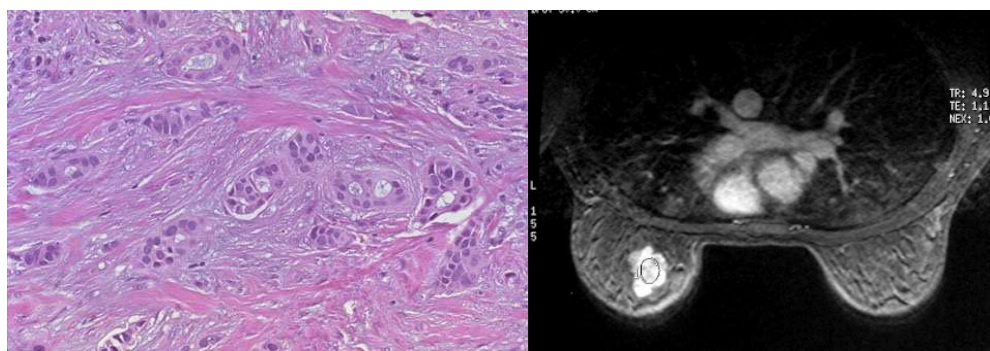


Treball de recerca corresponent al Màster Oficial “INVESTIGACIÓ CLÍNICA APLICADA EN CIÈNCIES DE LA SALUT”  
Convocatòria juny 2013.

Facultat de Medicina / Universitat Autònoma de Barcelona.

## CORRELACIÓ ENTRE RESPOSTA RADIOLÒGICA I RESPOSTA PATOLÒGICA EN PACIENTS AMB CÀNCER DE MAMA TRACTADES AMB QUIMIOTERÀPIA NEOADJUVANT



Autor: **Laia Garrigos Cubells**, metge especialista en Oncologia Mèdica.

Director: Dr. Ignacio Tusquets Trias de Bes (Oncologia Mèdica).

Co-Director: Dra. Sònia Servitja Tormo (Oncologia Mèdica).

Tutor: Dr. Adolfo Diez Perez (Medicina Interna).

Tipus de treball: estudi clínic observacional.

Línia de recerca: Oncologia i Malalties Hematològiques.

## **ÍNDEX**

1.RESUM.....	1
2.INTRODUCCIÓ.....	2
2.1 Epidemiologia del càncer de mama.....	2
2.2 Quimioteràpia neoadjuvant.....	2
2.3 RM en càncer de mama.....	3
3.OBJECTIUS.....	8
4.MATERIAL I MÈTODES.....	9
4.1 Criteris d'inclusió i exclusió.....	9
4.2 Variables.....	9
4.3 Protocol RM.....	10
4.4 Estadística.....	11
5.RESULTATS.....	12
5.1 Característiques de les pacients incloses.....	12
5.2 Tractaments rebuts.....	13
5.3 Respostes patològiques i radiològiques.....	14
5.4 Respostes completes.....	15
5.5 Sensibilitat (S) i especificitat (E) de la RM per a predir RCp.....	16
5.6 Sensibilitat (S) i especificitat (E) de l'exploració física per a predir RCp.....	17
6.DISCUSSIÓ.....	18
7.CONCLUSIONS.....	20
8.BIBLIOGRAFIA.....	21

## **1.RESUM**

En pacients amb càncer de mama s'ha demostrat que la ressonància magnètica (RM) és superior a altres exploracions per a monitoritzar la resposta a la quimioteràpia neoadjuvant. L'objectiu d'aquest treball és analitzar la correlació entre resposta completa radiològica (RCr) valorada amb RM i resposta completa patològica (RCp), globalment i en funció dels diferents immunofenotips.

Es tracta d'un estudi clínic, retrospectiu, de les pacients diagnosticades de càncer de mama entre gener del 2006 i desembre del 2010, amb estadis clínics IIA-IIIC i tractades amb quimioteràpia neoadjuvant al servei d'Oncologia Mèdica de l'Hospital del Mar. Totes les pacients incloses disposaven de RM inicial i de RM post-quimioteràpia. La resposta radiològica s'ha valorat segons els criteris RECIST i la resposta patològica segons el sistema de *Miller i Payne*.

Hem inclòs 103 pacients amb una edat mitja de 53.12 anys, 61% amb estadis II i 42% amb estadis III. El 91% de les pacients havien rebut quimioteràpia amb antraciclins i taxans, el 5% només amb antraciclins i el 4% només amb taxans. De les 19 pacients amb tumors HER2 positius, 79% van rebre tractament neoadjuvant amb quimioteràpia i trastuzumab. Pel que fa al tractament quirúrgic, es van realitzar un 29% de mastectomies i un 71% de tractaments conservadors. Hem objectivat un 13% de RCp, un 42% en els tumors HER2 positius, un 13% en els triple negatius i un 3% en els tumors receptors hormonals positius/HER2 negatiu.

La sensibilitat de la RM per a detectar RCp és d'un 82% i l'especificitat d'un 71%. El valor de sensibilitat més alt, del 100%, s'ha objectivat en els tumors triple negatius.

## **2.INTRODUCCIÓ**

### **2.1. Epidemiologia del càncer de mama**

El càncer de mama és el càncer més freqüent en dones i la segona causa de mort per càncer després del de pulmó.

La Societat Americana del Càncer estima que 234.580 dones americanes es diagnosticaran de càncer de mama al 2013 i que 40.030 moriran per aquesta causa.<sup>1</sup>

A Europa, al 2008 la incidència anual ajustada per edat era de 88,4/100.000 habitants i la mortalitat de 24,3/1.000.000 habitants.

La incidència de càncer de mama ha augmentat en les últimes dècades, mentre que la mortalitat ha anat disminuint, suggerint el benefici de la detecció precoç i dels tractaments actuals .

