



**Clínica Universitária
de Radiologia**



**Breast Cancer Molecular Subtype
as a Predictor of the Utility of
Preoperative MRI**

AJR:204, June 2015

Richard Ha¹
Brian Jin¹
Victoria Mango¹
Lauren Friedlander¹
Vesco Miloshev¹
Sharp Malak²
Ralph Wynn¹

Reunião Bibliográfica

Director: Prof. Dr. Filipe Caseiro Alves

Mafalda Magalhães

14-03-2016

+ Introdução



RM Mamária:

- Rastreamento de cancro da mama em populações de alto risco
 - indicação bem aceite e estabelecida

- Avaliação da extensão da doença, em doentes com diagnóstico de cancro da mama
 - indicação menos clara; tema controverso



Introdução

- RM pré-operatória aumenta a sensibilidade na caracterização da extensão da doença:
 - Avaliação da dimensão do tumor
 - Detecção de focos tumorais adicionais
 - Envolvimento cutâneo, muscular ou ganglionar



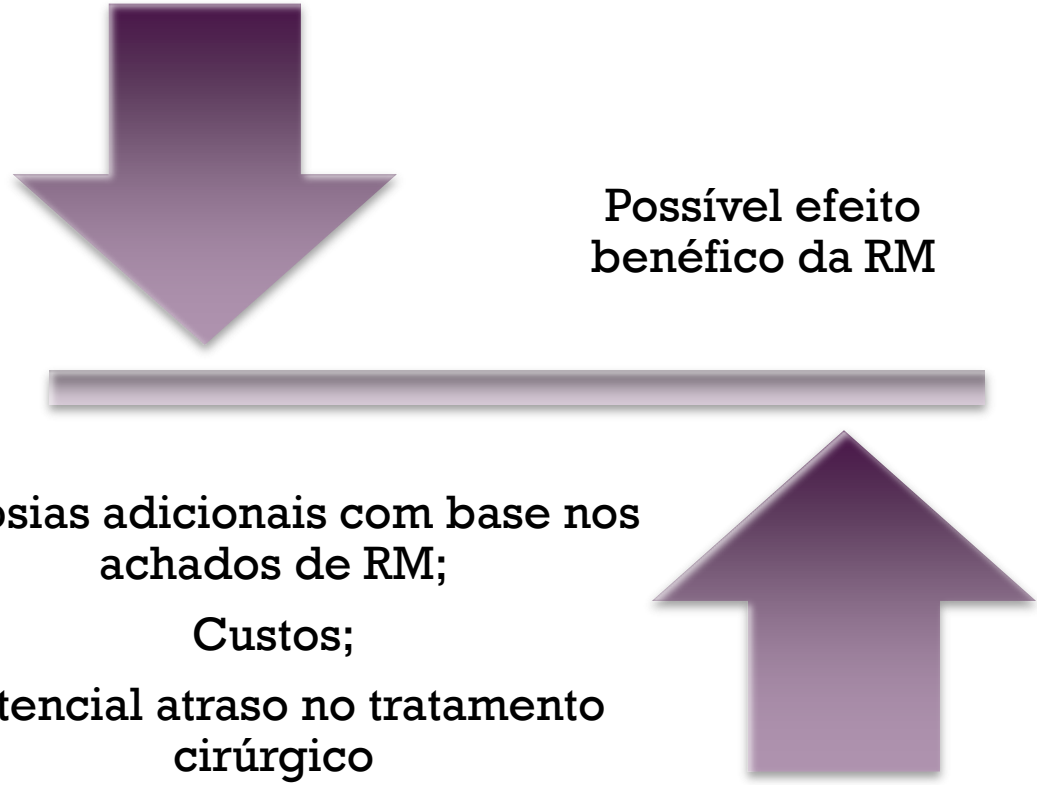


Introdução

- RM pré-operatória aumenta a sensibilidade na caracterização da extensão da doença:
 - Avaliação da dimensão do tumor
 - Detecção de focos tumorais adicionais
 - Envolvimento cutâneo, muscular ou ganglionar
- Vários estudos mostram que aumento na sensibilidade não se traduz necessariamente numa melhoria da sobrevida ou das taxas de recorrência local e à distância.



