

ORIGINAL

Factores pronósticos de respuesta a quimioterapia mediante RM en tumores triple negativos



Cristina Sebastián Sebastián^{a,*}, Silvia Cruz Ciria^b, Carmen García Mur^b,
Belén Gros Bañeres^c, Carolina Muel Guerrero^b, David Santiago Rosero Cuesta^d
y Leire Álvarez Pérez^e

^a Servicio de Radiodiagnóstico, Departamento de radiología, Hospital MAZ, Zaragoza, España

^b Servicio de Radiodiagnóstico, Departamento de radiología mamaria, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

^c Servicio de Urgencias, Departamento de medicina, psiquiatría y dermatología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

^d Servicio de Anatomía patológica, Departamento de patología mamaria, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

^e Servicio de Radiodiagnóstico, Departamento de radiología mamaria, Hospital Quirón, Madrid, España

Recibido el 9 de febrero de 2017; aceptado el 10 de mayo de 2017

Disponible en Internet el 1 de junio de 2017

PALABRAS CLAVE

Cáncer de mama;
Triple negativo;
Factores pronósticos;
Quimioterapia
neoadyuvante;
RM;
Respuesta al
tratamiento

Resumen

Objetivo: Analizar si la perfusión y restricción a la difusión de los tumores triple negativos en la resonancia magnética de estadificación se correlacionan con la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante (QTN). Correlacionar la respuesta radiopatológica a la QTN y estudiar si el grado de respuesta asocia un peor pronóstico.

Pacientes y métodos: Estudio retrospectivo de 73 pacientes con tumores triple negativos diagnosticados entre los años 2007 y 2014 con resonancia magnética de estadificación y de control posterior al tratamiento QTN. Se valoró el grado de respuesta radiológica al tratamiento QTN mediante resonancia magnética y la respuesta patológica en muestras quirúrgicas, siendo posible la correlación radiopatológica en 46 pacientes.

Resultados: Se determinó moderada concordancia radiopatológica a la respuesta quimioterápica ($\kappa=0,590$). Los tumores con un menor time to peak asociaban porcentajes mayores de respuesta radiológica completa ($p=0,022$) y los tumores con curvas funcionales tipo 3 se asociaban a mayores porcentajes de respuesta completa patológica ($p=0,024$). Se demostró menor supervivencia en las pacientes con menor respuesta radiológica ($p=0,004$) o patológica ($p=0,04$). No se encontró correlación entre los grupos de respuesta completa radiopatológica respecto al resto de grupos de respuesta y la supervivencia libre de enfermedad.

* Autora para correspondencia.

Correo electrónico: crissebseb@gmail.com (C. Sebastián Sebastián).

Conclusiones: Los tumores triple negativos con menor time to peak o con curvas tipo 3 presentaban mejor respuesta al tratamiento. Se ha demostrado mayor supervivencia en tumores con mayor grado de respuesta radiopatológica.

© 2017 SESPM. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Breast cancer;
Triple-negative;
Prognostic factors;
Neoadjuvant
chemotherapy;
MRI;
Treatment response

Prognostic factors of chemotherapy response at MRI in triple-negative tumours

Abstract

Objectives: To analyse whether perfusion and diffusion restriction in staging magnetic resonance imaging of triple-negative tumours correlate with response to neoadjuvant chemotherapy (NC). To correlate the radio-pathological chemotherapy response and determine whether the response is associated with a worse prognosis.

Patients and methods: Retrospective study of 73 patients with triple-negative tumours diagnosed between 2007 and 2014 with staging magnetic resonance imaging and follow-up magnetic resonance imaging after NC treatment. The radiological response to NC treatment at magnetic resonance imaging and the pathological response in surgical specimens were assessed. Radio-pathological correlation was feasible in only 46 patients.

Results: A moderate radiological-pathological concordance was found in relation to chemotherapy response ($\kappa = 0.590$). Tumours with lower time to peak of radiological complete response ($P = .022$) and tumours with functional type 3 curves were associated with higher percentages of pathological complete response ($P = .024$). Lower survival was demonstrated in patients with lower radiological ($P = .004$) or pathological ($P = .04$) response. No correlation was found between the complete radio-pathological response groups with respect to the rest of the response groups and disease-free survival.

Conclusions: Triple-negative N tumours with lower time to peak or type 3 curves showed better response to treatment. Increased survival was found in tumours with a higher level of radio-pathological response.

© 2017 SESPM. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El cáncer de mama (CM) triple negativo (TN) se caracteriza por la no expresión de receptores hormonales ni sobreexpresión del receptor 2 de crecimiento epidérmico humano (HER2 neu). Asocian un alto índice mitótico y un alto grado histológico lo que les confiere un comportamiento agresivo¹⁻³. A diferencia de los tumores que expresan receptores hormonales o HER2 neu, los tumores TN no presentan un factor oncogénico específico, por ello la quimioterapia es el tratamiento médico de elección^{4,5}. Sin embargo, respecto a otros subtipos, presentan una mayor respuesta a la quimioterapia especialmente en neoadyuvancia, con mayores porcentajes de respuesta completa patológica^{6,7}. La resonancia magnética (RM) es la técnica de elección para el control de la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante (QTN)⁸.

