

Silvia Cruz Ciria

# Resonancia magnética como herramienta pronóstica en los subtipos inmunohistoquímicos del cáncer de mama tratado con terapia sistémica primaria

Departamento  
Pediatría, Radiología y Medicina Física

Director/es

García Mur, Carmen  
Artigas Martín, José María  
Gros Bañeres, Belén

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>

Tesis Doctoral

RESONANCIA MAGNÉTICA COMO HERRAMIENTA  
PRONÓSTICA EN LOS SUBTIPOS  
INMUNOHISTOQUÍMICOS DEL CÁNCER DE MAMA  
TRATADO CON TERAPIA SISTÉMICA PRIMARIA

Autor

Silvia Cruz Ciria

Director/es

García Mur, Carmen  
Artigas Martín, José María  
Gros Bañeres, Belén

**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**

Pediatría, Radiología y Medicina Física

2014



**Universidad de Zaragoza**

**Facultad de Medicina**

Departamento de Pediatría, Radiología y Medicina Física

**Tesis Doctoral**

**RESONANCIA MAGNÉTICA COMO HERRAMIENTA PRONÓSTICA  
EN LOS SUBTIPOS INMUNOHISTOQUÍMICOS DEL CÁNCER DE  
MAMA TRATADO CON TERAPIA SISTÉMICA PRIMARIA**



**Cruz Ciria, Silvia**

Zaragoza, marzo 2014

**Directores:**

Carmen García Mur

José María Artigas Martín

Belén Gros Bañeres



Este trabajo constituye parte de mis actividades para la obtención del título de Doctor Universitario en Medicina de la Universidad de Zaragoza y no ha sido entregado previamente para la obtención de otro título.

Zaragoza, marzo 2014

Fdo. Cruz Ciria, Silvia



## AGRADECIMIENTOS

En primer lugar quiero expresar mi agradecimiento a mi directora, la Dra. García Mur. Sin su apoyo y dedicación este proyecto no hubiera sido posible. Gracias por tu entusiasmo contagioso y por tu actitud positiva y resolutiva. Es un privilegio que hayas dirigido este trabajo.

Gracias al Dr. Artigas Martín por sus aportaciones, consejos y por su gran interés en este proyecto.

Gracias a la Dra. Gros Bañeres por su cercanía, disponibilidad y por su profesionalidad.

Gracias al Dr. Martínez Comín, es un privilegio haber trabajado contigo estos años. Te agradezco todos los conocimientos que me has transmitido y los buenos momentos que hemos compartido.

Gracias a las Dras. Bernal Lafuente y Jiménez Aragón, que han defendido sus Tesis Doctorales recientemente y cuyas experiencias me han facilitado la realización de este trabajo.

Gracias a mis padres, que han sido participes de todos mis logros profesionales.

Gracias al Dr. Bosch Melguizo, mi compañero, por sus aportaciones informáticas y por el apoyo y comprensión en el ámbito profesional y personal.





## PRÓLOGO

El cáncer de mama (CM) constituye la neoplasia maligna más frecuente entre las mujeres. Su mortalidad ha descendido en las últimas décadas gracias a la generalización de los programas de screening y al mayor conocimiento de la enfermedad que ha permitido el desarrollo de tratamientos más individualizados. El CM no constituye una única enfermedad, por lo que la misma estrategia terapéutica no sirve para todas las pacientes. Actualmente, la elección del tratamiento sistémico se basa en la clasificación molecular del CM, beneficiándose determinados subtipos tumorales de terapias específicas.

La terapia sistémica primaria (TSP) fue introducida en la década de los 80 para el tratamiento preoperatorio del CM localmente avanzado. Actualmente sus indicaciones han aumentado, siendo una opción de tratamiento en tumores inicialmente operables puesto que se considera un modelo de respuesta terapéutica que ofrece información sobre la sensibilidad individual de cada paciente. El uso de TSP ofrece una supervivencia libre de enfermedad (SLE) y global (SG) equivalente a la terapia adyuvante y un aumento de la tasa de cirugía conservadora.

La resonancia magnética (RM) se ha incorporado progresivamente en la práctica clínica de la Radiología Mamaria. Dentro de las recomendaciones para el uso de RM mamaria de la Sociedad Europea de Especialistas en CM (EUSOMA) la valoración de la respuesta a la TSP constituye una de las indicaciones más aceptadas, con un nivel de evidencia tipo 1 y grado de recomendación A.

La evaluación in vivo de la respuesta a la TSP plantea un nuevo escenario donde el desarrollo de biomarcadores predictivos y pronósticos abre un nuevo horizonte para

la investigación clínica. Es un axioma en el ámbito oncológico que una respuesta completa a la TSP establecida en el estudio anatomopatológico, asocia mejores tasas de supervivencia a largo plazo, por lo que actualmente es un factor pronóstico reconocido. En un contexto previo, no invasivo, la RM se perfila como la mejor técnica de imagen para monitorizar dicha respuesta. Este fue el punto de partida de nuestro trabajo, en el que analizamos la información procedente de los estudios de RM de pacientes con CM tratado con TSP, para luego correlacionarla con los resultados del estudio anatomopatológico, global y por perfiles inmunohistoquímicos (IHQ). Finalmente, contrastamos estos resultados con un dato incuestionable: la supervivencia de las pacientes.

## TABLA DE CONTENIDO .....PAG.

1	INTRODUCCIÓN.....	17
1.1	Epidemiología .....	19
1.2	Factores de riesgo .....	19
1.2.1	Edad y sexo.....	20
1.2.2	Variación geográfica.....	20
1.2.3	Antecedentes personales .....	21
1.2.4	Lesiones benignas de la mama .....	21
1.2.5	Patrón mamográfico.....	21
1.2.6	Factores hormonales y reproductivos.....	22
1.2.7	Predisposición hereditaria .....	22
1.2.8	Concepto de paciente de alto riesgo.....	23
1.3	Clasificación histológica del CM .....	24
1.4	Clasificación molecular del CM.....	27
1.4.1	Situación actual de la clasificación molecular del CM.....	29
1.4.2	Subtipo luminal .....	30
1.4.3	Subtipo HER2+.....	31
1.4.4	Subtipo triple negativo o basal .....	31
1.5	Técnicas de imagen en el diagnóstico y estadificación del CM.....	32
1.5.1	Cribado del CM.....	32

1.5.2	Mamografía .....	33
1.5.3	Ecografía.....	36
1.5.4	Tomosíntesis.....	38
1.5.5	Resonancia Magnética .....	38
1.5.6	Técnicas intervencionistas guiadas por imagen .....	50
1.5.7	Estudio de extensión mediante técnicas de imagen.....	51
1.6	Terapia sistémica primaria en el CM .....	51
1.6.1	Recomendaciones en terapia sistémica primaria.....	51
1.6.2	Implicación de la clasificación molecular en el tratamiento del CM .....	53
1.6.3	Monitorización de la respuesta a la TSP.....	54
1.6.4	Respuesta Patológica a la TSP.....	58
1.7	Pruebas genómicas pronósticas.....	60
2	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....	61
2.1	Hipótesis.....	63
2.2	Objetivos.....	63
3	MATERIAL Y MÉTODOS.....	65
3.1	Selección de pacientes.....	67
3.2	Recogida de datos.....	68
3.3	Definición de los subtipos tumorales .....	70
3.4	Terapia sistémica primaria .....	70

3.5	Respuesta radiológica .....	71
3.6	Análisis anatomopatológico.....	73
3.7	Seguimiento .....	74
3.8	Análisis estadístico .....	74
3.8.1	Análisis descriptivo .....	74
3.8.2	Análisis inferencial.....	75
3.8.3	Análisis de supervivencia.....	77
3.8.4	Análisis multivariante.....	78
4	RESULTADOS.....	81
4.1	Análisis de variables demográficas y clínicas .....	83
4.2	Respuesta radiológica a la TSP .....	89
4.3	Respuesta Patológica a la TSP.....	95
4.4	Correlación Radio-Patológica.....	97
4.5	Supervivencia libre de enfermedad .....	101
4.6	Recaídas.....	108
4.7	Análisis multivariante .....	108
5	DISCUSIÓN .....	113
5.1	Distribución de la muestra en subtipos IHQ.....	115
5.2	Respuesta radiológica y patológica a TSP.....	116
5.3	Correlación radiopatológica .....	120