+ Introdução

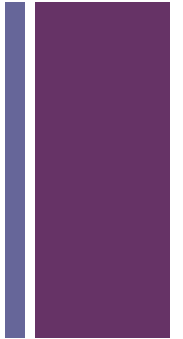




Introdução

Verdadeiro desafio

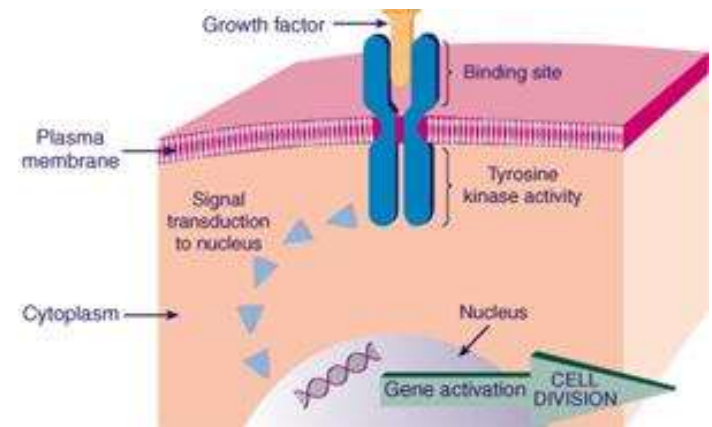
→ Identificar as doentes nas quais a RM tem maior probabilidade de afectar o planeamento cirúrgico e influenciar o resultado clínico.



+ Introdução

Cancro da mama → enorme biodiversidade bioquímica

- Vários subtipos moleculares com apresentações clínicas e prognósticos diferentes:
 - Prática clínica – classificação baseada na marcação imuno-histoquímica (receptores hormonais e ERBB2 [HER2])
 - Aumento da expressão do gene ERBB2 → pior prognóstico e maior carga tumoral à apresentação.



+ Introdução

Objectivo do estudo:

- Avaliar se estes marcadores poderão ser usados como critério de selecção dos doentes que mais beneficiariam com a realização de RM pré-operatória.



+ Material e Métodos

Seleccção dos pacientes

- Estudo retrospectivo; critérios de inclusão:
 - Mulheres com diagnóstico de cancro da mama, que realizaram RM pré-operatória entre Janeiro de 2010 e Dezembro de 2013: total de 299 mulheres;
 - Achados imagiológicos na RM que pudessem ser classificados apropriadamente.



+ Material e Métodos

Seleccção dos pacientes

- Critérios de exclusão:
 - história de carcinoma da mama prévio (tratado)
 - quimioterapia neoadjuvante prévia.



+ Material e Métodos

Seleccção dos pacientes

- Subtipos moleculares com base em marcação por imunohistoquímica:
 - Luminal A – receptores hormonais positivos (ER ou PR) e ERBB2 negativo
 - **Luminal B** – receptores hormonais positivos + **ERBB2 positivo**
 - **ERBB2** – receptores hormonais negativos + **ERBB2 positivo**
 - Basal - receptores hormonais e ERBB2 negativos



+ Material e Métodos

Seleccção dos pacientes

- Classificação histológica dos subtipos de carcinoma também registados (carcinoma ductal invasivo; carcinoma lobular invasivo; carcinoma ductal *in situ*; carcinoma lobular e ductal misto)



+ Material e Métodos

Técnica de RM

- Sistema de 1,5 T (Signa Excite, GE Healthcare; eight-channel breast array coil);
- Sequências:
 - T2 FS sagital;
 - T1 FS antes e 3 tempos após contraste IV (gadopentetato dimeglumina [Magnevist]);
 - Imagens de subtração