En la literatura se ha reseñado que la perfusión tumoral y los valores de coeficiente de difusión aparente (CDA) medidos en RM de estadificación pueden ser predictores de la respuesta al tratamiento neoadyuvante⁹⁻¹⁴. También se ha descrito en varios trabajos que las pacientes con respuesta completa al tratamiento QTN presentan un menor índice de recidivas^{15,16}.

Los objetivos de nuestro estudio son valorar si la perfusión tumoral (valores máximos de realce tumoral, time

to peak [TTP] y las curvas funcionales) y la restricción a la difusión en los estudios de RM de estadificación presentan relación con la respuesta a la QTN en los tumores TN. También correlacionar los grados de respuesta radiológica y patológica a la QTN en los tumores TN. Finalmente estudiar si la respuesta radiopatológica a la QTN en los tumores TN condiciona la recidiva tumoral y la supervivencia libre de enfermedad.

Pacientes y métodos

De las pacientes diagnosticadas de CM subtipo TN a las que, en nuestro centro (Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza), se les realiza de forma habitual RM de estadificación, revisamos retrospectivamente las realizadas desde el año 2007 al 2014. Se seleccionaron 73 pacientes con tumores TN que recibieron QTN. Para la elaboración del presente trabajo no fue necesario el permiso del comité de ética.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Pacientes con subtipo molecular TN confirmado por inmunohistoquímica.
- RM de estadificación y RM de control posterior a la QTN (entre 15-21 días tras el último ciclo).

El criterio de exclusión fue:

- Pacientes intervenidas en otro centro sanitario.

Todos los estudios de RM, se realizaron en el equipo RM Signa® HD de 1,5 T (GE Healthcare, Milwaukee, EE. UU.), gradiente Echo Speed Plus 33/120 y antena de superficie HD Breast de 8 canales. El protocolo utilizado incluyó las siguientes secuencias: FSE axial potenciada en T2 (TR: 4,64; TE: 90,9; ET: 13; grosor de corte: 2 mm; FOV: 32 × 32; matriz: 320 × 224), secuencia potenciada en difusión SE-EPI, en planos axiales, con factores $b = 0$ y $b = 600$ (TR: 8.000; TE: 61,3; grosor de corte: 5 mm; FOV: 34 × 34; matriz: 64 × 128, y estudio dinámico FSPGR T1 3D (TR: 5; TE: 2,4; grosor de corte: 2 mm; FOV: 34 × 34; matriz: 320 × 224), antes y 1, 2, 3, 4, 5 y 6 min después de la administración intravenosa de contraste paramagnético, 0,15 mmol/kg de Gd-DTPA a 3 ml/s seguido de bolo de suero salino de 20 ml. En el posprocesado se valoraron las imágenes de sustracción y el estudio dinámico para realizar análisis morfológico y funcional del realce tumoral y obtener curvas funcionales. Se estudiaron los mapas de CDA en los estudios de RM de estadificación y se calcularon los porcentajes de restricción a la difusión.

Factores valorados en resonancia magnética de estadificación

En la RM de estadificación se han valorado algunos factores ya analizados en nuestro anterior trabajo¹⁷ como el tamaño tumoral, y el grado y tipo morfológico de respuesta radiológica. Se han tenido en cuenta los valores cuantitativos máximos de intensidad de señal de la secuencia dinámica, medidos mediante la colocación de varias regiones de interés en las distintas fases del estudio dinámico y la determinación del TTP (realce máximo al 1.º, 2.º, 3.º, 4.º, 5.º o al 6.º min de la secuencia). También se han estudiado las curvas de captación (1: progresiva; 2: meseta; 3: lavado) y los porcentajes de restricción a la difusión mediante la medición de CDA.

Se compararon los valores de intensidad máxima de realce en la secuencia dinámica con los porcentajes de restricción a la difusión en las RM pretratamiento.

Respuesta radiológica y patológica a la quimioterapia neoadyuvante

Para el análisis de la respuesta se compararon los estudios de RM de estadificación y de control postratamiento por un radiólogo de más de 10 años de experiencia en patología mamaria (fig. 1).

Los grados de respuesta a la QTN se clasificaron según la escala de la Union for International Cancer Control (UICC), en función del grado de reducción del tamaño tumoral, midiendo los diámetros máximos del tumor en las imágenes de máxima intensidad con sustracción. Los 4 grupos de respuesta radiológica fueron: no respuesta (sin cambios en el tamaño tumoral), respuesta parcial menor (reducción del diámetro mayor tumoral inferior al 50%), respuesta parcial mayor (reducción superior al 50%) y respuesta completa (ausencia de realce). Para facilitar el análisis estadístico la respuesta radiológica en RM la agrupamos en: ausencia de

respuesta, respuesta parcial (menor o mayor) y respuesta completa.