A Catalunya, segons el Registre de Tumors de la província de Tarragona ([www.funca.cat](http://www.funca.cat)), entre 1982 i 2001 s'ha experimentat un increment d'incidència anual d'1.9% i una disminució de la mortalitat anual del 2.6%.

### **2.2. Quimioteràpia neoadjuvant**

La quimioteràpia neoadjuvant està indicada en el càncer de mama localment avançat (estadis III) i en el càncer de mama operable (tumors  $\geq 2$  cm). Els principals objectius de la quimioteràpia neoadjuvant són<sup>2</sup>:

1. Testar la sensibilitat del tumor al tractament sistèmic (informació pronòstica i predictiva).
2. Aconseguir una RCp, que s'ha associat a major supervivència lliure de progressió (SLP) i a major supervivència global (SG)<sup>3</sup>.
- 3 . Millorar les opcions quirúrgiques de les pacients (convertir tumors inoperables en operables i convertir mastectomies en cirurgies conservadores).

Els esquemes de quimioteràpia que utilitzen antraciclins i taxans, ja sigui en combinació o de manera seqüencial, augmenten la probabilitat d'obtenir una RCp, si els comparem amb els esquemes d'antraciclins en monoteràpia<sup>4</sup>.

A la pràctica clínica utilitzem marcadors predictius de resposta per a decidir el tractament més adient per a cada pacient. Els més utilitzats són els receptors d'èstrogen (RE), receptors de progesterona (RP) i l'HER2. En funció d'aquests marcadors detectats per immunohistoquímica podem classificar els càncers de mama principalment en 3 subtipus: HER2 positius (HER2+: HER2 positiu/RE i RP positius o negatius), triple negatiu (TN: RE, RP i HER2 negatius) i receptors hormonals positius (RH+: RE i/o RP positius /HER2 negatiu) .

La probabilitat de RCp és diferent en funció del subtipus de càncer de mama<sup>5,6</sup>, així, estudis previs han reportat que la taxa de RCp és superior en els tumors TN<sup>7</sup> del 22- 45% i en els HER2+ <sup>8</sup> del 47-77%, respecte els RH+.

En els tumors HER2+ s'utilitzen esquemes d'antraciclins i taxans junt amb trastuzumab, combinació que augmenta, de manera considerable, la taxa de RCp en aquestes pacients<sup>9</sup>.

### **2.3. RM en càncer de mama**

Segons els resultats de diversos estudis, la sensibilitat (S) de la RM per a detectar càncer de mama invasiu s'aproxima al 100%. Una de les principals limitacions de la RM de mama és la seva baixa especificitat (E), del 65-80%, resultat de la captació de contrast de les lesions benignes, i fins i tot, del teixit mamari normal<sup>10</sup>.

La taxa reportada de falsos negatius (FN) és d'un 4-12%<sup>11</sup>.

En el context del càncer de mama, la RM ha demostrat utilitat en diverses situacions. Les indicacions acceptades per les guies de la Societat Europea de Radiologia són les següents<sup>12</sup>:

- Screening de les pacients d'alt risc (risc > 20% de desenvolupar un càncer de mama durant la vida) com per exemple les pacients portadores de mutacions BRCA1/2. En aquestes pacients la S de la RM és d'un 71-100% mentre que amb la mamografia és d'un 16-40%<sup>13</sup>.
- Screening de càncer de mama contralateral. La RM detecta malignitat a la mama contralateral en un 3-5% de les pacients amb càncer de mama<sup>14</sup>.
- Caracteritzar lesions dubtoses per mamografia i ecografia.

- Biopsiar lesions guiades per RM de lesions ocultes per mamografia i ecografia.
- Determinar l'extensió de la malaltia local i la presència de multifocalitat i multicentricitat. La mamografia i l'ecografia poden infraestimar el tamany tumoral<sup>15</sup>, sobretot en tumors > 2 cm. La RM pot detectar malaltia oculta en un 15-30% dels casos<sup>16,17</sup>. Aproximadament un 20% dels focus addicionals detectats per RM són benignes. Alguns estudis han mostrat canvis del 20-30% en el maneig quirúrgic amb la RM preoperatòria<sup>18</sup>.
- Definir la relació entre el tumor i les fàscies de pectoral major, serrat anterior i/o musculatura intercostal.
- Avaluar pacients que debuten amb malaltia ganglionar axil·lar d'origen desconegut (< 1% dels càncers de mama). En aquests casos la RM detecta tumor primari a mama en el 75-85% de les pacients<sup>19</sup>.
- Avaluar la malaltia tumoral residual en pacients intervingudes (tractament conservador) amb marges quirúrgics positius.
- Avaluar la resposta al tractament neoadjuvant, previ a la planificació del tractament quirúrgic.

Tot i que no és una indicació acceptada actualment a la pràctica clínica habitual (si, dins d'alguns assajos clínics), la RM ha demostrat ser una bona manera de monitoritzar la resposta del tumor durant la quimioteràpia. La RM pot evidenciar resposta al tractament quimioteràpic 6 setmanes després del seu inici, quan la captació de contrast redueix, abans que s'hagin produït canvis en el tamany tumoral<sup>20</sup>.

### **2.3.1 RM mama post-tractament neoadjuvant**

La importància d'una predicció acurada del tumor residual després de tractament neoadjuvant radica en la planificació del tipus de cirurgia.

Diversos estudis han reportat l'avantatge de la RM sobre altres exploracions com la mamografia, l'ecografia o l'exploració física per a monitoritzar la resposta al tractament neoadjuvant i detectar el tumor residual<sup>21,22</sup>. Tot i això, la RM té certes limitacions a l'hora de predir amb exactitud la resposta patològica, com el detectar volums tumorals residuals petits < 5 mm o el valorar tumors que responen de manera difusa i/o irregular.

Alguns autors han reportat que la fiabilitat de la RM en aquest context pot variar en funció del grau de resposta al tractament neoadjuvant<sup>23,24</sup> i en funció del tipus de fàrmac administrat<sup>25</sup>.