+ Material e Métodos

Achados na RM mamária

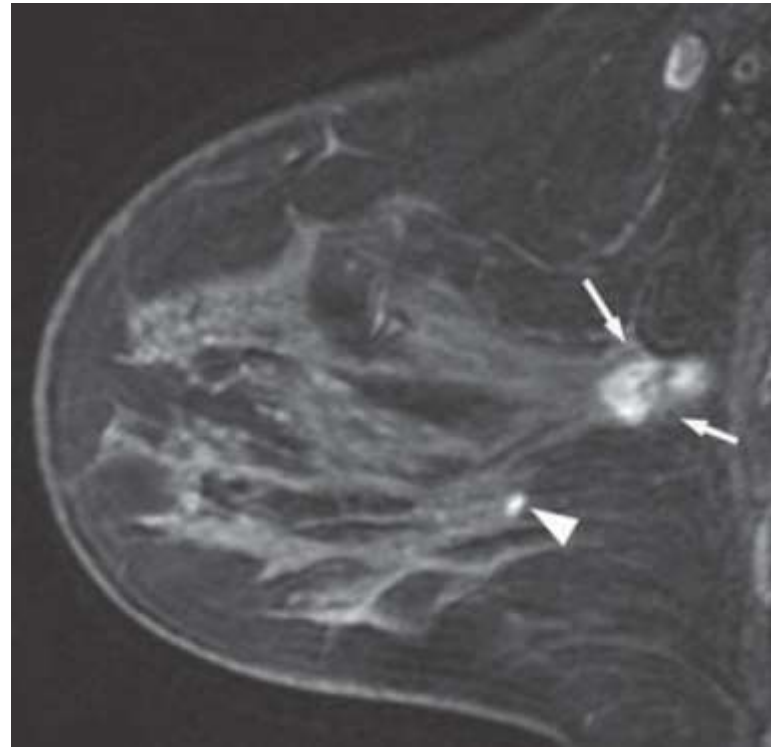
- Doença unifocal
 - Tumor contínuo medindo menos de 5 cm



+ Material e Métodos

Achados na RM mamária

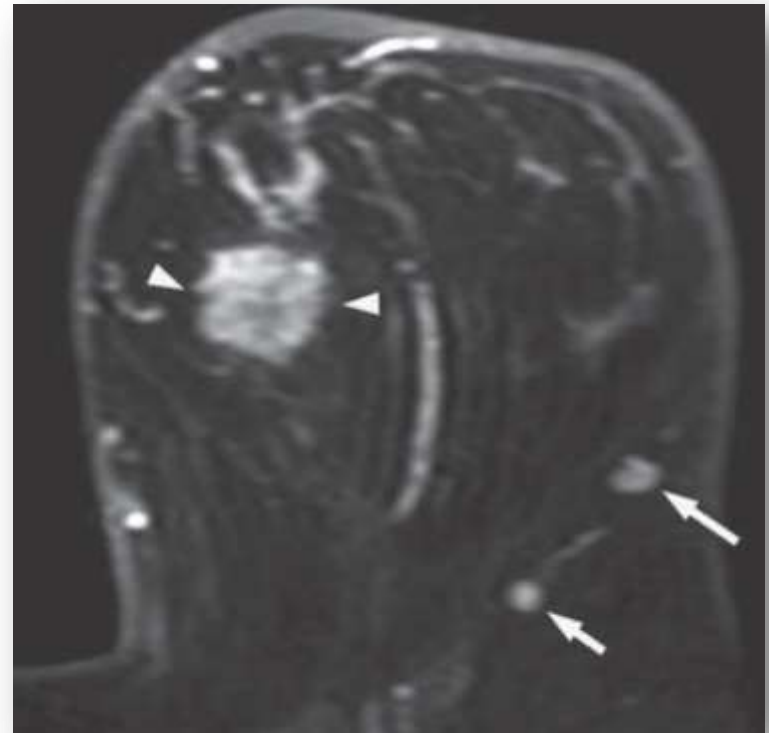
- Doença multifocal
 - Mais do que uma lesão (sem continuidade) no mesmo quadrante