Se valoró también el tipo morfológico de respuesta a la QTN: reducción concéntrica, cuando la disminución del tamaño tumoral era circunferencial; fragmentación, cuando la tumoración presentaba una segmentación interna; y mixto, cuando coexistían ambos patrones.

Tras la cirugía, la respuesta patológica fue valorada por un anatomopatólogo especialista en patología mamaria, empleando la clasificación de Miller y Payne. Al igual que en la respuesta radiológica, la respuesta patológica también la agrupamos en: grado 1 o no respuesta; respuesta parcial (incluimos los grados 2, 3 y 4) y respuesta completa (grado 5).

Se valoró el grado de concordancia de la respuesta radiopatológica y su relación con los tipos morfológicos de respuesta, los valores de intensidad máxima de realce, el TTP, las curvas funcionales y la restricción a la difusión (CDA). Posteriormente, se establecieron 2 grupos de respuesta tanto radiológica como patológica: respuesta completa y respuesta parcial (incluyendo la no respuesta) y se valoró si se establecía correlación con estos factores de RM.

Seguimiento

Todas las pacientes fueron seguidas hasta la fecha de su fallecimiento o la fecha final de seguimiento (1 agosto del 2016), analizando así las curvas de supervivencia y el tiempo libre de enfermedad. Se valoró la relación entre los grados de respuesta radiopatológica tanto con la recidiva tumoral como con la supervivencia libre de enfermedad, asimismo se analizó la relación entre la respuesta completa radiológica-patológica y la supervivencia. Finalmente se correlacionó el tipo morfológico de respuesta con la recidiva y la supervivencia.

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 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 la patológica. Los intervalos de confianza utilizados eran del 95% y un valor de $p < 0,05$ era considerado significativo.

Resultados

La muestra estuvo constituida por 73 mujeres que recibieron tratamiento QTN, de entre 21 y 80 años (media de $55,4 \pm 14,2$). El tamaño medio de las lesiones en las RM pretratamiento fue de $39,2 \pm 19$ mm. Los principales resultados se muestran en las Tablas 1, 2 y 3. Los valores medios

