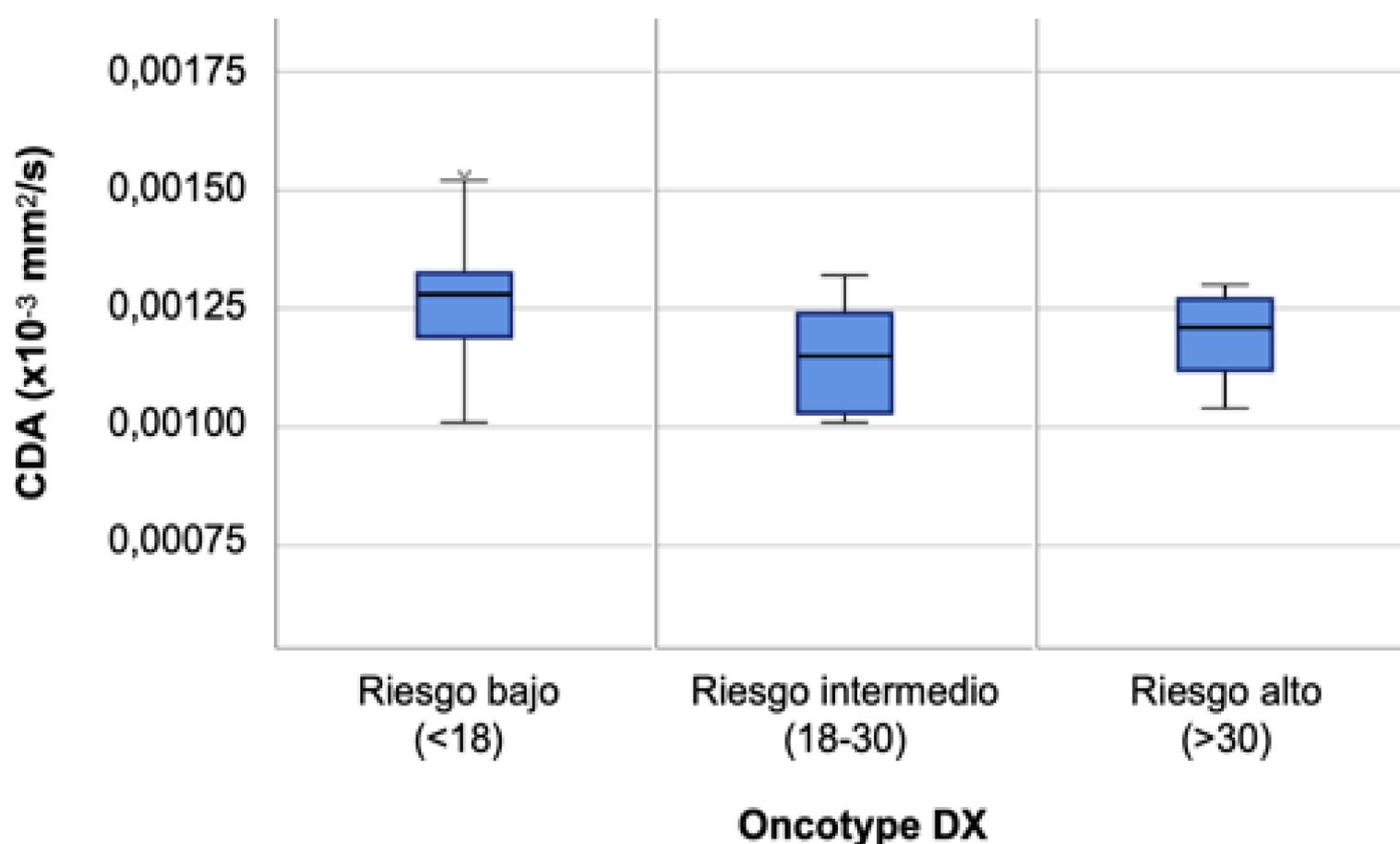


FIGURA 4. Diagrama de cajas que muestra los valores del CDA para riesgo bajo, intermedio y alto según el test Oncotype DX.