+ Material e Métodos

Achados na RM mamária

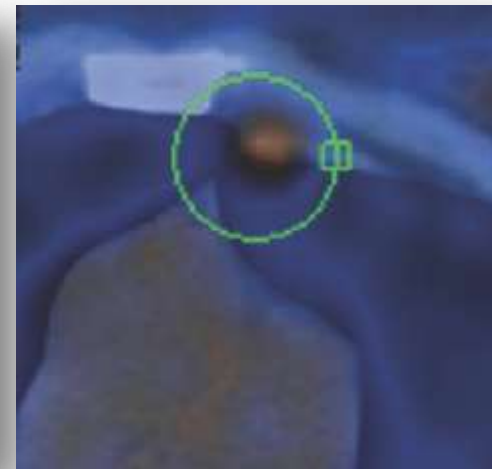
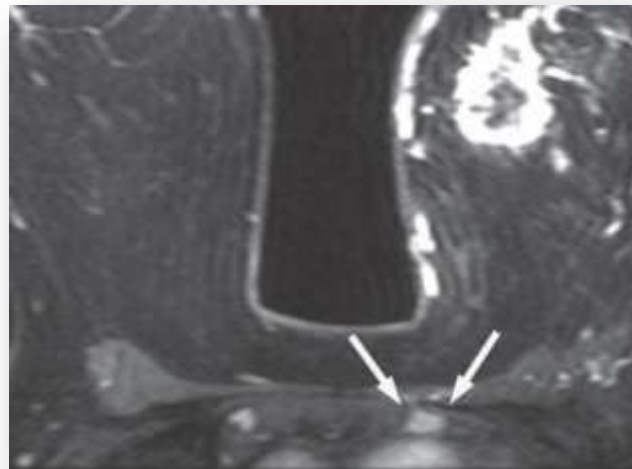
- Doença multicêntrica
 - Tumor em mais do que um quadrante ou um tumor de grandes dimensões >5cm.



+ Material e Métodos

Achados na RM mamária

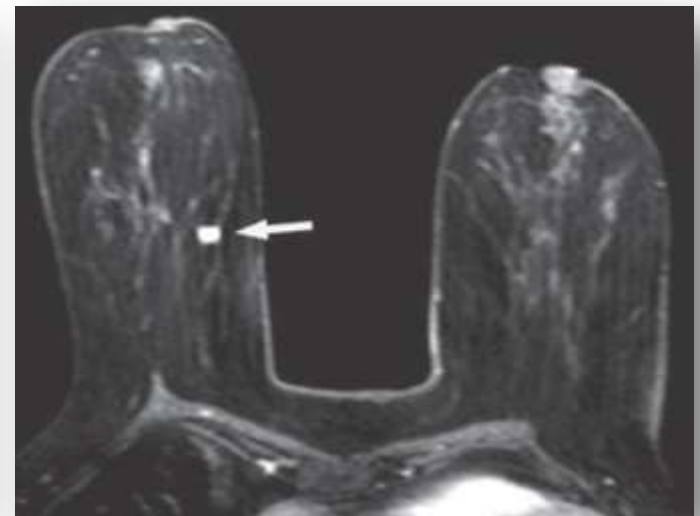
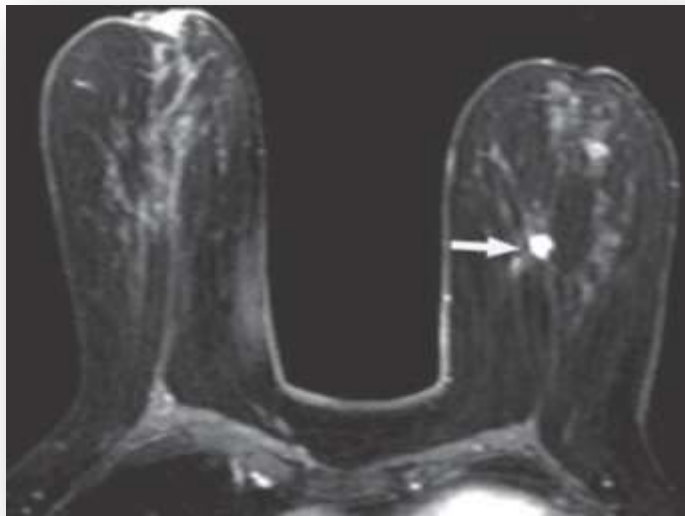
- Doença ganglionar:
 - Mamária interna – pelo menos um gg aumentado com malignidade confirmada por citologia ou com captação na PET/CT – FDG.
 - Axilar – pelo menos um gg aumentado com metastização confirmada por biópsia pré-operatória (core-biópsia) ou por confirmação histológica pós-cirúrgica (esvaziamento axilar).