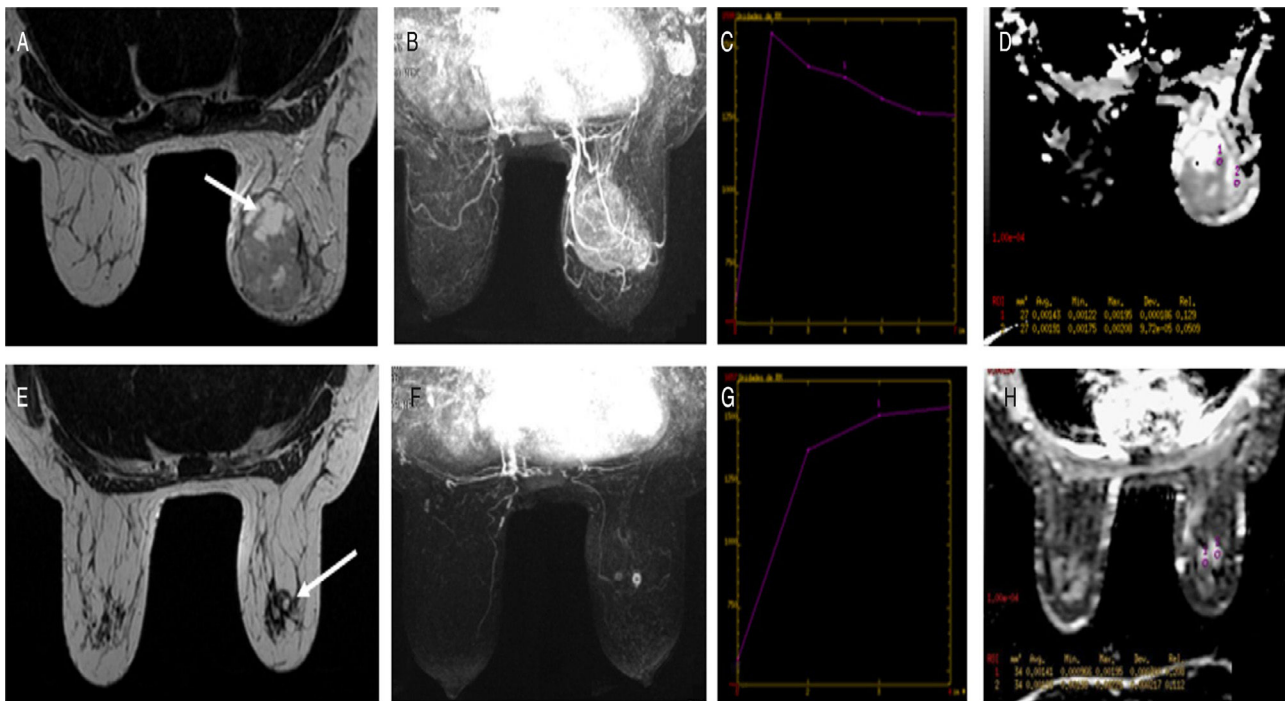


Figura 1 RM inicial de estadificación con planos axiales de la secuencia FSE T2 (A), reconstrucción de imágenes de máxima intensidad (B), curva funcional (C) y mapa de CDA (D). Se muestra una lesión tumoral bien delimitada, predominantemente isointensa en T2 (comparativamente con el tejido fibroglandular) con áreas hiperintensas por presencia de necrosis (flecha en A). Es una lesión con un realce heterogéneo y asocia muchos vasos de drenaje (B), una curva funcional tipo 3 (C) y leve restricción a la difusión (1D). En el estudio de RM de control postratamiento QTN (imágenes E-H), se observa una significativa reducción concéntrica del tamaño tumoral, superior al 50% siendo clasificada como reducción parcial mayor. La lesión es heterogénea con centro hiperintenso en T2 (flecha en E). La lesión manifiesta un realce interno «en anillo» (F), menos intenso y sin apenas vasos de drenaje y una curva funcional tipo 1 (G). La lesión presenta valores de CDA similares al estudio previo (H).

Tabla 1 Resultados descriptivos en RM de estadificación

Edad	21-80 años (media 54,5 ± 14,2)
Tamaño tumoral medio en RM de estadificación (73 pacientes)	39,2 ± 19
Media del realce máximo lesional	1.701 ± 403
TTP	2,1 ± 1,3
	1: 28 (38,9%)
	2: 27 (37,5%)
	3: 5 (6,9%)
	4: 8 (11,1%)
	5: 1 (1,4%)
	6: 3 (4,2%)
Curvas funcionales en RM de estadificación	Tipo 1: 2 (2,8%)
	Tipo 2: 40 (55,6%)
	Tipo 3: 30 (41,7%)
Media de CDA en RM de estadificación	$1,27 \times 10^{-3} \pm 0,24 \times 10^{-3}$

TTP: time to peak.

cuantitativos de realce máximo intratumoral fueron 1.701 ± 403 . El realce máximo al primer minuto y la curva funcional tipo 2 fueron los más prevalentes. Y los valores de CDA medios en estas pacientes fueron $1,27 \times 10^{-3} \pm 0,24 \times 10^{-3}$.

La respuesta radiológica se evaluó en 47 pacientes puesto que el resto de la muestra fue intervenida en otro centro sanitario, a pesar de disponer del estudio de RM pre y post-QTN y haber recibido el tratamiento oncológico en

nuestro centro. La respuesta fue completa en 17 pacientes (36,2%), parcial en 27 (57,4%) y no respuesta en 3 casos (6,4%). La reducción parcial concéntrica fue el tipo morfológico de respuesta radiológica más frecuente (21 pacientes, 28,8%). De las 47 pacientes, una falleció previamente a la intervención quirúrgica, por lo que la respuesta patológica se evaluó en 46 pacientes: grado 5 en 21 pacientes (45,7%), grado 2, 3 o 4 en 23 (50%) y grado 1 en 2 casos (4,3%).

Tabla 2 Resultados descriptivos de respuesta radiopatológica a la QTN

Correlación radiopatológica (46 pacientes)	36 (78,3%). Kappa = 0,59		
Respuesta radiológica en RM (47 pacientes)	Completa:	17	(36,2%)
	Parcial mayor	15	(31,9%)
	Parcial menor	12	(25,5%)
	No respuesta	3	(6,4%)
Respuesta morfológica en RM (47 pacientes)	Concéntrica	21	(44,7%)
	Fragmentada	5	(10,6%)
	Mixta	1	(2,1%)
	Completa	17	(36,2%)
	No respuesta	3	(6,4%)
Respuesta patológica (46 pacientes)	Grado 5	21	(45,7%)
	Grado 4	12	(26,1%)
	Grado 3	8	(17,4%)
	Grado 2	3	(6,5%)
	Grado 1	2	(4,3%)
Recidiva (73 pacientes con QTN)	Si	25	(34,2%)
	No	48	(65,8%)
Tiempo de seguimiento (73 pacientes con QTN)	< 5 años	18 (43%) sin recidiva	24 (57%) con recidiva
	> 5 años	30 (96,8%) sin recidiva	1 (3,2%) con recidiva

Mediante la comparación de medias (ANOVA) no se encontraron diferencias significativas al comparar la restricción a la difusión o los valores de realce máximo tumoral con la respuesta radiopatológica. Sin embargo, se demostraron diferencias significativas en la comparación del TTP y la respuesta radiológica, con un menor TTP en los casos de respuesta completa ($p=0,022$) presentando una media de TTP de 4; 2,37 y 1,32 en los casos de no respuesta, respuesta parcial y respuesta completa respectivamente. Se apreciaron diferencias significativas entre las curvas funcionales y los grupos de respuesta patológica mediante el test de χ^2 , y se observó un mayor porcentaje de casos con curva tipo 3 (80%) frente a la tipo 2 (30%) en las pacientes con respuesta completa patológica ($p=0,024$).