En els últims anys s'han publicat diversos estudis que analitzen la correlació entre resposta radiològica i resposta patològica, així com la possible influència en aquests resultats de factors clínics, patològics i/o del tractament administrat.

### **2.3.2. Capacitat de la RM per a predir RCp**

Parlem d'estudis en els que es defineix S com a proporció de RCp correctament classificades amb la RM i E com a proporció de no-RCp correctament classificades amb la RM.

Un estudi anglès retrospectiu<sup>26</sup> que va analitzar pacients de 2 centres va reportar una S de la RM per a detectar resposta (RCp + RPP) del 100% i una E del 80%. No es van observar diferències en funció de la quimioteràpia administrada. La taxa de RCp va ser superior en els tumors G3 i amb RH -, però això no va tenir cap influència en la fiabilitat de la RM.

A l'estudi de Schott i col.<sup>27</sup> en el que es comparava la capacitat de l'exploració física, la mamografia, l'ecografia i la RM per a detectar RCp post-quimioteràpia neoadjuvant, es va reportar una alta E però una molt baixa S i no va objectivar diferències significatives entre la mamografia, l'ecografia i la RM.

Recentment un estudi japonès<sup>28</sup> amb 264 pacients ha reportat una baixa S i una alta E de manera global. La taxa de falsos positius (FP) ha sigut del 6% i la majoria corresponen a tumors RH+. Els autors ho justifiquen amb la teoria de que els tumor residuals no requereixen vasculatura per a sobreviure, pel seu petit tamany i per la poca viabilitat de les seves cèl·lules i diuen que això és més freqüent en els tumors amb RH+ respecte els RH-. Al fer l'anàlisi en funció dels diferents immunofenotips han objectivat major S i E en els tumors TN, del 60 i 100% respectivament.

Taula 1. Estudis que analitzen la capacitat de la RM per predir RCp.

Estudi	n	RCp (%, deficinió)	RCr (%, definició)	S	E	Factors que afectin precisió de la RM
Warren et al, 2004 <sup>29</sup> (RCp+RPp)	67	17 (no tumor infiltrant ni in situ a mama,)	34.2 (No reportat)	100	80	No
Schott et al, 2005 <sup>30</sup>	43	9.8 (no tumor infiltrant ni in situ a mama)	6 (no captació de contrast a llit tumoral)	25	97	No
Hayashi et al, 2013 <sup>31</sup>	264	37 (no tumor infiltrant ni in situ a mama)	22% (no captació de gadolini i/o captació inferior al tx mamari N)	44	90	TN→ Major precisió de la RM

tx: teixit. N: normal. NR: resultat no reportat.

Altres estudis analitzen la capacitat de la RM per a detectar tumor residual post-tractament neoadjuvant. En aquests estudis es defineix S com a proporció de no-RCp correctament classificades amb la RM (persistència de tumor residual) i E com a proporció de RCp correctament classificades amb la RM (no tumor residual).

A la taula 2 es resumeixen els estudis més importants que analitzen la capacitat de detectar tumor residual.

Un meta-anàlisis<sup>32</sup> publicat al 2013, va analitzar la capacitat de la RM per a detectar tumor residual després de tractament neoadjuvant. Es van incloure 44 estudis (n=2050) i va objectivar que la RM és menys precisa en els estudis amb



definicions poc estrictes de RCp (per exemple *near-pCR*). L'E va ser superior en els estudis que definien RCr com a captació de contrast igual o inferior al teixit mamari normal versus els que ho definien com a no captació de contrast. Els autors van concloure que és necessari homogeneïtzar criteris i definir i estandaritzar resposta patològica i resposta radiològica per a poder treure conclusions.

*Taula 2. Estudis que analitzen la capacitat de la RM per detectar tumor residual.*

<b>Estudi</b>	<b>n</b>	<b>RCp (%, deficinió)</b>	<b>RCr (%, definició)</b>	<b>S</b>	<b>E</b>	<b>Factors que afectin precisió de la RM</b>
<b>Chen et al, 2008<sup>33</sup></b>	51	55 (no tumor infiltrant a mama)	51 (no captació de contrast)	NR	NR	Alta concordança (95%) entre RCr i la RCp, en HER2+
<b>Moon et al, 2008<sup>34</sup></b>	195	14. (no tumor infiltrant a mama)	NR	37.9	94.6	Edat (> 45) i HER2-→ Major precisió de RM
<b>De los Santos et al, 2011<sup>35</sup></b>	81	32 (no tumor infiltrant a mama)	34.2 (NR)	92	50	No

*NR: resultat no reportat.*

### **3. OBJECTIUS**

#### **Objectiu primari:**

- Analitzar la correlació entre resposta completa radiològica (RCr), valorada amb RM, i resposta completa patològica, en les pacients tractades amb quimoteràpia neoadjuvant, reportant valors de concordança, S i E.

#### **Objectius secundaris:**

- Analitzar aquesta correlació en funció dels diferents immunofenotips tumorals:
  - RH+/HER2-
  - HER2+
  - Triple negatiu (RH-/HER2-)
- Analitzar la correlació entre resposta completa clínica (RCc), valorada per exploració física, i resposta completa patològica, reportant valors de concordança, S i E.

## **4.MATERIAL I MÈTODES**

Estudi clínic retrospectiu que inclou pacients consecutives diagnosticades de càncer de mama entre gener del 2006 i desembre del 2010, que han seguit un protocol diagnòstic prèviament definit i homogeni, tractades amb quimioteràpia neoadjuvant al servei d'Oncologia Mèdica de l'Hospital del Mar de Barcelona. Inicialment es van revisar les històries clíniques (en format paper i informàtic), de totes les pacients que complien els criteris d'inclusió i es va construir una base de dades amb el programa acces 2007.