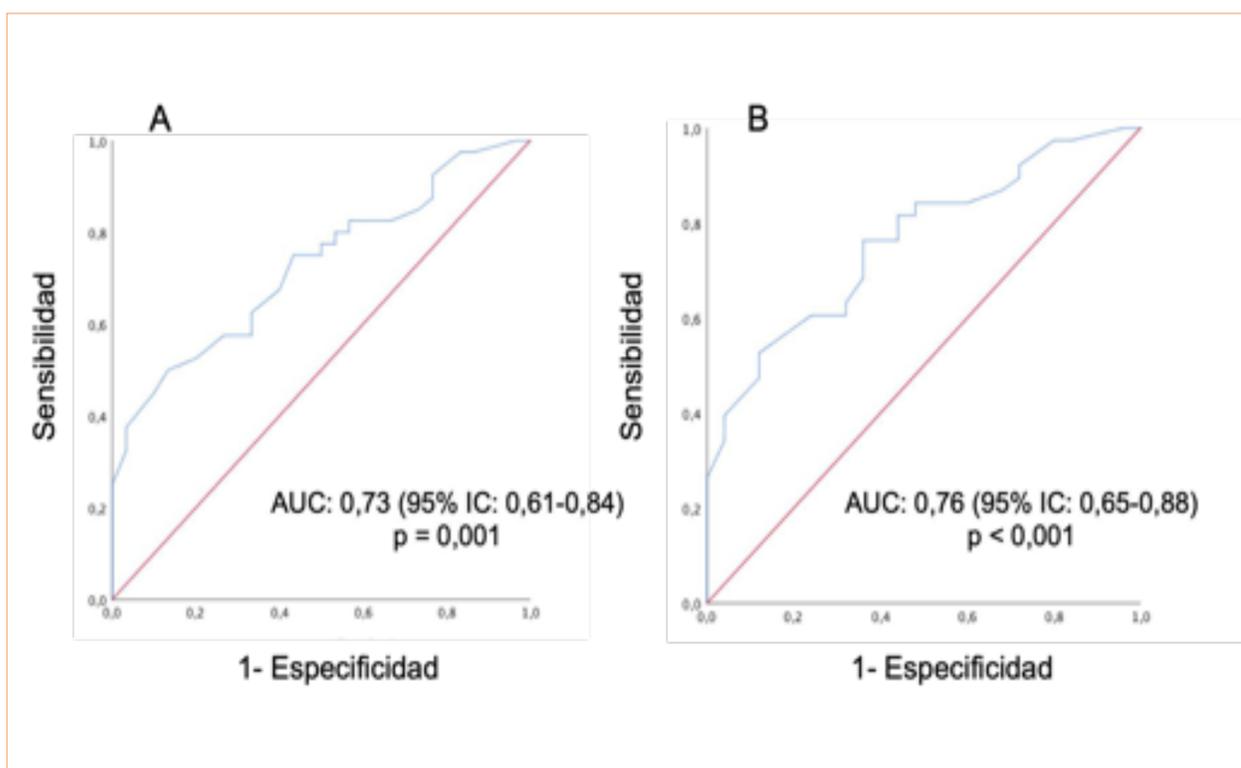


FIGURA 5. Curva de características operativas del receptor (ROC) y áreas bajo la curva (AUC) del CDA en la discriminación de los grupos de riesgo bajo e intermedio-alto clasificados según el test Oncotype DX en todos los tumores (A) y en aquellos con receptores de progesterona (RP) positivos (B).

	N=70	Riesgo según Oncotype DX			
		Bajo (<18)	Moderado (18-30)	Alto (>30)	
Tipo histológico					
CDI	63 (90,0%)	34 (85,0%)	21 (100%)	8 (88,9%)	p= 0,169 ^(A)
CLI	2 (2,9%)	2 (5,0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Papilar	3 (4,3%)	3 (7,5%)	0 (0%)	0 (0%)	
Coloide	1 (1,4%)	1 (2,5%)	0 (0%)	0 (0%)	
Tubular	1 (1,4%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (11,1%)	
Grado tumor: Clasificación Nottingham					
I (3-5)	19 (27,1%)	12 (30,0%)	5 (23,8%)	2 (22,2%)	p= 0,821 ^(A)
II (6-7)	51 (72,9%)	28 (70,0%)	16 (76,2%)	7 (77,8%)	
III (8-9)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Ki67					
<14%	18 (25,7%)	10 (25,0%)	8 (38,1%)	1 (11,1%)	p= 0,494 ^(A)
≥14%	51 (72,9%)	30 (75,0%)	13 (61,9%)	8 (88,9%)	
p53 (N=37)					
Negativo	15 (21,4%)	6 (33,3%)	7 (53,8%)	2 (33,3%)	p= 0,479 ^(A)
Positivo	22 (31,4%)	12 (66,7%)	6 (46,2%)	4 (66,7%)	
RE					
Débil (+)	3 (4,3%)	3 (7,5%)	0 (0%)	0 (0%)	p= 0,213 ^(A)
Fuerte (++)	15 (21,4%)	8 (20,0%)	3 (14,3%)	4 (44,4%)	
Muy fuerte (+++)	52 (74,3%)	29 (55,8%)	18 (85,7%)	5 (55,6%)	
Expresión (%)	93,86 ±	92,9 ± 14,6	95,1 ± 12,7	95,6 ± 10,5	p= 0,780 ^(B)
RP					
Negativos	7 (10,0%)	2 (5,0%)	2 (9,5%)	3 (33,3%)	p= 0,033 ^(A)
Positivos	63 (90,0%)	38 (95,0%)	19 (90,5%)	6 (66,7%)	