La correlación de la respuesta radiopatológica se realizó en 46 pacientes (63%). Se determinó una moderada concordancia radiopatológica de la respuesta a la QTN (índice kappa = 0,590; $p < 0,001$).

El análisis de supervivencia determinó una media estimada de supervivencia libre de enfermedad de 74 meses (6,2 años), y una probabilidad de supervivencia libre de enfermedad a los 60 meses (5 años) del 66,1%.

Se observó menor supervivencia en las pacientes con menor respuesta radiológica y patológica, con significación estadística tanto en la respuesta radiológica como patológica ($p=0,004$ y $p=0,04$, respectivamente) (fig. 2). No se demostró relación estadística entre la respuesta radiológica ($p=0,177$) ni patológica ($p=0,15$) con la recidiva (test de χ^2). Sin embargo, se observó una clara correlación entre el porcentaje de recidivas y el grado de respuesta patológica y una asociación lineal significativa ($p=0,05$), con un porcentaje de recidivas del 50; 30,4 y 9,5% en los casos de no respuesta, respuesta parcial y respuesta completa, respectivamente. En el caso de la respuesta radiológica, no se demostró relación ni asociación lineal, con porcentajes de recidivas del 66,7; 22,2 y 17,6%, respectivamente.

Comparando los casos con respuesta completa frente al resto de grados de respuesta radiopatológica y su relación con la supervivencia no observamos significación estadística en la respuesta radiológica ni en la patológica ($p=0,483$ y $p=0,066$, respectivamente). No se demostró relación entre el tipo morfológico de respuesta y la recidiva tumoral ($p=0,138$).

Discusión

La valoración de la respuesta al tratamiento neoadyuvante en RM para el subtipo TN es muy precisa, superior a los tumores que expresan receptores hormonales^{14,18,19} con una mayor correlación radiopatológica. Los tumores TN frecuentemente presentan un realce tipo nodular, de límites circunscritos, muy quimiosensibles y asocian altas tasas de respuesta completa²⁰⁻²⁵. En este estudio actual, hemos observado que la mayoría de las lesiones en la RM de control presentaban una respuesta completa o una reducción concéntrica.

Diferentes trabajos^{9,10} han valorado parámetros farmacocinéticos en la secuencia dinámica con contraste acerca de la perfusión y el realce peritumoral para determinar la agresividad tumoral y el riesgo de mala respuesta al tratamiento QTN. Algunos autores afirman que la valoración del realce con contraste es el método más prometedor para predecir la respuesta completa patológica^{11,12,26} mientras que otros concluyen que no existe correlación pronóstica^{27,28}. En nuestro estudio hemos analizado los valores cuantitativos máximos de realce con contraste, el TTP y las curvas funcionales en los estudios de RM pretratamiento. Hemos observado relación entre el TTP y la respuesta radiológica ($p=0,022$) y entre las curvas funcionales 2 y 3 y la respuesta completa patológica ($p=0,024$).

Tabla 3 Análisis de la perfusión y difusión pretratamiento y la respuesta a la QTN

Respuesta radiológica	n	Media	p	Respuesta patológica	n	Media	p		
<i>Realce máximo</i>									
Completa	17	1.638,5	0,07 (ns)	Completa	21	1.735,2	0,50 (ns)		
Parcial	27	1.788,59		Parcial	23	1.726,4			
No respuesta	3	2.179,2		No respuesta	2	2.063			
Respuesta radiológica	n	Media	p	Respuesta patológica	n	Media	p		
<i>TTP</i>									
Completa	17	1,82	0,02	Completa	21	1,81	0,11 (ns)		
Parcial	27	2,37		Parcial	23	2,48			
No respuesta	3	4		No respuesta	2	3			
Respuesta radiológica	Tipo 1	Tipo 2	Tipo 3	p	Respuesta patológica	Tipo 1	Tipo 2	Tipo 3	p
<i>Curvas funcionales</i>									
Completa	0	9	8	0,37 (ns)	Completa	0	9	12	0,024
Parcial	1	19	7		Parcial	1	19	3	
No respuesta	0	3	0		No respuesta	0	2	0	
Respuesta radiológica	n	Media	p	Respuesta patológica	n	Media	p		
<i>CDA</i>									
Completa	15	$1,20 \times 10^{-3}$	0,36 (ns)	Completa	17	$1,22 \times 10^{-3}$	0,46 (ns)		
Parcial	23	$1,3 \times 10^{-3}$		Parcial	21	$1,32 \times 10^{-3}$			
No respuesta	2	$1,39 \times 10^{-3}$		No respuesta	2	$1,39 \times 10^{-3}$			
Respuesta radiológica	Sí	No	p	Respuesta patológica	Sí	No	p		
<i>Recidiva</i>									
Completa	3	14	0,17 (ns)	Completa	2	19	0,15 (ns)		
Parcial	6	21		Parcial	7	16			
No respuesta	2	1		No respuesta	1	1			
Respuesta morfológica RM			Sí			No	P		
<i>Recidiva</i>									
No/conc			8			17	0,14		
Fragm/mixto/completa			3			19	(ns)		
Respuesta radiológica	n	Media	p	Respuesta patológica	n	Media	p		
<i>Supervivencia libre enfermedad (meses)</i>									
Completa	17	88,2	0,004	Completa	21	98,6	0,036		
Parcial	27	85,1		Parcial	23	72			
No respuesta	3	24,4		No respuesta	2	34,8			
Respuesta radiológica	n	Media	P	Respuesta patológica	n	Media	p		
<i>Supervivencia libre enfermedad (meses)</i>									
Completa	17	88,2	0,4 (ns)	Completa	21	98,6	0,45		
No completa	30	80,5		Parcial	25	70,4			