+ Material e Métodos

Achados na RM mamária

- Doença contralateral:
 - Realce suspeito na mama contralateral, com malignidade comprovada histologicamente e que era oculta antes da RM pré-operatória.



+ Material e Métodos

Achados na RM mamária

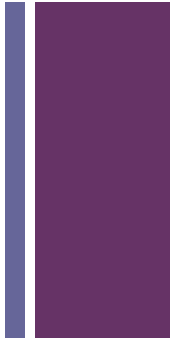
- **Envolvimento da parede torácica**
 - Invasão da parede torácica ou do músculo peitoral - apenas se realce presente no interior do músculo
- **Envolvimento cutâneo e do complexo areolo-mamilar**
 - qualquer realce suspeito envolvendo directamente ou a uma distância ≤ 1 cm do mamilo e pele, com confirmação histológica por biópsia cutânea ou análise da peça operatória.



+ Material e Métodos

Análise estatística

- Teste chi-square – variáveis binárias
- *t* test – variáveis contínuas
- Análise de regressão logística multivariada (determinar se subtipo de tumor era factor preditivo independente dos achados de RM, quando em comparação com o subtipo luminal A);
- $p \leq 0,05$ considerado significativo



+ Resultados



TABLE I: Patient and Tumor Characteristics by Subtype (n = 299)

Variable	Luminal A	Luminal B	ERBB2	Either Luminal B or ERBB2	Basal	<i>p</i>
Subtype	211 (70.6)	42 (14.1)	16 (5.4)	58 (19.4)	30 (10.0)	< 0.001 ^a
Mean age (y)	55.8	53.2	53.4	53.3	53.6	0.2550
Mean tumor size (cm)	2.18	3.12	3.25	3.16	2.86	0.0071 ^a
High nuclear grade	60 (28.4)	24 (57.1)	14 (87.5)	38 (65.5)	26 (86.7)	< 0.001 ^a
MRI findings						
<u>Multicentric disease</u>	23 (10.9)	11 (26.2)	4 (25.0)	15 (25.9)	6 (20.0)	0.013 ^a
<u>Multifocal disease</u>	43 (20.4)	15 (35.7)	6 (37.5)	21 (36.2)	5 (16.7)	0.022 ^a
<u>Either multicentric or multifocal disease</u>	66 (31.3)	26 (61.9)	10 (62.5)	36 (62.1)	11 (36.7)	< 0.001 ^a
<u>Skin-nipple involvement</u>	8 (3.8)	8 (19.0)	2 (12.5)	10 (17.2)	3 (10.0)	< 0.001 ^a
<u>Axilla lymph node involvement</u>	48 (22.7)	19 (45.2)	8 (50.0)	27 (46.6)	11 (36.7)	< 0.001 ^a
Chest wall involvement	5 (2.4)	2 (4.8)	1 (6.3)	3 (5.2)	1 (3.3)	0.3583
Contralateral disease	12 (5.6)	2 (4.8)	2 (12.5)	4 (6.9)	2 (6.7)	0.2562
Internal mammary lymph node involvement ^b	3 (1.4)	1 (2.4)	1 (6.3)	2 (3.4)	0 (0)	0.2550

Tumores com ERBB2+ – associados a maior percentagem de casos de doença multicêntrica, multifocal, envolvimento do complexo areolo-mamilar e doença axilar ($p < 0.001$)

+ Resultados



TABLE I: Patient and Tumor Characteristics by Subtype (n = 299)