### **4.1 Criteris d'inclusió i d'exclusió**

#### **Criteris d'inclusió**

- Pacients afectes de càncer de mama estadis clínics IIA-IIIC.
- Disponible RM mames inicial, al diagnòstic, i de RM post-quimioteràpia, prèvia a la planificació de la intervenció quirúrgica.
- Pacients tractades amb quimioteràpia neoadjuvant (amb o sense tractament antiHER2).

#### **Criteris d'exclusió**

- Pacients diagnosticades de carcinomes inflamatoris (cT4d) i de neoplàsies multicèntriques tributàries, ja des del diagnòstic, de mastectomia, que no disposin de RM post-quimioteràpia/pre-cirurgia.
- Pacients tractades amb hormonoteràpia neoadjuvant.

### **4.2 Variables**

Per a l'estadiatge utilitzem la 7ena edició del TNM<sup>36</sup>.

Per a valorar la resposta patològica utilitzem el sistema de *Miller i Payne*<sup>37</sup>, tal i com es defineix a la següent figura<sup>38</sup>.

PRIMARY SITE RESPONSE	
Grade 1	Some alteration to individual malignant cells but no reduction in overall numbers as compared with the pretreatment core biopsy
Grade 2	A minor loss of invasive tumor cells but overall cellularity still high
Grade 3	A moderate reduction in tumor cells up to an estimated 90% loss
Grade 4	A marked disappearance of invasive tumor cells such that only small clusters of widely dispersed cells could be detected
Grade 5	No invasive tumor, ie, only in-situ disease or tumor stroma remained
AXILLARY LN RESPONSE	
N-A	True axillary N negative
N-B	Axillary N positive and no therapeutic effects
N-C	Axillary N positive but evidence of partial pathologic response
N-D	Initially axillary N positive but converted to N negative after primary systemic therapy

Abbreviation: N, node

- Definim resposta completa patològica (RCp) com a absència de tumor invasiu a mama i a ganglis, que en la classificació de *Miller i Payne* correspon a G5, a mama i A o D a ganglis.
- Quan ens trobem davant de G1-G4 i/o B o C, ho classificarem com a resposta parcial patològica (RPp).

La resposta radiològica es valora amb RM segons els criteris RECIST versió 1.1 revisats l'any 2009<sup>39</sup> :

- Definim resposta completa radiològica (RCr) com desaparició de tots els focus tumorals.
- Quan persisteix malaltia residual a RM definim:
  - Resposta parcial: reducció  $\geq 30\%$  en la suma dels diàmetres majors de les lesions diana.
  - Malaltia estable: no compleix criteris de progressió ni de resposta.
  - Malaltia en progressió: augment  $\geq 20\%$  en la suma dels diàmetres majors de les lesions diana.

#### **4.3 Protocol de RM**

Les RM es van realitzar en 1.5 T Signa EXCITE GE Healthcare amb bobina dedicada bilateral. Les imatges van ser adquirides amb la pacient en decúbit prono. El protocol inclou una seqüència T1 FSE sagital, una seqüència T2 FRE FSE sagital i una seqüència STIR coronal. Posteriorment es realitzà una

seqüència 3D Dinamic Vibrant sagital, amb adquisició basal i 6 series consecutives post-contrast, cadascuna d'1' 20 ". A continuació s'injectà gadolini endovenós (0.1milmol/kg). El post-procesat va incloure reconstruccions 3D, MIP i posteriorment valoració funcional.

En les dones pre-menopàusiques les RM es van realitzar entre els dies 5 i 12 de l'inici del cicle menstrual, ja que la captació del contrast per part del teixit mamari depèn de la fase del cicle menstrual. Totes les RM de mama van ser valorades per un radiòleg expert.

#### **4.4 Estadística**

Les dades s'expressen com mitja  $\pm$  desviació estàndard per a variables contínues i com a percentatges i freqüències per a variables categòriques.

Anàlisis de la precisió de la RM per a predir resposta patològica, reportant concordança, sensibilitat i especificitat:

- Concordança:verdaders positius + verdaders negatius / total)
- Sensibilitat (S): Proporció de RCp correctament classificades amb la RM.
- Especificitat (E): Proporció de no-RCp correctament classificades amb la RM.

Aquest anàlisis s'ha realitzat de forma global i en els següents subtipus: RH+/HER2-, HER2+ i triple negatius.

Anàlisis de la precisió de l'exploració física per a predir resposta patològica, reportant sensibilitat (S), especificitat (E), de manera global i en funció dels diferents immunofenotips.

Totes les anàlisis estadístiques es realitzen mitjançant el paquet estadístic SPSS, versió 14.0.

## **5.RESULTATS**

### **5.1 Característiques de les pacients incloses**

S'han inclòs 103 pacients, amb una edat mitja de 53 anys (+/-12); destacar que un 41% eran estadis III, que la majoria de tumors eran tipus carcinoma ductal infiltrant i que predominaven els tumors RH+/HER2- (57%), respecte els HER2+ (18%) i els triple negatius (24%).

*Taula 3. Característiques basals*

<b>Característiques</b>		<b>n(103)</b>	<b>%</b>
<b>Edad mitja</b>		53 +/- 12	
<b>Estadi</b>	<b>II</b>	61	59
	<b>III</b>	42	41
<b>Tipus histològic</b>	<b>CDI</b>	91	88
	<b>CLI</b>	9	9
	<b>Altres</b>	3	3
<b>RE</b>	<b>Positiu</b>	67	65
	<b>Negatiu</b>	33	32
	<b>Desconeguts</b>	3	3
<b>RP</b>	<b>Positiu</b>	56	54
	<b>Negatiu</b>	33	32
	<b>Desconeguts</b>	3	3
<b>HER2</b>	<b>Positiu</b>	19	18
	<b>Negatiu</b>	84	82
<b>Afectació ganglionar</b>	<b>cN+</b>	69	64
	<b>cN0</b>	34	24

*Tipus histològic: CDI (carcinoma ductal infiltrant) i CLI (carcinoma lobulillar infiltrant). Afectació ganglionar: cN+ (aixella clínicament positiva) i cN0 (aixella clínicament negativa).*

## **5.2 Tractaments rebuts**

Pel que fa al tractament neoadjuvant administrat, tal i com es mostra a la taula 4, la majoria de pacients ( 91%), van rebre esquemes de quimioteràpia basats en antraciclins i taxans, de forma concomitant o seqüencial.