5.4	Supervivencia en función de la respuesta a TSP .....	122
5.5	Limitaciones del estudio .....	126
5.6	Pasos a seguir en esta línea de investigación .....	128
6	CONCLUSIONES .....	131
7	ANEXO .....	135
8	BIBLIOGRAFÍA .....	137

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Clasificación histológica de tumores de mama según la OMS.....	26
Tabla 2: Clasificación IHQ del CM consensuada en St Gallen 2011.....	28
Tabla 3: Indicaciones para la realización de mamografía.....	34
Tabla 4: Léxico mamográfico según BI-RADS.....	35
Tabla 5: Categorías de evaluación BI-RADS.....	36
Tabla 6: Indicaciones para la realización de ecografía mamaria. ....	36
Tabla 7: Léxico ecográfico según BI-RADS.....	37
Tabla 8: Léxico en RM mamaria según BI-RADS. ....	45
Tabla 9: Clasificación de lesiones en RM mamaria según Fischer. ....	46
Tabla 10: Clasificación de Miller y Payne para valoración de la RP a TSP. ....	59
Tabla 11: Documento de recogida de datos.....	69
Tabla 12: Grupos de respuesta radiológica y patológica para el análisis de la correlación radiopatológica. ....	76
Tabla 13: Escala cualitativa para la interpretación del índice Kappa.....	77
Tabla 14: Variables histológicas en función del subtipo IHQ.....	86
Tabla 15: Índice de proliferación celular Ki67 en función del subtipo IHQ.....	87
Tabla 16: Tratamiento quirúrgico en función del subtipo IHQ.....	88
Tabla 17: Respuesta en RM en función del subtipo IHQ.....	90
Tabla 18: Respuesta agrupada en RM en función del subtipo IHQ.....	92



Tabla 19: Patrón morfológico de respuesta en RM en función del subtipo IHQ.....	94
Tabla 20: Respuesta patológica según Miller y Payne en función del subtipo IHQ.....	95
Tabla 21: Correlación entre la respuesta en RM y la respuesta patológica en función del subtipo IHQ.....	97
Tabla 22: Correlación entre la respuesta en RM y la respuesta patológica .....	99
Tabla 23: Correlación entre la respuesta en RM y la respuesta patológica en TN. ....	99
Tabla 24: Correlación entre la respuesta en RM y la respuesta patológica en HER2+....	99
Tabla 25: Correlación entre respuesta en RM y respuesta patológica en luminal A. ....	100
Tabla 26: Correlación respuesta en RM y respuesta patológica en luminal B HER2-..	100
Tabla 27: Correlación respuesta en RM y respuesta patológica en luminal B HER2+..	100
Tabla 28: SLE y SG en función del subtipo IHQ.....	102
Tabla 29: SLE (meses) en función de la respuesta radiológica en los subtipos IHQ. ....	104
Tabla 30: SG (meses) en función de la respuesta radiológica en los subtipos IHQ. ....	105
Tabla 31: Variables seleccionadas para análisis multivariante. ....	109
Tabla 32: Tasa de riesgo para las variables incluidas en el análisis multivariante. ....	109

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Clasificación IHQ del CM consensuada en St Gallen 2011. ....	28
Figura 2: Secuencia potenciada en T2 FSE.....	40
Figura 3: Secuencia potenciada en T1 3D eco de gradiente con supresión grasa antes y después de administrar contraste i.v. a lo largo de 6 minutos.....	41
Figura 4: Posprocesado realizando sustracción.....	42
Figura 5: Posprocesado MIP con reconstrucciones multiplanares. ....	42
Figura 6: Curvas de relación de intensidad de señal de contraste en el tiempo.....	44
Figura 7: Imágenes dinámicas en el plano axial potenciadas en T1. ....	55
Figura 8: Imágenes MIP en sustracción, plano axial. ....	55
Figura 9: Imágenes MIP en sustracción, plano axial. ....	56
Figura 10: Imágenes MIP en sustracción, plano axial.. ....	56
Figura 11: Respuesta radiológica parcial menor con patrón morfológico de fragmentación tumoral.....	57
Figura 12: Frecuencia de subtipos IHQ en la muestra. ....	83
Figura 13: Tamaño tumoral inicial en RM en los subtipos IHQ.....	84
Figura 14: Índice de proliferación celular Ki67 en función del subtipo IHQ.....	87
Figura 15: Respuesta en RM en función del subtipo IHQ. ....	91
Figura 16: Respuesta agrupada en RM en función del subtipo IHQ. ....	93
Figura 17: Respuesta patológica según Miller y Payne en función del subtipo IHQ. ....	96

Figura 18: Curvas de Kaplan-Meier SLE y SG en función de los subtipos IHQ.....	103
Figura 19: Curvas de Kaplan-Meier SLE y SG en función de la respuesta radiológica. .	103
Figura 20: Curvas de Kaplan-Meier SLE y SG en función de la respuesta radiológica completa/no completa.....	106
Figura 21: Curva de Kaplan-Meier SLE en función del tamaño tumoral en la RM de estadificación.....	110
Figura 22: Curva de Kaplan-Meier SLE en función de los subtipos IHQ agrupados para el análisis multivariante. ....	110

# 1 INTRODUCCIÓN



## **1.1 Epidemiología**

El cáncer de mama (CM) constituye un importante problema de salud pública siendo actualmente el cáncer más frecuente y con mayor mortalidad mundial entre las mujeres. Durante los últimos años las tasas de incidencia de CM han sido mayores en los países desarrollados respecto a los países en vías de desarrollo existiendo una llamativa diferencia en la supervivencia entre ambos grupos (90% en Estados Unidos, Australia y Canadá frente a 12% en algunos países de África). Estas diferencias han sido atribuidas principalmente al desarrollo de los programas de detección precoz mediante mamografía y a la evolución y generalización de los tratamientos sistémicos en los países desarrollados (1).

A principios de los años 80 España se encontraba entre los países europeos con menor incidencia de CM, sin embargo durante las últimas décadas se ha observado un aumento en la incidencia, que se ha estabilizado recientemente en mujeres mayores de 45 años debido a las campañas de screening implementadas durante los años 90. En cambio, la incidencia de CM continua incrementándose entre las mujeres menores de 45 años, reflejando los cambios en el estilo de vida en las mujeres nacidas después de 1950 (2).

## **1.2 Factores de riesgo**

La etiología del CM es multifactorial y aunque existen factores que aumentan su probabilidad, el 80% de los casos se desarrollan en mujeres en las que no se observa relación con factores de riesgo (3).

### **1.2.1 Edad y sexo**

La edad es uno de los factores de riesgo ampliamente documentado. La incidencia del CM se incrementa progresivamente con la edad. Es relativamente baja en mujeres menores de 30 años y aumenta de manera gradual alcanzando una gráfica en meseta en la perimenopausia, hasta alcanzar las tasas de incidencia más altas alrededor de los 70 años. La edad media al diagnóstico se sitúa alrededor de los 60 años (3).

El CM es más frecuente en el sexo femenino, tan solo el 1% de los casos de CM ocurren en varones (4).

### **1.2.2 Variación geográfica**

La incidencia y mortalidad del CM varía entre los diferentes países. Históricamente se han descrito tasas de incidencia más altas en Estados Unidos y Europa respecto a Asia (5). Además, se ha demostrado que las tasas de incidencia se igualan en las poblaciones emigrantes en una o dos generaciones. Estudios migratorios reportan que el riesgo de CM aumenta a lo largo de varias generaciones en mujeres asiáticas que han emigrado a EE.UU, alcanzando cifras cercanas a las descritas para mujeres estadounidenses de raza blanca (3, 6). Asimismo, también se ha demostrado que el riesgo de CM varía en función del patrón migratorio (5). Estos datos sugieren que los factores ambientales y relacionados con el estilo de vida influyen en el riesgo de desarrollar CM.

### **1.2.3 Antecedentes personales**

Los antecedentes personales de CM condicionan mayor riesgo de desarrollar CM contralateral (3-10%) (7). El antecedente de radioterapia en el tórax antes de los 30 años también constituye otro factor de riesgo (3).

### **1.2.4 Lesiones benignas de la mama**

Existen lesiones mamarias que conllevan un mayor riesgo de desarrollar CM. Se ha descrito riesgo leve para la adenosis esclerosante, las lesiones esclerosantes complejas y los fibroadenomas complejos y se ha demostrado relación con riesgo alto en la neoplasia lobulillar in situ, hiperplasia ductal atípica y atipia plana (denominadas lesiones precursoras).