Variable	Luminal A	Luminal B	ERBB2	Either Luminal B or ERBB2	Basal	<i>p</i>
Subtype	211 (70.6)	42 (14.1)	16 (5.4)	58 (19.4)	30 (10.0)	< 0.001 ^a
<u>Mean age (y)</u>	55.8	53.2	53.4	53.3	53.6	0.2550
<u>Mean tumor size (cm)</u>	2.18	3.12	3.25	3.16	2.86	0.0071 ^a
<u>High nuclear grade</u>	60 (28.4)	24 (57.1)	14 (87.5)	38 (65.5)	26 (86.7)	< 0.001 ^a
MRI findings						
Multicentric disease	23 (10.9)	11 (26.2)	4 (25.0)	15 (25.9)	6 (20.0)	0.013 ^a
Multifocal disease	43 (20.4)	15 (35.7)	6 (37.5)	21 (36.2)	5 (16.7)	0.022 ^a
Either multicentric or multifocal disease	66 (31.3)	26 (61.9)	10 (62.5)	36 (62.1)	11 (36.7)	< 0.001 ^a
Skin-nipple involvement	8 (3.8)	8 (19.0)	2 (12.5)	10 (17.2)	3 (10.0)	< 0.001 ^a
Axilla lymph node involvement	48 (22.7)	19 (45.2)	8 (50.0)	27 (46.6)	11 (36.7)	< 0.001 ^a
Chest wall involvement	5 (2.4)	2 (4.8)	1 (6.3)	3 (5.2)	1 (3.3)	0.3583
Contralateral disease	12 (5.6)	2 (4.8)	2 (12.5)	4 (6.9)	2 (6.7)	0.2562
Internal mammary lymph node involvement ^b	3 (1.4)	1 (2.4)	1 (6.3)	2 (3.4)	0 (0)	0.2550

Tumores ERBB2+ e tumores basais ocorreram em mulheres mais jovens e eram de maior grau, de maiores dimensões do que os tumores luminal A

+ Resultados



TABLE I: Patient and Tumor Characteristics by Subtype (n = 299)

Variable	Luminal A	Luminal B	ERBB2	Either Luminal B or ERBB2	Basal	<i>p</i>
Subtype	211 (70.6)	42 (14.1)	16 (5.4)	58 (19.4)	30 (10.0)	< 0.001 ^a
Mean age (y)	55.8	53.2	53.4	53.3	53.6	0.2550
Mean tumor size (cm)	2.18	3.12	3.25	3.16	2.86	0.0071 ^a
High nuclear grade	60 (28.4)	24 (57.1)	14 (87.5)	38 (65.5)	26 (86.7)	< 0.001 ^a
MRI findings						
Multicentric disease	23 (10.9)	11 (26.2)	4 (25.0)	15 (25.9)	6 (20.0)	0.013 ^a
Multifocal disease	43 (20.4)	15 (35.7)	6 (37.5)	21 (36.2)	5 (16.7)	0.022 ^a
Either multicentric or multifocal disease	66 (31.3)	26 (61.9)	10 (62.5)	36 (62.1)	11 (36.7)	< 0.001 ^a
Skin-nipple involvement	8 (3.8)	8 (19.0)	2 (12.5)	10 (17.2)	3 (10.0)	< 0.001 ^a
Axilla lymph node involvement	48 (22.7)	19 (45.2)	8 (50.0)	27 (46.6)	11 (36.7)	< 0.001 ^a
Chest wall involvement	5 (2.4)	2 (4.8)	1 (6.3)	3 (5.2)	1 (3.3)	0.3583
Contralateral disease	12 (5.6)	2 (4.8)	2 (12.5)	4 (6.9)	2 (6.7)	0.2562
Internal mammary lymph node involvement ^b	3 (1.4)	1 (2.4)	1 (6.3)	2 (3.4)	0 (0)	0.2550

Envolvimento da parede torácica, doença contralateral ou adenopatia na cadeia mamária interna → Sem diferença estatisticamente significativa entre os subtipos tumorais

+ Resultados



TABLE 2: Results of Multivariate Logistic Regression Analysis (n = 299)