De les 19 pacients amb tumors HER2+, 15 (79%) van rebre tractament neoadjuvant amb quimioteràpia i trastuzumab.

En quant al tractament quirúrgic, es van realitzar un 29% de mastectomies i un 71% de cirurgies conservadores de la mama.

*Taula 4. Tractament neoadjuvant administrat*

<b>Tractament neoadjuvant</b>		<b>n (103)</b>	<b>%</b>
<b>Quimioteràpia</b>	<b>Antraciclins + Taxans</b>	94	91
	<b>Antraciclins</b>	5	5
	<b>Taxans</b>	4	4
<b>Trastuzumab (19 HER2 +)</b>		15	15

### 5.3 Respostes patològiques i radiològiques

A la taula 5, podem veure la taxa de respostes patològiques classificades segons el sistema de *Miller i Payne*.

Definim RCp com a G5 a nivell del tumor i com a A o D a nivell ganglionar

Hem objectivat una taxa global de RCp (mama i ganglis) d'un 13%.

Al valorar la taxa de respostes radiològiques amb la RM, seguint els criteris RECIST 1.1, hem objectivat un 37% de respostes completes, un 50% de respostes parcials i un 13% d'estabilitzacions.

Taula 5. Respostes patològiques.

Resposta patològica	Miller i Payne	n (%)
Tumor	G1	8 (8)
	G2	16 (16)
	G3	53 (50)
	G4	10 (10)
	G5	16 (16)
Ganglis	A	27 (26)
	B	27 (26)
	C	22 (21)
	D	15 (15)
	No LA	12 (12)



#### **5.4 Respostes completes**

A la taula 6 es mostra una comparativa de les taxes de respostes completes: clíniques, radiològiques i patològiques, de manera global i en funció dels diferents immunofenotips.

Com era d'esperar, la taxa de RCp és baixa en el subgrup de tumors RH+/HER2- i alta en els tumors HER2+. Al analitzar els tumors HER2+/RH- la taxa de RCp encara és superior, d'un 68%. En contra al que han publicat series prèvies, la taxa de RCp en els tumors triple negatiu és relativament baixa.

*Taula 6. Respostes completes*

	<b>RC clínica (%)</b>	<b>RC radiològica (%)</b>	<b>RC patològica (%)</b>
<b>Global (n= 103)</b>	43	37	13
<b>RH+ / HER2- (n=61, 57%)</b>	38	30	3
<b>HER2 + (n= 19, 18%)</b>	58	53	42
<b>RH- / HER2- (TN) (n= 23, 24%)</b>	43	35	13

### **5.5 Sensibilitat (S) i especificitat (E) de la RM per a predir RCp**

De manera global hem objectivat que la S de la RM per a predir RCp és del 82% i l' E del 71%.

Al analitzar-ho en funció dels diferents immunofenotips observem que els valors més alts de S i E es donen en els tumors triple negatius.

La taxa de concordança global entre RCp i RCr (mama i ganglis) és d'un 74%. Hem obtingut un 21% de falsos positius (FP), dels quals un 32% correspon a tumors classificats com a G4 per el sistema de *Miller i Payne*. De fet, dels 10 casos classificats com a G4, 7 han sigut classificats per la RM com a RCr.

La taxa de falsos positius (FP) ha sigut d'un 2%.

A la taula 8 podem veure els valors de S i E de la RM per a predir RCp, si analitzem de manera independent, la resposta a nivell de la mama i a nivell de ganglis axil·lars i observem que la RM és més precisa per a detectar RCp a mama que a aixella.

*Taula 7. S i E de la RM per a detectar RCp (mama i ganglis)*

	<b>S (%)</b>	<b>E (%)</b>
<b>Global</b>	82	71
<b>RH+ / HER2-</b>	50	71
<b>HER2 +</b>	75	58
<b>TN</b>	100	75

*Taula 8. S i E de la RM per a detectar RCp a mama i ganglis*

	<b>S (%)</b>	<b>E (%)</b>
<b>Tumor</b>	87	74
<b>Ganglis</b>	81	25

La taxa de concordança global entre RCp i RCr a mama és d'un 78%

La taxa de concordança global entre RCp i RCr a ganglis és d'un 56%.

## **5.6 Sensibilitat (S) i especificitat (E) de l'exploració física per a predir RCp**

També hem analitzat la capacitat de l'exploració física, amb palpació manual, per a detectar RCp i hem objectivat uns valors molt alts de S i baixos d'E, tant de manera global, com al fer l'anàlisi en funció dels diferents immunofenotips.

*Taula 9. S i E de l'exploració física per a detectar RCp*

	<b>S (%)</b>	<b>E (%)</b>
<b>Global</b>	92	65
<b>RH+ / HER2-</b>	75	54
<b>HER2 +</b>	100	64
<b>TN</b>	100	65

## **6. DISCUSSIÓ**

En el context del tractament neoadjuvant, una precisió acurada pre-cirurgia és d'alta importància de cara a planificar el tractament quirúrgic òptim d'aquestes pacients. D'aquesta manera s'eviten mastectomies innecessàries i reintervencions per marges positius a la peça quirúrgica. Si poguéssim trobar una prova capaç de detectar de manera, altament fiable, la RCp, potser ens podríem plantejar estalviar la cirurgia a algunes pacients.