En los papilomas únicos no se ha demostrado riesgo de malignización, sin embargo en la papilomatosis múltiple en mujeres jóvenes sí está descrito mayor riesgo de desarrollar CM (8).

### **1.2.5 Patrón mamográfico**

La presencia de un patrón mamográfico de alta densidad es un factor de riesgo. Wolfe fue el primer autor que describió en 1976 asociación entre el patrón mamográfico y el riesgo de desarrollar CM. El riesgo de CM es 5 veces superior en mujeres con un patrón mamográfico denso respecto a mujeres con patrón de predominio graso (9, 10).



### **1.2.6 Factores hormonales y reproductivos**

El CM se ha relacionado con la exposición a hormonas reproductoras femeninas, estando la duración del período fértil directamente relacionada con el riesgo de padecer la enfermedad. Situaciones como la menarquia precoz, la menopausia tardía o la nuliparidad aumentan el riesgo de CM. Por el contrario, debido al cese de la exposición del tejido glandular al estímulo estrogénico, la lactancia materna y la multiparidad se han asociado con un menor riesgo.

También se ha demostrado asociación entre el CM y la terapia hormonal sustitutiva utilizada para el tratamiento de los síntomas de la menopausia. El riesgo aumenta con el tiempo de duración del tratamiento y desaparece tras 5 años del cese del mismo (11).

La asociación del uso de anticonceptivos hormonales y CM es controvertida, existiendo estudios en uno y otro sentido. La mayoría concluyen un moderado incremento del riesgo, que desciende progresivamente al suspender su uso y desaparece a los 10 años de la finalización del tratamiento. Sin embargo, muchos de estos estudios analizaban antiguos tratamientos anticonceptivos con dosis hormonales altas, diferentes de los actuales, basados en dosis más bajas (11).

### **1.2.7 Predisposición hereditaria**

En 1866 el anatomista francés P.P. Broca publicó el caso de la familia de su esposa, en la que 10 de sus miembros a lo largo de cuatro generaciones habían fallecido a consecuencia de CM (12). Desde entonces, son múltiples los estudios realizados con el fin de estimar el riesgo de una mujer de padecer CM, que varía en

función del número de familiares afectas, del grado de parentesco y de la edad al diagnóstico. En 1948 Penrose planteo la existencia de una posible alteración genética heredable responsable de la agregación familiar (13). Su hipótesis se confirmó a mediados de los años 90 cuando se descubrió que mutaciones en los genes BRCA1 y 2 eran responsables del síndrome del CM y ovario hereditarios (14, 15). Actualmente, se ha demostrado mutación de estos genes en el 25% de los casos de CM familiar y en el 5% de todos los CM y se considera que estas mutaciones asocian un riesgo superior al 85% para CM y del 50% para cáncer de ovario (16).

Las mutaciones BRCA1 y BRCA2 son responsables de la mayoría de casos hereditarios de CM, sin embargo se han descrito mutaciones en otros genes que también condicionan síndromes asociados a CM familiar: síndrome de Li-Fraumeni (mutación en el gen p53), síndrome de Cowden (mutación en el gen pTEN) y síndrome de Peutz-Jeghers (mutación en el gen STK11/LKB1) (17).

### **1.2.8 Concepto de paciente de alto riesgo**

El concepto de paciente de alto riesgo se define por la existencia de uno o varios factores reconocidos como responsables de una probabilidad mayor. Se considera que el 10-15% de los CM se producen en el contexto de familias de alto riesgo, aproximadamente el 50% asociados a mutaciones BRCA1 o BRCA2. Asimismo, en este escenario, suelen ser tumores de alto grado, con receptores hormonales (RH) negativos y peor pronóstico.

Se distinguen tres niveles de riesgo:

- Nivel 1: portadoras de mutaciones BRCA1 o BRCA2, con un riesgo estimado del 50-

85% a lo largo de su vida.

- Nivel 2: riesgo estimado del 30-50%.
  - a. Familiares de primer grado de portadoras BRCA1 o BRCA2 que no se hayan realizado los tests genéticos.
  - b. Mujeres con 3 o más familiares de primer o segundo grado con diagnóstico de CM antes de los 60 años, diagnóstico de cáncer de ovario o de CM en varón.
- Nivel 3: riesgo estimado a lo largo de la vida entre el 15-30%. En este grupo se incluyen las mujeres con dos familiares de primero o segundo grado afectadas por CM antes de los 60 años, cáncer de ovario o CM en el varón (18).

### **1.3 Clasificación histológica del CM**

El CM se clasifica morfológicamente en función de su patrón de crecimiento y del grado de diferenciación celular, que condicionan el tipo y el grado histológico tumoral. Clásicamente, se han estudiado los tumores en función de sus características histológicas, distinguiendo diferentes tipos que se resumen en la tabla 1 (19). El carcinoma ductal infiltrante sin otra especificación es el tipo histológico más frecuente de CM y abarca entre 70 y 80% de todos los casos. El segundo tipo histológico en frecuencia es el carcinoma lobulillar infiltrante, que representa entre el 5-15% de los casos (20). La clasificación histológica del CM agrupa tumores con un comportamiento clínico y un pronóstico diferente puesto que la mayor variación pronóstica se encuentra en algunos subtipos histológicos poco frecuentes. (21).

El grado histológico tumoral se define según en el grado de diferenciación del tejido tumoral. El sistema de Nottingham es la escala actual internacionalmente

aceptada para la clasificación del grado tumoral. Surgió de la modificación del sistema de Scarff-Bloom-Richardson (22) y valora tres parámetros morfológicos:

- grado de formación glandular o tubular
- pleomorfismo nuclear
- cuantificación de mitosis

En función de estos tres parámetros los tumores se clasifican en tres grupos:

- Grado 1: tumor bien diferenciado
- Grado 2: tumor moderadamente diferenciado
- Grado 3: tumor con escasa diferenciación.

**Tabla 1: Clasificación histológica de tumores de mama según la OMS.**

TUMORES EPITELIALES	LESIONES MIOEPITELIALES
Carcinoma ductal infiltrante sin otra especificación	Mioepiteliosis
Carcinoma lobulillar infiltrante	Adenosis adenomioepitelial
Carcinoma tubular	Mioepitelioma maligno
Carcinoma cribiforme infiltrante	
Carcinoma medular	<b>TUMORES MESENQUIMALES</b>
Carcinoma mucinoso	Hemangioma
Tumores neuroendocrinos	Angiomatosis
Carcinoma papilar infiltrante	Hemangiopericitoma
Carcinoma micropapilar infiltrante	Hiperplasia estromal pseudoangiomatosa
Carcinoma apocrino	Miofibroblastoma
Carcinoma metaplásico	Fibromatosis
Carcinoma secretor	Tumor inflamatorio miofibroblástico
Carcinoma oncocítico	Lipoma
Carcinoma adenoide quístico	Tumor de células granulares
Carcinoma de células acinares	Neurofibroma
Carcinoma de células claras	Schwannoma
Carcinoma sebáceo	Angiosarcoma
Carcinoma inflamatorio	Liposarcoma
Carcinoma lobulillar in situ	Rabdomiosarcoma
Lesiones proliferativas intraductales:	Ostosarcoma
Hiperplasia ductal usual	Leiomioma-Leiomiosarcoma
Atipia epitelial plana	
Hiperplasia ductal atípica	<b>TUMORES FIBROEPITELIALES</b>
Carcinoma ductal in situ	Fibroadenoma
Carcinoma microinvasivo	Tumor Phyllodes (benigno/borderline/maligno)
Neoplasias papilares intraductales	Sarcoma estromal periductal
Papiloma (central/periférico)	Hamartoma
Papiloma atípico	
Carcinoma papilar intraductal	<b>TUMORES DEL PEZÓN</b>
Carcinoma papilar intraquístico	Adenoma
Proliferaciones epiteliales benignas	Enfermedad de Paget del pezón
Adenosis	
Cicatriz radial	<b>LINFOMA MALIGNO</b>
Adenomas	<b>METÁSTASIS</b>
	<b>TUMORES EN EL VARÓN</b>
	Ginecomastia
	Carcinoma (infiltrante/in situ)

## 1.4 Clasificación molecular del CM

La clasificación histológica actual del CM no siempre refleja el pronóstico de la enfermedad y presenta escaso impacto en las decisiones terapéuticas. Tumores histológicamente similares pueden tener pronóstico y respuesta terapéutica diferentes, hecho que puede explicarse por sus diferencias moleculares (23). Durante los últimos años, los estudios genéticos han revolucionado el concepto de CM permitiendo comprender su comportamiento biológico y pronóstico e individualizar su tratamiento. En el año 2000 Perou et al. identificaron inicialmente cuatro subtipos moleculares o intrínsecos (basal-like, HER2-enriched, luminal and normal breast-like). Estudios posteriores han demostrado la significación pronóstica de esta clasificación molecular (24).