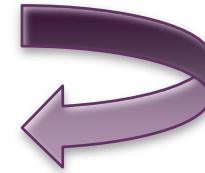
Variable	Outcome							
	Multicentric		Multifocal		Axillary Lymph Node Involvement		Skin-Nipple Involvement	
	Adjusted Odds Ratio	p	Adjusted Odds Ratio	p	Adjusted Odds Ratio	p	Adjusted Odds Ratio	p
Subgroup								
Luminal A	1.0	0.016 ^a	1.0	0.024 ^a	1.0	0.011 ^a	1.0	0.013 ^a
Luminal B	1.7 (0.91–2.99)		2.6 (1.21–3.81)		1.7 (1.02–3.19)		1.4 (1.11–3.26)	
ERBB2	2.9 (1.47–5.34)		1.4 (0.88–2.34)		1.9 (1.32–3.92)		2.0 (1.4–3.56)	
<u>Luminal B or ERBB2</u>	2.4 (1.39–3.93)		2.0 (1.21–3.71)		1.9 (1.20–3.42)		1.7 (1.13–3.24)	
Basal	1.14 (0.71–1.64)		0.89 (0.24–3.14)		1.1 (0.81–1.62)		1.2 (0.82–1.71)	
Nuclear grade								
Low or intermediate	1.0	0.66	1.0	0.75	1.0	0.022 ^a	1.0	0.74
High	1.0 (0.74–1.22)		1.1 (0.82–1.41)		1.3 (1.11–1.53)		1.1 (0.71–1.52)	
Tumor size	2.7 (1.72–3.89)	0.011 ^a	1.2 (0.81–1.49)	0.39	2.2 (1.52–3.22)	0.019 ^a	1.0 (0.85–1.33)	0.33
Age	0.99 (0.96–1.02)	0.33	0.99 (0.95–1.03)	0.47	1.00 (0.96–1.04)	0.80	1.0 (0.97–1.03)	0.73

Tumores ERBB2+ comparativamente com o subtipo luminal A:

→ 2,4 x maior propensão de D.multicêntrica; 2 x de D. multifocal; 1,7 x de envolvimento do complexo areolo-mamilar; 1,9 x de doença axilar.

+ Discussão

- Tumores com **aumento da expressão do ERBB2** (subtipos luminal B + ERBB2) apresentaram maiores percentagens de **doença multicêntrica e multifocal**, com base nos achados em RM e subseqüentes resultados histológicos;



Wiechmann et al. (2009) - 6072 tumores:
ERBB2+ → maior probabilidade de manifestar
doença multifocal ou multicêntrica (análise
anatomo-patológica pós-cirúrgica)

+ Discussão

- Vários estudos mostram que o aumento da expressão de ERBB2 se associa a um pior prognóstico e a maiores taxas de recorrência do que os tumores luminal A;



+ Discussão

- Vários estudos mostram que o aumento da expressão de ERBB2 se associa a um pior prognóstico e a maiores taxas de recorrência do que os tumores luminal A;
- Provavelmente os piores resultados destes tumores relacionam-se com as elevadas taxas de doença multicêntrica e multifocal;



+ Discussão

- Vários estudos mostram que o aumento da expressão de ERBB2 se associa a um pior prognóstico e a maiores taxas de recorrência do que os tumores luminal A;
- Provavelmente os piores resultados destes tumores relacionam-se com as elevadas taxas de doença muticêntrica e multifocal;
- RM pré-operatória poderá beneficiar o tratamento de doentes com tumores ERBB2+ → melhor delineação da extensão da doença para o planeamento cirúrgico e tratamento local óptimo.



+ Discussão

- Nguyen et al. (2008)
 - RT adjuvante poderá não ser suficiente para o controlo loco-regional da doença nas doentes ERBB2 +



+ Discussão

- Nguyen et al. (2008)
 - Sem diferença estatística entre os subtipos moleculares para a presença de tumor nas margens cirúrgicas → margens poderão não ser um bom indicador de tratamento cirúrgico adequado nestes doentes

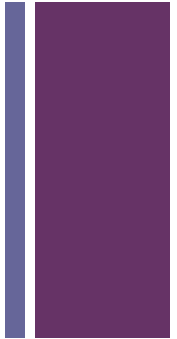


+ Discussão

- Nguyen et al. (2008)
 - Sem diferença estatística entre os subtipos moleculares para a presença de tumor nas margens cirúrgicas → margens poderão não ser um bom indicador de tratamento cirúrgico adequado nestes doentes
 - Excisão cirúrgica da lesão principal por tumorectomia com margens negativas pode deixar doença adicional (clínica e mamograficamente ocultas)