Estudis previs han demostrat que la RM és la prova més precisa per a predir resposta patològica, en comparació amb l'exploració física, la mamografia i l'ecografia. Tot i això la RM té certes limitacions i segons la literatura publicada, la seva precisió podria estar influenciada per l'immunofenotip tumoral, altres factors clínico-patològics i del tipus de tractament neoadjuvant administrat.

Les dades publicades al respecte són controvertides ja que es tracta d'estudis molt heterogenis amb diferents definicions de resposta radiològica i de resposta patològica i amb resultats molt dispars.

En el nostre treball hem objectivat una S del 82% i una E del 71%, mentres que en estudis previs els valors de S reportats van del 25 al 100% i d'E entre un 80 i un 97%. La concordança global entre RCr i RCp és d'un 74%, el mateix valor reportat per Chen i col i per l'estudi japonès liderat pel Dr.Hayashi (73%).

Pel que fa a la possible influència dels immunofenotips, Chen i col. van objectivar una major precisió en els tumors HER2+, mentre que altres series han descrit major precisió en tumors Her2- (Moon i col.) i en TN (Hayashi i col.). Altres autors no han reportat que l'immunofenotip tumoral pugui afectar a la precisió de la RM.

En el nostre treball els majors valors de S i E es donen en els tumors TN, com a l'estudi japonès.

Alguns autors han objectivat que la RM és més precisa per a predir RCp en tumors que debuten com a grans masses i que fan respostes concèntriques, es tracta de tumors d'alt grau amb una alta taxa de RCp, es refereixen sobretot a tumors TN i HER2+<sup>40</sup>. Sembla ser que la RM podria ser menys precisa en els tumors de baix grau, amb baixa taxa de RCp i respostes irregulars, com en els tumors RH+/HER2-.

En el nostre treball el 57% de les pacients incloses, tenien tumors RH+/HER2-, justificant la baixa taxa de RCp (13%) i els valors de S i E obtinguts de la RM per a detectar RCp.

També cal tenir en compte, a l'hora d'analitzar els resultats, que nosaltres utilitzem definicions més estrictes, que a la majoria d'estudis publicats, tant per a definir RCr com per a definir RCp (no tumor a infiltrant a mama ni a ganglis).

En quant a les limitacions intrínseques de la RM hem objectivat una menor precisió per a detectar RCp a nivell dels ganglis axil·lars i hem obtingut un 21% de FP, dels quals més d'una quarta part corresponen a tumors classificats pel sistema de *Miller i Paine* com a G4, és a dir tumors en els que s'ha objectivat una reducció en la cel·lularitat tumoral de més del 90%, confirmant que la RM està limitada a l'hora de detectar volums tumorals petits, per sota de 5 mm.

Creiem que la RM és una bona exploració per a detectar RCp després de tractament neoadjuvant, però que té certes limitacions, algunes inherents a ella i altres depenents de factors clínics, patològics i del tractament administrat, que nosaltres no hem analitzat en aquest treball.

Es necessari homogeneïtzar els estudis de neoadjuvència i definir i estandaritzar els criteris de resposta radiològica i resposta patològica; d'aquesta manera podrem comparar resultats entre diferents estudis, extreure conclusions i trobar, si és que existeix, aquell subgrup de pacients en les que la RM sigui altament fiable i aquell subgrup en el que els seus resultats s'hagin d'interpretar amb més cautela i tenir en compte altres factors.

Avui en dia, amb les dades de les que disposem, l'anatomia patològica continua sent el "*gold standard*" per a detectar RCp i no s'ha identificat cap subgrup de pacients que es pugui beneficiar d'una no-cirurgia, tot i haver presentat una RCr.

Continuarem aquest treball analitzant les mateixes dades al incloure les pacients diagnosticades al 2011 i 2012 (n=182). Farem un anàlisi multivariat per a determinar quins factors afecten a la precisió de la RM al detectar RCp. Reportarem dades de SG i SLP.

Posteriorment farem un anàlisi prospectiu, que inclogui també el patró de resposta per RM i la seva relació amb el tipus de tractament quirúrgic i amb la taxa de reintervencions.

## **7. CONCLUSIONS**

- A la nostra serie la RM té una S del 82% i una E del 71% per a detectar RCp després de quimioteràpia neoadjuvant.
- Els valors de S i E de la RM són majors per a detectar RCp a mama que a ganglis.
- La S i E de la RM per a detectar RCp és superior en els tumors TN que en els RH+ / HER2 – i en els HER2+.
- La concordança global entre RCr i RCp és d'un 74%.
- L'exploració física té una S del 92% i una E del 65% per a detectar RCp després de quimioteràpia neoadjuvant.
- La RM és una bona exploració per a detectar RCp en pacients tractades amb quimioteràpia neoadjuvant, però té certes limitacions:
  - Intrínseques a la prova: dificultat per a detectar tumors petits de < 5mm i respostes difuses. Més precisió a mama que a ganglis.
  - Extrínseques a la prova: possible influència dels immunofenotips tumorals, del grau tumoral, de la probabilitat de RC i del tipus de tractament.
- És important homogeneïtzar estudis i definir i estandaritzar la resposta radiològica i la resposta patològica després de quimioteràpia neoadjuvant.
- L'anatomia patològica continua sent el "gold standard" per a detectar RCp.