El análisis de los perfiles de expresión génica se considera actualmente la mejor forma de clasificación del CM, sin embargo en la mayoría de centros su uso se encuentra limitado puesto que son técnicas caras y difíciles de aplicar. Diversos estudios sugieren que con un número limitado de marcadores inmunohistoquímicos (IHQ), disponibles en la mayoría de servicios de Anatomía Patológica, se pueden catalogar los CM en subtipos equivalentes a los basados en perfiles de expresión génica. En la Reunión de Expertos celebrada en St. Gallen (Suiza) en 2011 (St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011) se aceptó la clasificación IHQ (tabla 2, figura 1) como una alternativa útil al análisis genético (25). Esta clasificación IHQ se basa en la expresión de los siguientes parámetros:

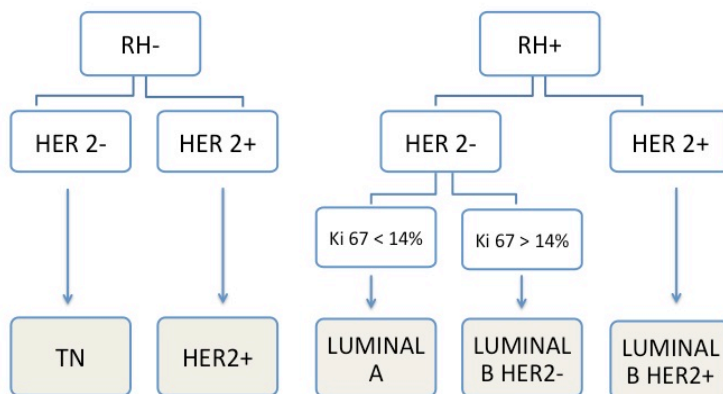
- RH, estrogénicos (RE) o de progesterona (RP).

- Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2).
- Índice de proliferación celular Ki67.

**Tabla 2: Clasificación IHQ del CM consensuada en St Gallen 2011.**

Subtipo TN	HER 2-, RH-.
Subtipo HER2+	HER 2+, RH -.
Subtipo Luminal A	RH (RE y/o RP)+, HER 2-, Ki67<14 %.
Subtipo Luminal B HER 2-	RH (RE y/o RP)+, HER 2-, Ki67>14 %.
Subtipo Luminal B HER 2+	RH (RE y/o RP)+, HER2+, independiente del Ki67.

IHQ: inmunohistoquímica; CM: cáncer de mama; TN: triple negativo; RH: receptores hormonales; RE: receptores estrogénicos; RP: receptores progesterona.



**Figura 1: Clasificación IHQ del CM consensuada en St Gallen 2011.**

El antígeno Ki67 es una proteína nuclear que identifica las células proliferantes dentro de un tumor y se encuentra en todas las fases del ciclo celular salvo en G0, por tanto, cuanto mayor es su presencia, más agresivo es el tumor. Otro parámetro identificable mediante IHQ es el gen p53. Pertenece a una familia de proteínas que presentan acción supresora sobre las células tumorales, por lo tanto su mayor expresión conlleva menor agresividad y su mutación se considera un factor de mal pronóstico (21).

#### **1.4.1 Situación actual de la clasificación molecular del CM**

Desde la revolución molecular del CM iniciada por Perou se han desarrollado múltiples estudios para profundizar en el perfil genético del CM. En 2012 se publicó en la revista "Nature" una nueva clasificación molecular que distingue 10 subtipos de CM, denominados "InClust" (integrative clusters), que pueden resumirse en varios grupos en función de su pronóstico (26):

- InClust 2: grupo de mal pronóstico constituido por expresión de RE de genes relacionados con el cáncer de ovario.
- InClust 3 y 4: grupos con mejor pronóstico caracterizados por baja inestabilidad genómica.
- InClust 1, 6, 7, 8 y 9: grupos con pronóstico intermedio constituidos principalmente por tumores que expresan RH.
- InClust 5: grupo representado por los tumores HER2+, que presentan mal pronóstico, aunque se espera que mejorará tras la generalización del uso de terapias dirigidas contra HER2, no disponibles de forma generalizada cuando se inició este estudio.



- Includ 10: grupo conformado mayoritariamente por tumores “basal-like”, con mal pronóstico a corto plazo, que mejora tras los 5 años de seguimiento (27).

El panel IHQ más adecuado para definir los subtipos moleculares es un tema de actualidad sobre el que se están elaborando numerosos estudios. Prat et al. (28) publicaron en 2013 la cuantificación de la expresión de los RP como factor discriminatorio entre los subtipos luminal A y luminal B. Esta nueva clasificación fue aceptada en la última reunión de expertos celebrada en St. Gallen 2013 (29).

#### **1.4.2 Subtipo luminal**

El CM luminal constituye el subtipo más común, siendo más frecuente el luminal A (40% de los CM), respecto al luminal B (10%). Los tumores luminales se caracterizan por un patrón de expresión genética semejante al del epitelio luminal de los conductos mamarios (30). Expresan RH, lo cual permite tratamientos específicos con hormonoterapia, sin embargo muestran una baja respuesta a la quimioterapia. Son los subtipos que presentan mejor pronóstico debido a que suelen asociar características favorables: tamaño tumoral pequeño, diferenciación tumoral con bajo-moderado grado histológico, bajos índices de proliferación y ganglios axilares negativos (31). El CM luminal A presenta mayor expresión de RH y menor índice Ki67, mientras que el subtipo luminal B muestra menor expresión de RH, mayor Ki67 y mutaciones p53, lo cual justifica la mayor supervivencia y el menor riesgo de recaída de los tumores luminal A (32).

### **1.4.3 Subtipo HER2+**

Los tumores HER2+ se caracterizan por mostrar expresión aumentada del gen HER2 y baja expresión de genes asociados a RH. Son tumores poco frecuentes, comprendiendo únicamente el 10% de los CM (31). Su pronóstico ha mejorado con la utilización de las terapias específicas dirigidas a receptores HER2 (anticuerpos monoclonales), sin embargo, sigue siendo desfavorable debido a su asociación con factores de mal pronóstico: indiferenciación tumoral, alto grado nuclear, alto índice Ki67, mutación p53 y afectación ganglionar (21).

### **1.4.4 Subtipo triple negativo o basal**

Los términos triple negativo (TN), definido por las características IHQ, y basal, definido por el perfil molecular, se utilizan frecuentemente como sinónimos. El subtipo TN debe su nombre al patrón IHQ caracterizado por la ausencia de expresión de RH y HER2 mientras que el subtipo basal se debe a la sobreexpresión de citoqueratinas de la capa epitelial basal. Estos tumores se comportan de forma agresiva por la expresión de genes relacionados con la proliferación celular y la sobreexpresión del factor de crecimiento epidérmico, lo cual condiciona mal pronóstico, a pesar de su alta sensibilidad a la quimioterapia. Presentan índice Ki67 moderado-alto, alta tasa de mutación p53, indiferenciación tumoral, alto grado tumoral, tamaño tumoral grande y afectación ganglionar en el momento del diagnóstico (21, 31).

Se han descrito varios factores de riesgo relacionados con los tumores TN, siendo el más relevante su asociación con la mutación BRCA1: alrededor del 80% de las mujeres con CM y mutación BRCA1 presentan subtipo TN, sin embargo la mayoría son

esporádicos. Otra asociación está relacionada con la edad y la raza, describiéndose una sobrerrepresentación de tumores TN en mujeres jóvenes afroamericanas (31).

## **1.5 Técnicas de imagen en el diagnóstico y estadificación del CM**

Las técnicas de imagen no invasivas en el estudio mamario son mamografía, ecografía, tomografía por emisión de positrones y resonancia magnética (RM). En pacientes sintomáticas, su empleo debe estar justificado por el contexto clínico, mientras que en pacientes asintomáticas lo estará por cumplir los criterios de cribado (20).

### **1.5.1 Cribado del CM**

La prevención secundaria del CM es la única alternativa para interrumpir su historia natural, debido a que los principales factores de riesgo conocidos no son modificables. El CM cumple los criterios epidemiológicos requeridos para ser susceptible de cribado: elevada morbilidad y mortalidad, prevalencia alta del estado preclínico detectable, posibilidad de tratamiento efectivo y disponibilidad de un test de alta sensibilidad y especificidad, bajo coste y escasos efectos secundarios.