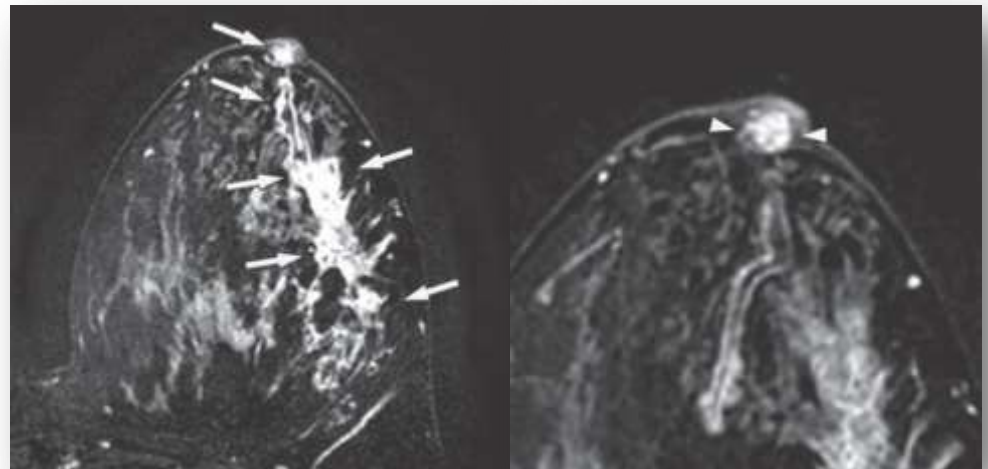


RM mamária pré-operatória poderá ter um papel importante na delimitação da verdadeira extensão da doença nestes doentes



+ Discussão

- Cada vez mais se tenta preservar complexo areolo-mamilar nos casos de mastectomia (resultados cosméticos e baixas taxas de recorrência)
- Estudo → envolvimento cutâneo e mamilar foi significativamente maior nos doentes com tumores ERBB2 +
- Doentes com tumores ERBB2+ → RM pré-operatória poderá ser importante se for considerada mastectomia com preservação mamilar



+ Discussão

Limitações do estudo:

- Estudo retrospectivo
 - sem controlo dos doentes que realizaram RM – potencial viés;
- Instituição dos autores - Sem programa de software para análise cinética das lesões (não é incluído por rotina na análise)
- Poucos casos de: adenopatias mamárias internas, envolvimento da parede torácica, doença contralateral
 - ➔ maior amostra de doentes poderia revelar outras variáveis significativas associadas aos subtipos moleculares





Conclusões

- RM mamária pré-operatória poderá não beneficiar todas as doentes
 - Tumores luminal A mais prevalentes mas com menor probabilidade de achados adicionais na RM.
- Selecção de doentes com tumores ERBB2+ (maior probabilidade de terem achados adicionais na RM) → auxiliar na definição da extensão da doença para um planeamento cirúrgico e tratamento local adequados;
- Necessidade de estudos prospectivos e com maiores amostras
 - Determinar se uso de RM pré-operatória melhora a recorrência e sobrevida das doentes com tumores que expressam o ERBB2.





Comentários

- Avaliada presença de doença multifocal, multicêntrica ou contralateral
 - Sem tradução clínica ou mamográfica – sem referência a achados ecográficos (?)





Comentários



- **Avaliada presença de doença multifocal, multicêntrica ou contralateral**
 - Sem tradução clínica ou mamográfica – sem referência a achados ecográficos (?)
- **Interesse do tema focado: ainda não está bem estabelecido quais as mulheres que beneficiariam mais de realização de RM mamária pré-operatória**
 - Carcinomas lobulares; mamas densas; mulheres jovens; risco familiar; dificuldades de visualização e medição do tumor na mamografia / Eco;
 - Outros tipos de tumores?



Obrigada