Conc: concéntrica; Fragn: fragmentada; Rpta: respuesta; TTP: time to peak.

Varios trabajos^{13,14,29,30} establecen que los valores de CDA en pacientes respondedores son significativamente más bajos respecto a pacientes no respondedores, con una fuerte correlación negativa entre los valores de CDA pretratamiento y el porcentaje de modificación del tamaño tumoral después del tratamiento en los tumores TN. Se ha considerado que valores altos de CDA pretratamiento condicionan menor llegada del fármaco al tumor y por tanto una menor

respuesta³¹. En nuestro trabajo, no se encontraron diferencias significativas entre la restricción a la difusión y la respuesta radiológica y patológica completa respecto a la respuesta parcial.

La respuesta morfológica fragmentada tumoral puede dificultar la estimación del tamaño tumoral residual³¹. En nuestra muestra no se demostró asociación entre el patrón morfológico de respuesta tumoral y la recidiva tumoral.

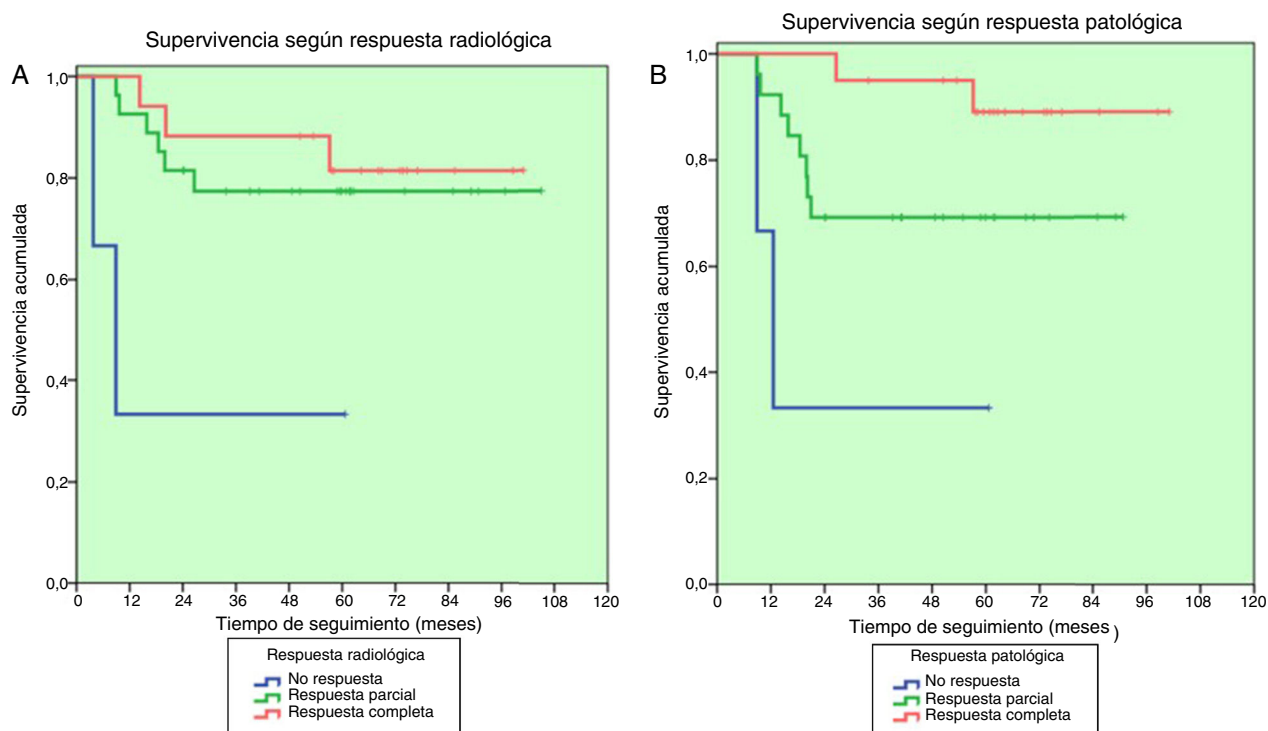


Figura 2 Función de supervivencia según el grado de respuesta radiológica (A) y patológica (B) agrupada. Se muestra una menor supervivencia en las pacientes con menor respuesta radiológica ($p=0,004$) y patológica ($p=0,04$) (agrupadas en 3 categorías). * Los casos censurados son aquellas pacientes que no han recidivado en el momento de finalizar el estudio.