Los programas de cribado poblacional se iniciaron en varios países europeos a finales de los años 80 y en España a principios de los 90. Actualmente existen programas de detección precoz en todas las comunidades autónomas, que siguen unas directrices comunes, establecidas por “La Guía Europea de Garantía de Calidad en el Cribado y Diagnóstico de CM”. La prueba de cribado es la mamografía en dos proyecciones, con intervalo bienal. La edad de cribado abarca de 50 a 64 años, no obstante, siguiendo las recomendaciones del Consejo Europeo y del Sistema Nacional

de Salud, varias comunidades han ampliado el límite superior hasta los 69 años y seis comunidades incluyen además el grupo de 45 a 49 años (33). En el caso de mujeres de alto riesgo, las estrategias de seguimiento de los programas de cribado son insuficientes, por lo que las recomendaciones actuales en este grupo de pacientes son la realización de RM en mujeres de 25-35 años y RM y mamografía anual en mayores de 35 años (34).

El cribado poblacional tiene ventajas sobre la detección oportunista del CM, existiendo evidencia científica actual que demuestra que los programas de diagnóstico precoz han logrado disminuir la mortalidad por CM y permiten emplear tratamientos quirúrgicos y oncológicos menos agresivos. Sin embargo, sigue cuestionándose la validez de los ensayos clínicos que sentaron las bases del cribado, aspecto que actualmente continúa en debate (33).

### **1.5.2 Mamografía**

El estudio mamográfico convencional comprende dos proyecciones de cada mama: oblicua mediolateral y craneocaudal. Las indicaciones de mamografía difieren en el caso de varones o mujeres, sintomáticas o asintomáticas (tabla 3).

En 1992 el American College of Radiology desarrolló un sistema para la clasificación de los hallazgos mamográficos, denominado BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System). Su objetivo fue la unificación del léxico de los informes radiológicos (tabla 4) y la categorización de los hallazgos estableciendo el grado de sospecha y la actitud recomendada. Existen 6 categorías BI-RADS que se resumen en la tabla 5 (35).

**Tabla 3: Indicaciones para la realización de mamografía.**

MUJERES SINTOMÁTICAS
<ul style="list-style-type: none"><li>- Pacientes menores de 30-35 años cuya sintomatología no haya sido aclarada mediante valoración clínica y/o ecografía mamaria.</li><li>- Pacientes mayores de 30-35 años cuya sintomatología no haya sido aclarada mediante valoración clínica.</li><li>- Pacientes de cualquier edad diagnosticadas de CM mediante otros procedimientos diagnósticos y que no dispongan de mamografía.</li><li>- Pacientes con enfermedad metastásica demostrada sin tumor primario conocido.</li></ul>
MUJERES ASINTOMÁTICAS
<ul style="list-style-type: none"><li>- Entre 40 y 70-75 años mediante participación en los programas poblacionales de cribado (los rangos de edad y la periodicidad están en continua revisión en función de estudios epidemiológicos y varían según la política sanitaria).</li><li>- A partir de los 35 años con antecedentes demostrados de riesgo familiar (periodicidad anual).</li><li>- Cualquier edad con antecedentes personales de CM (periodicidad anual).</li><li>- Cualquier edad con factores personales de riesgo (periodicidad anual).</li><li>- Candidatas a recibir un trasplante de algún órgano o que se van a someter a mamoplastia de aumento o reducción.</li></ul>
VARONES
<ul style="list-style-type: none"><li>- Adultos con sintomatología no aclarada clínicamente.</li><li>- Jóvenes en función de los hallazgos ecográficos.</li></ul>

**Tabla 4: Léxico mamográfico según BI-RADS.**

Nódulos	Morfología	Redondeada Ovalada Lobulada Irregular
	Márgenes	Circunscritos Microlobulados Ocultos Borrosos Espiculados
	Densidad	Alta densidad Isodensos Baja densidad (sin o con contenido graso)
Calcificaciones	Típicamente benignas	Cutáneas Vasculares Groseras En vara Redondeadas Con centro radiotransparente En cáscara de huevo En lechada de cal Suturas calcificadas Distróficas
	Sospecha intermedia	Amorfas Heterogéneas Groseras
	Alta sospecha	Pleomórficas finas Lineales finas/ ramificadas
	Patrón de distribución	Difuso Regional Agrupadas Lineal Segmentaria
Distorsión arquitectural	Puede asociarse a nódulo, asimetría o calcificaciones	
Casos especiales	Conducto solitario dilatado, ganglios intramamarios, asimetría global/focal	
Hallazgos asociados	Retracción/engrosamiento cutáneo, retracción del pezón, engrosamiento trabecular, lesión cutánea, adenopatías axilares	

**Tabla 5: Categorías de evaluación BI-RADS.**

Categoría 0	Estudio incompleto	Se necesitan estudios de imagen adicionales
Categoría 1	Estudio mamario normal	Controles habituales
Categoría 2	Hallazgos benignos	Controles habituales
Categoría 3	Hallazgos probablemente benignos	Control en 6 meses
Categoría 4	Hallazgos sospechosos	Se requiere biopsia
Categoría 5	Hallazgos altamente sospechosos	Se requiere biopsia
Categoría 6	Malignidad demostrada mediante biopsia	Determinar la conducta terapéutica adecuada

### 1.5.3 Ecografía

La ecografía mamaria se realiza utilizando transductores lineales con frecuencias comprendidas entre 7 y 12 MHz. No es una técnica indicada para el cribado de CM como única prueba de imagen, aunque sí está recomendada como técnica complementaria a la mamografía en el caso de mujeres con mamas con patrón glandular heterogéneo o denso. Las indicaciones se resumen en la tabla 6.

**Tabla 6: Indicaciones para la realización de ecografía mamaria.**

<ul style="list-style-type: none"><li>- Técnica inicial en menores de 30-35 años con hallazgos focales no aclarados con la evaluación clínica.</li><li>- Técnica inicial en pacientes de cualquier edad con cuadro clínico sugestivo de absceso o infección.</li><li>- Pacientes con hallazgos no concluyentes en mamografía o RM.</li><li>- Técnica de control ante lesiones solo visibles en ecografía.</li><li>- Guía para procedimientos intervencionistas.</li></ul>
---

En la última edición BI-RADS publicada en 2003 aparece una nueva sección dedicada a la ecografía mamaria en la que se establece una estandarización del léxico ecográfico (tabla 7). Las categorías BI-RADS en ecografía coinciden con las expuestas en el apartado de mamografía (tabla 5), aconsejándose una valoración conjunta de todas las técnicas realizadas para asignar la categoría final adecuada.

**Tabla 7: Léxico ecográfico según BI-RADS.**

Nódulos	Morfología	Ovalada / Redondeada / Irregular
	Orientación	Paralela / No paralela
	Margen	Circunscrito No circunscrito: borroso, angulado, microlobulado, espiculado
	Límites	Abruptos, halo ecogénico
	Patrón	Anecoico Hiperecoico Hipoecoico Isoecoico
	Hallazgos acústicos posteriores	Refuerzo Sombra Ausentes
	Tejido circundante	Cambios en los conductos o en los ligamentos Edema Distorsión arquitectural Engrosamiento o retracción cutánea
Calcificaciones	Se detectan con dificultad mediante ecografía pero en algunos casos pueden identificarse (micro o macrocalcificaciones asociadas o no a nódulo)	
Casos especiales	Grupo microquistes, quiste complicado, nódulo cutáneo, cuerpo extraño, ganglios intramamarios	
Vascularización	Ausente, presente en la lesión, adyacente, en el tejido circundante	



#### **1.5.4 Tomosíntesis**

La tomosíntesis mamaria es una técnica de imagen de reciente incorporación, diseñada para eliminar el problema de la superposición de tejido fibroglandular, frecuentemente presente en las mamografías. El sistema de tomosíntesis utiliza un tubo de Rayos X, que se moviliza en arco alrededor de la mama, y un detector digital. Se obtienen múltiples proyecciones de baja dosis que se reconstruyen de manera similar a las imágenes obtenidas mediante tomografía computarizada (36, 37).

La técnica de tomosíntesis digital ha surgido como una prueba prometedora para el diagnóstico de la patología mamaria, que se está introduciendo progresivamente en la práctica clínica. Fue aprobada por la FDA (*Food and Drug Administration*) de EE UU, en 2011 para el cribado de CM (38).