## **8. BIBLIOGRAFIA**

- <sup>1</sup> Siegel R, Naishadam D and Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2013.
- <sup>2</sup> Kaufmann M, von Minckwitz G, Bear H.D, Buzdar A, McGale P, Bonnefoi H, Colleoni M, Denkert C, Eiermann W, Jackesz R, Makris A, Miller W, Pierga J.Y, Semiglazov V, Schneeweiss A, Souchon R, Stearns V, Untch M, Loibl S. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: new perspectives 2006. *Ann Oncol*, 18(12), 1927-34, 2007.
- <sup>3</sup> Montagna E, Bagnardi V, Rotmensz N, Viale G, Pruneri G, Veronesi P, Canello G, Balduzzi A, Dellapasqua S, Cardillo A, Luini A, Zurrada S, Gentilini O, Mastropasqua MG, Bottiglieri L, Iorfida M, Goldhirsch A, Colleoni M. Pathological complete response after preoperative systemic therapy and outcome: relevance of clinical and biologic baseline features. *Breast Cancer Res Treat*, 124(3), 689-99, 2010.
- <sup>4</sup> 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 R.R, Wright M.J, Robert J, Paik S, Mamounas E.P and Wolmark N. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol*. 2008 Feb 10;26(5):778-85.
- <sup>5</sup> Sánchez-Muñoz A, García-Tapiador AM, Martínez-Ortega E, Dueñas-García R, Jaén-Morago A, Ortega-Granados AL, Fernández-Navarro M, de la Torre-Cabrera C, Dueñas B, Rueda AI, Morales F, Ramírez-Torosa C, Martín-Salvago MD, Sánchez-Rovira P. Tumour molecular subtyping according to hormone receptors and HER2 status defines different pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer. *Clin Transl Oncol* 10:646-653, 2008
- <sup>6</sup> Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, Ibrahim N, Cristofanilli M, Anderson K, Hess KR, Stec J, Ayers M, Wagner P, Morandi P, Fan C, Rabiul I, Ross JS, Hortobagyi GN, Pusztai L. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res*, 11:5678-85, 2005.
- <sup>7</sup> Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, André F, Tordai A, Mejia JA, Symmans WF, Gonzalez-Angulo AM, Hennessy B, Green M, Cristofanilli M, Hortobagyi GN, Pusztai L. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* ;26:1275-81, 2008.
- <sup>8</sup> Buzdar A.U, Ibrahim N.K, Francis D, Booser D.J, Thomas E.S, Theriault R.L, Pusztai L, Green M.G, Arun B.K, Giordano S.H, Cristofanilli M, Frye D.K, Smith T.L, Hunt K.K, Singletary S.E, Sahin A.A, Ewer M.S, Buchholz T.A, Berry D, and Hortobagyi G.N. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomised trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 23: 3676-3685, 2005.
- <sup>9</sup> Pernas S, Gil-Gil M, Ochoa de Olza M, Gumà A, Climent F, Petit A, Pla M.J, García-Tejedor A, López-Ojeda A, Falo C, Fernandez-Otega A, Mesia C, Pérez-Martin F.J, Urruticoechea A, Germà J.R. Efficacy and safety of concurrent trastuzumab plus weekly paclitaxel-FEC as primary therapy for HER2-positive breast cancer in everyday clinical practice. *Breast Cancer Res Treat* ,134:1161-1168. 2012.
- <sup>10</sup> Orel SG: High resolution MR imaging for the detection, diagnosis and staging of breast cancer. *RadioGraphics* 18:903-912, 1998.
- <sup>11</sup> Orel S. Who Should Have Breast Magnetic Resonance Imaging Evaluation? *J Clin Oncol* 26:703-711. 2008.
- <sup>12</sup> Mann R.M, Kuhl C.K, Kinkel K, Boetes C. Breast MRI: guidelines from the European Society of Breast Imaging. *Eur Radiol* (2008) 18: 1307–1318.
- <sup>13</sup> Saslow D, Boetes C, Burke W, et al: American cancer society guidelines for breast cancer screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin* 57:75-89, 2007.
- <sup>14</sup> Hungness ES, Safa M, Shaughnessy EA, Aron BS, Gazder PA, Hawkins HH, Lower EE, Seeskin C, Yassin RS, Hasselgren PO. Bilateral synchronous breast cancer: mode of detection and comparison of histologic features between the two breasts. *Surgery* 128:702–707, 2000.
- <sup>15</sup> Dummin LJ, Cox M, Plant L. Prediction of breast tumor size by mammography and sonography-A breast screen experience. *Breast* 16:38–46, 2007.