Abreviaturas: RE, receptores de estrógenos; RP, receptores de progesterona. (A) Test de Chi cuadrado, (B) ANOVA

FIGURA 6. Curva de características operativas del receptor (ROC) y áreas bajo la curva (AUC) del CDA en la discriminación de los grupos de riesgo bajo e intermedio-alto clasificados según el test Oncotype DX en todos los tumores (A) y en aquellos con receptores de progesterona (RP) positivos (B).

Discusión:

En el presente estudio, se encontraron diferencias en los valores del CDA en RM mamaria entre los diferentes grupos de riesgo de recidiva estimados por el test génico Oncotype DX.

Los tumores clasificados como bajo riesgo, es decir, que no se beneficiarían de quimioterapia, mostraron un CDA medio más alto que los de riesgo intermedio.

Las lesiones clasificadas como alto riesgo registraron una menor expresión de RP.

- **Roknsharifi et al.** [3]: clasificaron las lesiones en dos grupos según riesgo de recidiva, bajo e intermedio-alto, y encontraron valores inferiores del CDA en el grupo de riesgo intermedio-alto.
- **Amornsiripanitch et al.** [4]: obtuvieron resultados en la misma línea, así como valores de CDA más bajos en lesiones con mayor grado tumoral.
- **Thakur et al.** [5]: no sólo hallaron esta relación entre el CDA y el riesgo estimado por Oncotype DX, sino que comprobaron que el resultado era independiente del valor de b utilizado en la secuencia DWI, con un coeficiente de correlación de $R^2=0,8171$.
- **Kim et al.** [6]: fueron los primeros en manejar histogramas en la valoración del CDA y encontraron diferencias en el valor diferencial del CDA, siendo al contrario que en los autores antes citados, bajo en el grupo de bajo riesgo de recidiva.

Conclusiones:

1. Las lesiones categorizadas como bajo riesgo de recidiva según el test Oncotype DX asociaron valores de CDA significativamente más altos que el resto de grupos ($p=0,04$) y una expresión más frecuente de RP ($p=0,038$).
2. El valor de CDA clasificó como riesgo bajo o intermedio-alto según Oncotype DX con un área bajo la curva (AUC) de 0,73 ($p=0,001$) para todos los tumores y de 0,76 ($p<0,001$) en lesiones con RP positivos.
3. Se ha evaluado el valor de CDA como posible factor pronóstico, aunque son necesarios más estudios para establecer modelos predictivos fiables.

Bibliografía:

1. Henry NL, Somerfield MR, Abramson VG, Ismaila N, Allison KH, Anders CK, Chingos DT, Eisen A, Ferrari BL, Openshaw TH, Spears PA, Vikas P, Stearns V. Role of Patient and Disease Factors in Adjuvant Systemic Therapy Decision Making for Early-Stage, Operable Breast Cancer: Update of the ASCO Endorsement of the Cancer Care Ontario Guideline. *J Clin Oncol.* 2019 Aug 1;37(22):1965-1977.
2. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology.* 2019;30(10):1674.
3. Roknsharifi S, Fishman MDC, Agarwal MD, Brook A, Kharbanda V, Dialani V. The role of diffusion weighted imaging as supplement to dynamic contrast enhanced breast MRI: Can it help predict malignancy, histologic grade and recurrence? *Academic radiology.* 2019;26(7):923-9.
4. Amornsiripanitch N, Nguyen VT, Rahbar H, Hippe DS, Gadi VK, Rendi MH, et al. Diffusion-weighted MRI characteristics associated with prognostic pathological factors and recurrence risk in invasive ER+/HER2- breast cancers. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI.* 2018;48(1):226-36.
5. Thakur SB, Durando M, Milans S, Cho GY, Gennaro L, Sutton EJ, et al. Apparent diffusion coefficient in estrogen receptor-positive and lymph node-negative invasive breast cancers at 3.0T DW-MRI: A potential predictor for an oncotype Dx test recurrence score. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI.* 2018;47(2):401-9.
6. Kim JY, Kim JJ, Hwangbo L, Lee JW, Lee NK, Nam KJ, et al. Diffusion-weighted MRI of estrogen receptor-positive, HER2-negative, node-negative breast cancer: association between intratumoral heterogeneity and recurrence risk. *European radiology.* 2020;30(1):66-76.