#### **1.5.5 Resonancia Magnética**

La RM se ha ido incorporando progresivamente al estudio de la patología mamaria, de forma que actualmente tiene un papel reconocido y generalizado en la práctica clínica.

##### ***1.5.5.1 Parámetros técnicos y posición de la paciente***

Es una modalidad de imagen técnicamente exigente que requiere equipos con campos magnéticos superiores a 1 Tesla. Para la realización de RM mamaria las pacientes son estudiadas en decúbito prono con una antena específica. Los planos de adquisición más utilizados son el axial y el coronal. La dirección de codificación de fase debe orientarse correctamente para disminuir los artefactos por el latido cardiaco: en

el plano axial de izquierda a derecha y en el coronal o sagital en dirección craneocaudal (39).

La RM mamaria necesita un equilibrio entre la resolución espacial y temporal puesto que el diagnóstico se basa en criterios morfológicos y dinámicos. El objetivo del protocolo en RM mamaria se fundamenta en la obtención de imágenes mediante secuencias suficientemente rápidas para detectar cambios de intensidad de realce, que además permitan una resolución espacial adecuada para caracterizar su morfología (40).

#### ***1.5.5.2 Secuencias utilizadas en RM mamaria y posprocesado***

Las secuencias básicas de RM mamaria son las siguientes:

- Secuencias potenciadas en T2 precontraste. Se utilizan para valorar los quistes, la intensidad de señal de las lesiones sólidas, las regiones ganglionares y los cambios postratamiento. La secuencia óptima es la fast spin-echo (FSE) (figura 2).
- Secuencias dinámicas potenciadas en T1 3D eco de gradiente con supresión grasa. Para su realización se administra 0,1-0,2 mmol/kg de contraste a través de una vía intravenosa, a una velocidad de 3 ml/segundo seguido de un bolo de suero salino de 20 ml (39).

Las secuencias de perfusión, difusión y espectroscopia se consideran actualmente un complemento de las secuencias básicas.

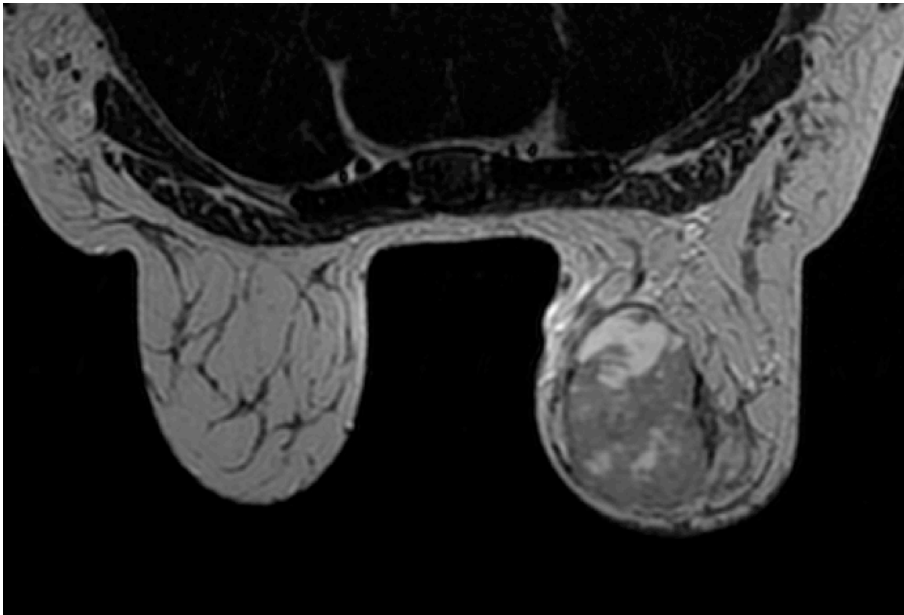


Figura 2: Secuencia potenciada en T2 FSE: Masa ovalada en cuadrantes internos de mama izquierda que presenta intensidad de señal mixta, con áreas de hiperintensas de necrosis tumoral.

La angiogénesis tumoral es el fenómeno que explica el realce del CM. Los CM infiltrantes presentan una alta actividad metabólica y gran demanda de oxígeno y de nutrientes. Durante su crecimiento, alcanzan un tamaño en el que no se nutren correctamente a través de la vascularización del tejido mamario, generando hipoxia y producción de citoquinas. Estos fenómenos conllevan la formación de capilares frágiles permeables para las macromoléculas, que explican el realce precoz e intenso del CM infiltrante que difiere de las lesiones benignas y del tejido mamario normal (40).

Para valorar correctamente el patrón de realce y determinar la morfología de la curva de las lesiones mamarias, el estudio dinámico incluye:

- Secuencia basal
- Varias secuencias tras la administración de contraste obtenidas a lo largo de 6 minutos, con una cadencia de 60-90 segundos (figura 3).

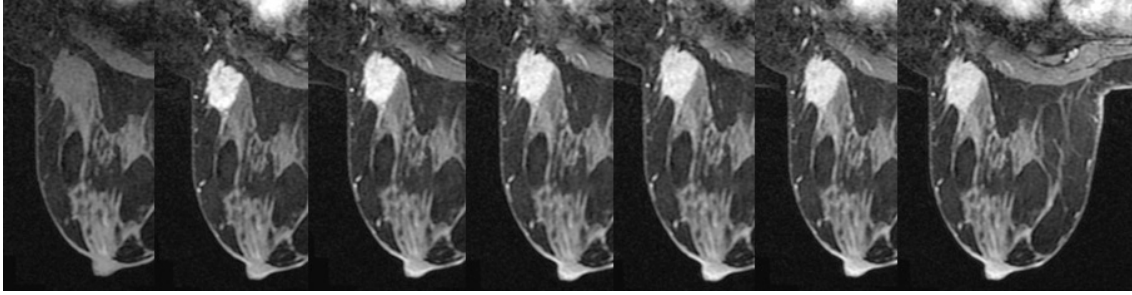


Figura 3: Secuencia potenciada en T1 3D eco de gradiente con supresión grasa antes y después de administrar contraste i.v. a lo largo de 6 minutos.

Tras la adquisición de las secuencias, es necesario realizar un posprocesado de las imágenes, que incluye:

- Sustracción: obtenida restando las secuencias poscontraste de la secuencia sin contraste. Permite valorar únicamente los realces (figura 4).
- Proyecciones de máxima intensidad de señal (MIP) (figura 5).
- Reconstrucciones multiplanares: importantes para obtener imágenes tridimensionales siguiendo la arquitectura del lóbulo mamario (figura 6).
- Curvas de relación de intensidad de señal de contraste en el tiempo: aportan una valoración cualitativa de la variación en el tiempo de la intensidad de realce de las lesiones (39, 40).

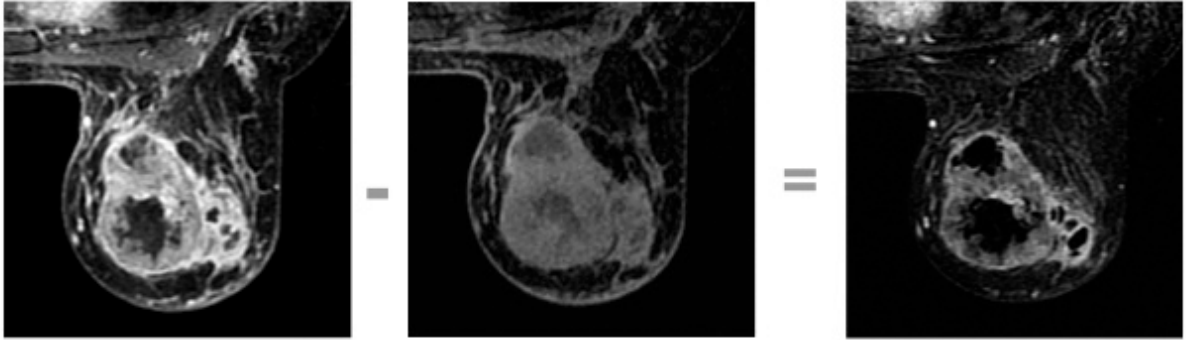


Figura 4: Posprocesado realizando sustracción: resta de las secuencias T1 poscontraste y T1 sin contraste.