- 
- <sup>16</sup> Del Frate C, Borghese L, Cedolini C, Bestagno A, Puglisi F, Isola M, Soldano F, Bazzocchi M. Role of pre-surgical breast MRI in the management of invasive breast carcinoma. *Breast* 16(5):469–481, 2007.
- <sup>17</sup> Deurloo EE, Peterse JL, Rutgers EJ, Besnard AP, Muller SH, Gilhuijs KG. Additional breast lesions in patients eligible for breast-conserving therapy by MRI: impact on preoperative management and potential benefit of computerised analysis. *Eur J Cancer* 41:1393–1401, 2005.
- <sup>18</sup> Bedrosian I, Mick R, Orel SG, Schnall M, Reynolds C, Spitz FR, Callans LS, Buzby GP, Rosato EF, Fraker DL, Czerniecki BJ. Changes in the surgical management of patients with breast carcinoma based on preoperative magnetic resonance imaging. *Cancer* 98:468–473, 2003.
- <sup>19</sup> Orel SG, Weinstein SP, Schnall MD, Reynolds CA, Schuchter LM, Fraker DL, Solin LJ. Breast MR imaging in patients with axillary node metastases and unknown primary malignancy. *Radiology* 212:543–549, 1999.
- <sup>20</sup> Rieber A, Brambs HJ, Gabelmann A, et al: Breast MRI for monitoring response of primary breast cancer to neo-adjuvant chemotherapy. *Eur Radiol* 12:1711-1719, 2002.
- <sup>21</sup> Yeh E, Slanetz P, Kopans DB, Rafferty E, Georgian-Smith D, Moy L, Halpern E, Moore R, Kuter I, Taghian A. Prospective comparison of mammography, sonography, and MRI in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy for palpable breast cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2005 Mar;184(3):868-77.
- <sup>22</sup> M Bhattacharyya, D Ryan, R Carpenter, S Vinnicombe and C J Gallagher. Using MRI to plan breast-conserving surgery following neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer. *Br J Cancer.* 2008 January 29; 98(2): 289–293.
- <sup>23</sup> Wasser K, Sinn HP, Fink C, et al: Accuracy of tumor size measurement in breast cancer using MRI is influenced by histologic regression induced by neoadjuvant chemotherapy. *Eur Radiol* 13:1213-1223, 2003.
- <sup>24</sup> Kwong MS, Chung GG, Horwath LJ, et al: Postchemotherapy MRI overestimates residual disease compared with histopathology in responders to neoadjuvant therapy for locally advanced breast cancer. *Cancer J* 12:212-221, 2006.
- <sup>25</sup> Denis F, Desbiez-Bourcier AV, Chapiro C, et al: Contrast enhanced magnetic resonance imaging underestimates residual disease following neoadjuvant docetaxel based chemotherapy for breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 30:1069-1076, 2004.
- <sup>26</sup> Warren RM, Bobrow LG, Earl HM, Britton PD, Gopalan D, Purushotham AD, Wishart GC, Benson JR, Hollingworth W. Can breast MRI help in the management of women with breast Cancer treated by neoadjuvant chemotherapy? *Br J Cancer.* 2004 Apr 5;90(7):1349-60.
- <sup>27</sup> Schott AF, Roubidoux MA, Helvie MA, Hayes DF, Kleer CG, Newman LA, Pierce LJ, Griffith KA, Murray S, Hunt KA, Paramagul C, Baker LH. Clinical and radiologic assessments to predict breast cancer pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2005 Aug;92(3):231-8.
- <sup>28</sup> Hayashi Y, Takei H, Nozu S, Tochigi Y, Ichikawa A, Kobayashi N, Kurosumi M, Inoue K, Yoshida T, Nagai SE, Oba H, Tabei T, Horiguchi J, Takeyoshi I. Analysis of complete response by MRI following neoadjuvant chemotherapy predicts pathological tumor responses differently for molecular subtypes of breast cancer. *Oncol Lett.* 2013 Jan;5(1):83-89.
- <sup>29</sup> Warren RM, Bobrow LG, Earl HM, Britton PD, Gopalan D, Purushotham AD, Wishart GC, Benson JR, Hollingworth W. Can breast MRI help in the management of women with breast Cancer treated by neoadjuvant chemotherapy? *Br J Cancer.* 2004 Apr 5;90(7):1349-60.
- <sup>30</sup> Schott AF, Roubidoux MA, Helvie MA, Hayes DF, Kleer CG, Newman LA, Pierce LJ, Griffith KA, Murray S, Hunt KA, Paramagul C, Baker LH. Clinical and radiologic assessments to predict breast cancer pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2005 Aug;92(3):231-8.
- <sup>31</sup> Hayashi Y, Takei H, Nozu S, Tochigi Y, Ichikawa A, Kobayashi N, Kurosumi M, Inoue K, Yoshida T, Nagai SE, Oba H, Tabei T, Horiguchi J, Takeyoshi I. Analysis of complete response by MRI following neoadjuvant chemotherapy predicts pathological tumor responses differently for molecular subtypes of breast cancer. *Oncol Lett.* 2013 Jan;5(1):83-89.



- 
- <sup>32</sup> Marinovich ML, Houssami N, Macaskill P, Sardanelli F, Irwig L, Mamounas EP, von Minckwitz G, Brennan ME, Ciatto S. Meta-analysis of magnetic resonance imaging in detecting residual breast cancer after neoadjuvant therapy. *J Natl Cancer Inst.* 2013 Mar 6;105(5):321-33.
- <sup>33</sup> Chen JH, Feig B, Agrawal G, Yu H, Carpenter PM, Mehta RS, Nalcioglu O, Su MY. MRI evaluation of pathologically complete response and residual tumors in breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Cancer.* 2008 Jan 1;112(1):17-26.
- <sup>34</sup> Moon HG, Han W, Lee JW, Ko E, Kim EK, Yu JH, Kang SY, Moon WK, Cho N, Park IA, Oh DY, Han SW, Im SA, Noh DY. Age and HER2 expression status affect MRI accuracy in predicting residual tumor extent after neo-adjuvant systemic treatment. *Ann Oncol.* 2009 Apr;20(4):636-41.
- <sup>35</sup> De Los Santos J, Bernreuter W, Keene K, Krontiras H, Carpenter J, Bland K, Cantor A, Forero A. Accuracy of breast magnetic resonance imaging in predicting pathologic response in patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Clin Breast Cancer.* 2011 Oct;11(5):312-9
- <sup>36</sup> Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours.* Seventh Edition. Wiley-Blackwell, 2010.
- <sup>37</sup> Ogston KN, Miller ID, Payne S, Hutcheon AW, Sarkar TK, Smith I, Schofield A, Heys SD. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *Breast;* 12: 320–327, 2003.
- <sup>38</sup> A. Anton, A. Ruiz, A. Plazaola, L. Calvo, M. A. Segui, A. Santaballa, M. Muñoz, P. Sánchez, A. Miguel, E. Carrasco, J. Lao, J. Camps, J. Alfaro, S. Antolín & M. C. Cámara. Phase II clinical trial of liposomal-encapsulated doxorubicin citrate and docetaxel, associated with trastuzumab, as neoadjuvant treatment in stages II and IIIA HER2-overexpressing breast cancer patients. GEICAM 2003-03 study. *Annals of Oncology* 22: 74–79, 2011.
- <sup>39</sup> Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, 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 (version 1.1). *Eur J Cancer;* 45: 228–247, 2009.
- <sup>40</sup> Claudette E. Loo, Marieke E. Straver, Sjoerd Rodenhuis, Sara H. Muller, Jelle Wesseling, Marie-Jeanne T.F.D. Vrancken Peeters, and Kenneth G.A. Gilhuij. Magnetic Resonance Imaging Response Monitoring of Breast Cancer During Neoadjuvant Chemotherapy: Relevance of Breast Cancer Subtype. *J Clin Oncol* 29:660-666, 2011.