Los tumores TN presentan una mayor probabilidad de asociar una respuesta radiológica y patológica completas después de la QTN, a diferencia de otros subtipos tumorales como el CM luminal³². En algunos estudios^{15,16} se ha propuesto que aquellas pacientes con respuesta patológica completa a la QTN presentaban un mejor pronóstico para los diferentes subtipos de CM comparativamente con los casos sin respuesta completa. En nuestro trabajo definimos la respuesta completa como la ausencia de malignidad invasiva en el tejido mamario, sin considerar la afectación axilar en RM. Algunos autores demostraron que no existía asociación lineal entre el tamaño tumoral y la probabilidad de afectación linfática³³. Otros autores incluso determinaron que los tumores TN presentaban una mayor tendencia a la invasión sistémica y no a la afectación linfática³⁴.

En nuestro estudio observamos una moderada correlación radiopatológica ($kappa=0,590$) y una prevalencia de respuestas completas del 36,2%. También se demostró una mayor supervivencia en las pacientes con mayor respuesta radiológica y patológica ($p=0,004$ y $p=0,04$, respectivamente). No se encontró relación estadística entre la respuesta radiológica ($p=0,177$) ni la patológica ($p=0,15$) con la recidiva. En la comparación de los casos con respuesta completa y el resto de grados de respuesta radiopatológica y su relación con la supervivencia no observamos significación estadística ($p=0,483$ y $p=0,066$, respectivamente).

Nuestro trabajo presenta varias limitaciones. En primer lugar, pese al elevado número de pacientes diagnosticadas de CM triple negativo, únicamente pudimos correlacionar la respuesta radiopatológica en 46. Por otro lado, para valorar el grado de respuesta a la QTN en la RM hemos considerado

la reducción del tamaño tumoral, pero no hemos valorado el realce relativo de contraste, los cambios en la curva funcional o los valores de CDA en las RM de control postratamiento. Sin embargo, los cambios en el tamaño tumoral siguen siendo el parámetro de RM que presenta una mayor capacidad predictiva de respuesta a la QTN. Respecto al tiempo de seguimiento, no todas las pacientes (18 pacientes sin recidiva tumoral) han cumplido los 5 años de seguimiento, período de mayor riesgo de recidiva tumoral en los tumores TN^{13,34}.