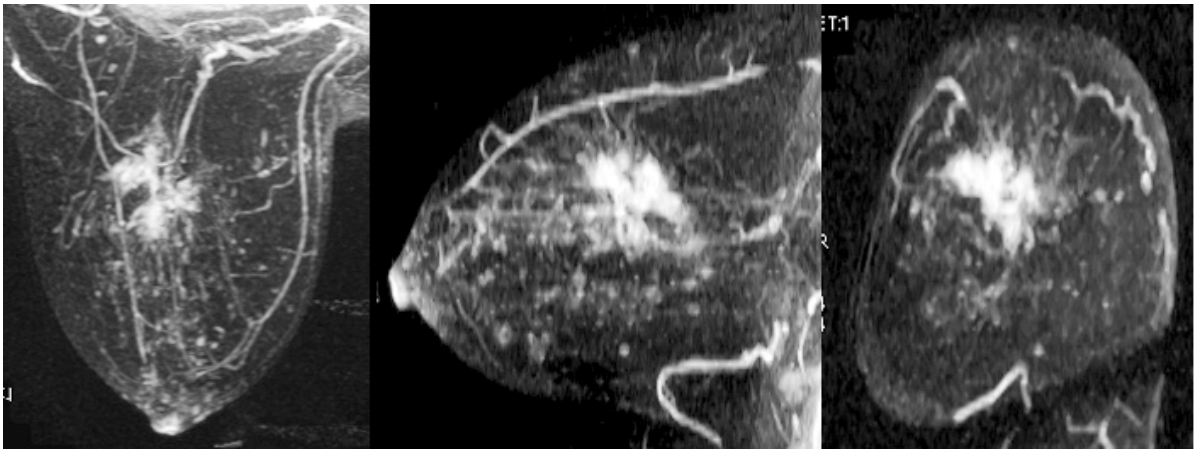


Figura 5: Posprocesado MIP con reconstrucciones multiplanares: realce tipo no masa de morfología irregular en región central mamaria. Se observa el drenaje vascular del tumor.

### 1.5.5.3 Criterios diagnósticos

En el estudio de lesiones mamarias identificadas por RM los criterios morfológicos deben ser valorados inicialmente (forma, contornos, arquitectura interna). Los criterios dinámicos son complementarios y deben integrarse conjuntamente para una correcta tipificación de las lesiones.

Las curvas dinámicas reflejan de forma cualitativa la variación de la intensidad de realce de las lesiones en el tiempo. Los criterios diagnósticos BI-RADS distinguen

dos fases para la valoración de las curvas:

1. Fase inicial (durante los primeros 2 minutos): realce lento, intermedio o rápido.
2. Fase tardía (a partir de los 3 minutos), que condiciona la morfología de la curva, distinguiendo tres patrones (figura 6):
  - Progresivo (la intensidad de la señal aumenta de forma progresiva en la fase tardía más del 10% respecto al pico de realce de la fase inicial; patrón típico de lesiones benignas).
  - Meseta (la intensidad de la señal se mantiene en la fase tardía en el rango +/- 10% respecto al pico de realce inicial; este patrón está presente en algunas lesiones benignas pero también puede encontrarse en tumores malignos).
  - Lavado (la intensidad de señal disminuye en la fase tardía más del 10% respecto al pico de realce inicial; patrón característico de malignidad).

La fase precoz de realce es un parámetro útil para discriminar entre lesiones benignas y malignas debido al fenómeno de angiogénesis tumoral, sin embargo actualmente algunos autores consideran más relevante la fase tardía, valorando el patrón de lavado como criterio fiable de malignidad (39).

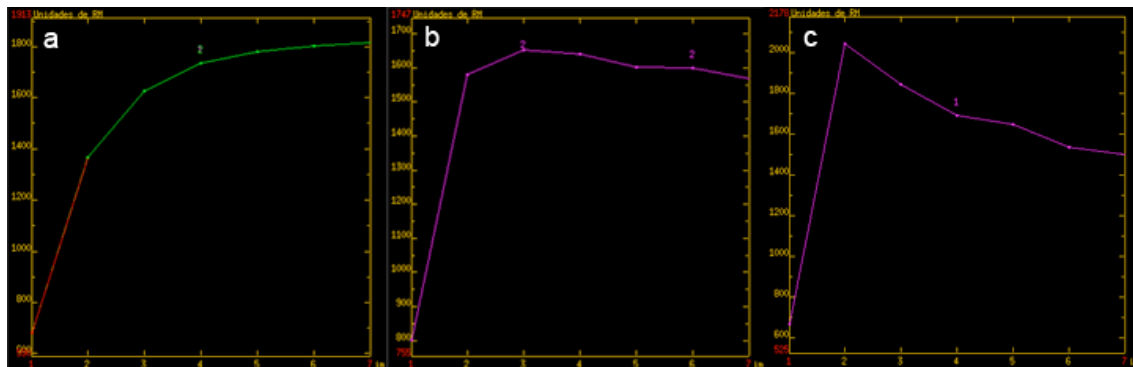


Figura 6: Curvas de relación de intensidad de señal de contraste en el tiempo: patrón de realce progresivo (a), en meseta (b) y en lavado (c).

La clasificación BI-RADS de las lesiones mamarias en RM es la más difundida ya que muestra gran paralelismo con la clasificación de mamografía y ecografía. Las categorías BI-RADS coinciden con las expuestas en el apartado de mamografía (tabla 8).

La clasificación de Fisher es otra clasificación también validada que valora de manera similar a la anterior los criterios morfológicos, dando más importancia a las características dinámicas (tabla 9).

**Tabla 8: Léxico en RM mamaria según BI-RADS.**

Foco	Pequeño punto de realce, menor de 5 mm	
Nódulo	Morfología	Redondeada Ovalada Lobulada Irregular
	Márgenes	Bien delimitados Irregulares Espiculados
	Realce	Homogéneo/ heterogéneo Septos internos hipointensos/ realzan En anillo/ captación central
Realce no nodular	Distribución	Segmentaria Regional Múltiples regiones Difusa
	Realce interno	Homogéneo Heterogéneo Puntiforme En empedrado/ en racimo Reticular/ dendrítico
Otros hallazgos	Simetría o asimetría del realce, retracción o invasión del pezón, hiperseñal ductal precontraste, engrosamiento o invasión cutánea, edema, adenopatías, invasión del músculo pectoral o de la pared torácica, hematoma, quistes	
Valoración curvas	Fase inicial (primeros 2 min)	Lenta Intermedia Rápida
	Fase tardía (a partir de 3 min)	Persistente Meseta Lavado



**Tabla 9: Clasificación de lesiones en RM mamaria según Fischer.**

CRITERIOS MORFOLÓGICOS Y CINÉTICOS			
PUNTUACIÓN	0	1	2
Morfología Contornos Patrón de captación Captación inicial Captación posinicial	Redondeada, ovoidea Bien definidos Homogéneo <50% >50%	Dendrítica, irregular Mal definidos Heterogéneo 50-100% +/-10%	- - Anillo >100% <-10%
FÓRMULAS PARA EL CÁLCULO DE LA CAPTACIÓN INICIAL Y POSINICIAL			
<p>Captación inicial = (IS máxima durante minutos 1-3) - (IS precontraste) / IS precontraste                      Captación posinicial = [(IS al minuto 6) - (IS máxima durante minutos 1-3) / (IS máxima durante minutos 1-3)] x 100                      Captación continua = captación posinicial &gt;10%                      Meseta = captación posinicial de +10% a -10%                      Lavado = captación posinicial &lt;-10%</p>			
ASIGNACIÓN DE CATEGORIAS			
GRUPO BI-RADS RM	PUNTUACIÓN		
1	0-1		
2	2		
3	3		
4	4-5		
5	6-8		

IS: Intensidad de señal.

#### ***1.5.5.4 Recomendaciones de la Sociedad Europea de Especialistas en CM (EUSOMA) acerca de la RM mamaria***

Debido a la escasa evidencia científica de nivel adecuado, disponible desde la generalización del uso de la RM en patología mamaria, en el año 2008 quedaron establecidas las indicaciones de la RM mamaria mediante un consenso de expertos. En tal sentido se recomienda la realización de RM en unidades de diagnóstico por imagen con experiencia en técnicas convencionales, en procedimientos intervencionistas mamarios y en ecografía “second-look” (para la detección de lesiones visibles en RM no diagnosticadas en el estudio inicial mediante técnicas convencionales) (41).