En conclusión, las curvas funcionales 2 y 3 en las RM de estadificación se asociaron con la respuesta patológica completa y el TTP era menor en los casos de respuesta radiológica completa. Se demostró moderada correlación radiopatológica de respuesta al tratamiento QTN y una menor supervivencia en aquellas pacientes con menor respuesta radiológica y patológica. No se encontró relación entre la respuesta radiopatológica completa respecto al resto de grupos de respuesta y la supervivencia libre de enfermedad. No se observaron resultados significativos entre los valores altos de restricción a la difusión pretratamiento y mejor respuesta radiopatológica.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Zhiying S, Shalini C, Meng G, Longzhen Z, Daniel R. Neoadjuvant chemotherapy in triple negative breast cancer: An observational study. *Oncol Res.* 2016;23:291–302.
- Bosch A, Eroles P, Zaragoza R, Viña JR, Lluch A. Triple-negative breast cancer: Molecular features, pathogenesis, treatment and current lines of research. *Cancer Treat Rev.* 2010;36:206–15.
- Thike AA, Cheok PY, Jara-Lazaro AR, Tan B, Tan P, Tan PH. Triple-negative breast cancer: Clinicopathological characteristics and relationship with basal-like breast cancer. *Mod Pathol.* 2010;23:123–33.
- Silver DP, Richardson AL, Eklund AC, Wang ZC, Szallasi Z, Li Q, et al. Efficacy of neoadjuvant cisplatin in triple negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28:1145–53.
- Isakoff SJ. Triple negative breast cancer: Role of specific chemotherapeutic agents. *Cancer J.* 2010;16:53–61.
- Von Minckwitz G, Martin M. Neoadjuvant treatments for triple-negative breast cancer (TNBC). *Ann Oncol.* 2012;23 Suppl 6:35–9.
- Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, André F, Tordai A, Mejia JA, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26:1275–81.
- Loo CE, Straver ME, Rodenhuis S, Muller SH, Wesseling J, Varncken Peeters MJ, et al. Magnetic resonance monitoring of breast cancer during neoadjuvant chemotherapy: Relevance of breast cancer subtype. *J Clin Oncol.* 2011;29:660–6.
- Kim JY, Kim SH, Lim YJ, Kang BJ, An YY, Lee AW, et al. Enhancement parameters on dynamic contrast enhanced breast MRI: Do they correlate with prognostic factors and subtypes of breast cancers? *Magn Res Imaging.* 2015;33:72–80.
- Park VY, Kim EK, Kim MJ, Yoon JH, Moon HJ. Breast parenchymal signal enhancement ratio at preoperative magnetic resonance imaging: Association with early recurrence in triple-negative breast cancer patients. *Acta Radiol.* 2016;57:802–8.
- Padhani AR, Hayes C, Assersohn L, Powles T, Mackris A, Suckling J, et al. Prediction of clinicopathologic response of breast cancer to primary chemotherapy at contrast enhanced MR imaging: Initial clinical results. *Radiology May.* 2006;239:361–74.
- 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.* 2014;56:1069–77.
- 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.
- Bufl 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. *Eur J Radiol.* 2014;83:1631–8.
- Von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol.* 2012;30:1804–976.
- Carey LA, Dees EC, Sawyer L, Gatti L, Moore DT, Collichio F, et al. The triple negative paradox: Primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Cancer Res.* 2007;13:2329–34.
- Sebastián Sebastián C, García Mur C, Cruz Ciria S, Rosero Cuesta DS, Gros Bañeres B. Imaging and histologic prognostic factors in triple-negative breast cancer and carcinoma in situ as a prognostic factor. *Radiología.* 2016;58:283–93.
- 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;257:133–7.
- Fukuda T, Horii R, Gomi N, Miyagi Y, Takahashi S, Ito Y, et al. Accuracy of magnetic resonance imaging for predicting pathological complete response of breast cancer after neoadjuvant chemotherapy: Association with breast cancer subtype. *Springerplus.* 2016;5:152.
- Chen JH, Bahri S, Mehta RS, Cho N, Moon WK, Im SA, et al. Breast cancer: Evaluation of response to neoadjuvant chemotherapy with 3.0-T MR imaging. *Radiology.* 2011;261:735–43.
- 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;18:2042–3.
- Cruz Ciria S, Jiménez Aragón F, García Mur C, Esteban Cuesta H, Gros Bañeres B. Resonancia magnética en el cáncer de mama tratado con neoadyuvancia: correlación radiopatológica de la respuesta libre de enfermedad en función del subtipo molecular. *Radiología.* 2014;56:524–32.
- De Los Santos JF, Cantor A, Amos KD, Forero A, Golshan M, Horton JK, et al. Magnetic resonance imaging as a predictor of pathologic response in patients treated with neoadjuvant systemic treatment for operable breast cancer. *Translational Breast Cancer Research Consortium trial 017.* *Cancer.* 2013;119:1776–83.
- Uematsu T, Kasami M, Yuen S. Triple-negative breast cancer: Correlation between MR imaging and pathologic findings. *Radiology.* 2009;250:638–47.
- Bansal GJ, Santosh D. Accuracy of MRI for prediction of response to neo-adjuvant chemotherapy in triple negative breast cancer compared to other subtypes of breast cancer. *Indian J Radiol Imaging.* 2016;26:475–81.
- Drisis S, Metens T, Ignatiadis M, Stathopoulos K, Chao SL, Lemort M. Quantitative DCE-MRI for prediction of pathological complete response following neoadjuvant treatment for locally advanced breast cancer: The impact of breast cancer subtypes on the diagnostic accuracy. *Eur Radiol.* 2016;26:1474–84.
- Stomper PC, Herman S, Klippenstein DL, Winston JS, Edge SB, Arredondo MA, et al. Suspect breast lesions: Findings at dynamic gadolinium-enhanced MR imaging correlated with mammographic and pathologic features. *Radiology.* 1995;197:387–95.
- Fisher U, Kopka L, Brinck U, Korabiowska M, Schauer A, Grabbe E. Prognostic value of contrast-enhanced MR mammography in patients with breast cancer. *Eur Radiol.* 1997;197:387–95.
- Liu S, Ren R, Chen Z, Wang Y, Fan T, Li C, et al. Diffusion-weighted imaging in assessing pathological response of tumor in breast cancer subtype to neoadjuvant chemotherapy. *J Magn Reson Imaging.* 2015;42:779–87.
- Bufl E, Belli P, Costantini M, Cipriani A, di Matteo M, Bonatesta A, et al. Role of the apparent diffusion coefficient in the prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer. *Clin Breast Cancer.* 2015;15:370–80.
- Denis F, Desbiez-Bourcier AV, Chapiro 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;30:1069–76.

32. Bansal GJ, Santosh I. Accuracy of MRI for prediction of response to neo-adjuvant chemotherapy in triple negative breast cancer compared to other subtypes of breast cancer. *Indian J Radiol Imaging*. 2016;26:475–81.
33. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2010;363:1938–48.
34. Cheang MC, Voduc D, Bajdik C, Leung S, McKinney S, Chia SK, et al. Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype. *Clin Cancer Res*. 2008;14:1368–76.