Siguiendo las recomendaciones del consenso de la EUSOMA, las indicaciones para la realización de RM de mama son las siguientes:

##### **1. Estadificación loco-regional previa al tratamiento:**

Indicaciones aceptadas:

- a. Pacientes con diagnóstico de CM infiltrante lobulillar
- b. Pacientes con factores de alto riesgo
- c. Pacientes menores de 60 años con discrepancia en el tamaño tumoral (>1cm) entre la mamografía y la ecografía, en las que este factor tenga impacto en la decisión terapéutica
- d. Pacientes candidatas a irradiación parcial de la mama según los hallazgos en la exploración física y las técnicas de imagen convencionales

Otras indicaciones que deben ser consideradas:

- a. Pacientes con márgenes afectos o insuficientes en la pieza quirúrgica tras

cirugía conservadora en las que no se realizó RM de estadificación.

- b. Pacientes con CM multifocal, multicéntrico o bilateral demostrado mediante técnicas convencionales y mediante análisis anatomopatológico.
- c. Pacientes con carcinoma intraductal unilateral demostrado mediante técnicas de imagen convencionales.
- d. Pacientes con enfermedad de Paget.
- e. Candidatas a mastectomía total ahorradora de piel.
- f. Casos de diagnóstico anatomopatológico de lesiones con potencial maligno incierto.

2. Screening:

- a. Mujeres con factores de alto riesgo.
- b. Pacientes con antecedente de irradiación torácica antes de los 30 años.
- c. Mujeres que van a realizarse mastectomía profiláctica.

3. Valoración de la respuesta a la terapia sistémica primaria (TSP):

- a. RM previa a la TSP, con la condición de que no posponga significativamente su inicio.
- b. RM tras la finalización de la TSP (preferiblemente tras 2 semanas desde el último ciclo de TSP y 2 semanas antes de la intervención quirúrgica).

4. Pacientes intervenidas mediante reconstrucción mamaria (con fines estéticos u oncoplásticos):

- a. Cuando exista sospecha clínica de rotura del implante previa valoración mediante técnicas de imagen convencionales.
  - b. Pacientes portadoras de prótesis con hallazgos sospechosos en el parénquima mamario cuando las técnicas de imagen convencionales no sean diagnósticas.
5. CM oculto: cuando se demuestre enfermedad metastásica localizada (típicamente adenopatías axilares) con hallazgos negativos mediante exploración clínica y técnicas de imagen convencionales.
  6. Recidiva de CM: en caso de hallazgos inconcluyentes mediante técnicas de imagen convencionales.
  7. Telorrea: no existe evidencia para la recomendación del uso de RM en el contexto clínico de telorrea sospechosa, sin embargo se puede considerar su uso en el caso de que la galactografía no pueda realizarse.
  8. Valoración de hallazgos no concluyentes mediante técnicas de imagen convencionales: en caso de hallazgos sospechosos pero no concluyentes mediante técnicas de imagen convencionales.
  9. CM inflamatorio: se puede considerar el uso de RM en los casos de mastitis refractaria al tratamiento en los que se sospeche un CM subyacente.

Parece oportuno, por último, incluir en este apartado dos consideraciones:

1. Actualmente no existe evidencia que justifique el uso de la RM los varones con CM.
2. En pacientes premenopáusicas es recomendable realizar la exploración de RM durante los días 6-14 del ciclo menstrual. En las pacientes en tratamiento con

terapia hormonal sustitutiva, se recomienda su interrupción durante las 4 semanas previas a la realización de la RM.

### **1.5.6 Técnicas intervencionistas guiadas por imagen**

El papel del radiólogo es determinante para el diagnóstico histológico del CM. Existen tres procedimientos básicos para toma de muestras, que se utilizan en función del tipo de lesión: punción aspiración con aguja fina, biopsia con aguja gruesa y biopsia asistida por vacío.

La biopsia con aguja gruesa es la técnica de elección para el diagnóstico histológico de las lesiones mamarias visibles por ecografía mientras que la técnica asistida por vacío se utiliza principalmente para biopsia de microcalcificaciones y distorsiones mediante estereotaxia. Durante los últimos años ha surgido una nueva indicación de biopsia asistida por vacío con guía ecográfica para la exéresis de lesiones benignas, como alternativa a la cirugía.

Debido a la generalización del uso de la RM en el estudio de la patología mamaria, a su alta sensibilidad y a su empleo en el estudio de pacientes de alto riesgo, cada vez es más frecuente detectar lesiones sospechosas que no han sido identificadas mediante técnicas de imagen convencionales. En estos casos, el primer paso a seguir es la reevaluación de la mamografía y la realización de una ecografía "second-look". La realización de biopsia guiada por RM se reserva para las lesiones sospechosas detectadas en RM que no presentan traducción ecográfica ni mamográfica (42).

La colocación de marcadores constituye otro procedimiento intervencionista utilizado para marcaje del lecho de biopsia y en pacientes candidatas a cirugía

conservadora que van a tratarse con TSP. En este caso, permiten localizar el lecho tumoral cuando exista una buena respuesta y mejorar las tasas de márgenes libres y los resultados estéticos (43).

En los casos de lesiones no palpables es fundamental su localización prequirúrgica, que puede realizarse guiada por arpón o mediante inyección de radiotrazador, con la colaboración del Servicio de Medicina Nuclear. La técnica “Sentinel Node Occult Lesion Localization” (SNOLL) asocia la localización de la lesión guiada por radiotrazador y la biopsia selectiva del ganglio centinela (44, 45).

### **1.5.7 Estudio de extensión mediante técnicas de imagen**

Las guías de práctica clínica tienen en cuenta la prevalencia de metástasis asintomáticas en los diferentes estadios del CM. No recomiendan la realización de pruebas de imagen de rutina para la estadificación de estadios precoces (I y II), mientras que sí justifican su uso en estadios más avanzados (46, 47, 48). No existe consenso acerca de las pruebas de imagen indicadas para el estudio de extensión, recomendando en general la radiografía de tórax, la ecografía hepática y la gammagrafía ósea, siendo opcional la TC y la RM abdominal (46, 47).

## **1.6 Terapia sistémica primaria en el CM**

### **1.6.1 Recomendaciones en terapia sistémica primaria**

La TSP fue introducida en la década de los 80 para el tratamiento preoperatorio del CM localmente avanzado. En el año 2003 un panel de expertos de diferentes grupos de investigación sobre CM se reunió por primera vez para establecer las

recomendaciones para el uso de la TSP. Desde entonces se han sucedido varias actualizaciones, siendo la más reciente la celebrada en el año 2010 (49).

Las indicaciones de la TSP se clasifican en dos grupos:

1. CM localmente avanzado, que incluye:

- CM T3-T4 con o sin afectación ganglionar axilar.
- CM que independientemente de su tamaño presenta afectación ganglionar axilar confirmada por estudio anatomopatológico.
- CM inflamatorio.
- CM con afectación ganglionar supra o infraclavicular homolateral.

2. CM inicialmente operable, como alternativa a terapia sistémica adyuvante, cuando se da alguna de estas dos situaciones:

- CM T1-T2 con relación tumor/mama desfavorable para cirugía conservadora y deseo de la paciente de conservar la mama.
- CM en pacientes con contraindicación quirúrgica o que deseen retrasar la cirugía (por ejemplo embarazadas en el 2º y 3º trimestre) (50).

El desarrollo de la TSP ha conseguido grandes avances en estos grupos de pacientes, que constituyen entre el 10-30 % de los CM (50, 51):

- Aumento de la supervivencia equivalente a la terapia adyuvante.
- Aumento de la tasa de cirugía conservadora mamaria.
- Evaluación in vivo de la respuesta al tratamiento.
- Desarrollo de nuevos biomarcadores predictivos y pronósticos.

- Investigación de nuevos fármacos y técnicas de imagen.

Diversos estudios han demostrado la equivalencia de la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la supervivencia global (SG) de la TSP respecto a la terapia adyuvante (52, 53). Además de favorecer una cirugía conservadora, nos permite monitorizar la respuesta y reorientar el tratamiento neoadyuvante en casos de mala respuesta (54). En estos casos es recomendable reevaluar el perfil IHQ, ya que se han descrito variaciones secundarias al tratamiento sistémico, que condicionan un cambio de la línea terapéutica (51, 55).

### **1.6.2 Implicación de la clasificación molecular en el tratamiento sistémico del CM**

El mayor conocimiento de la biología del CM ha dado lugar a la identificación de nuevas dianas terapéuticas basadas en la expresión de marcadores biológicos y genéticos, que han conseguido mejorar la respuesta a la TSP y la supervivencia de las pacientes (51).

Actualmente, la elección de la terapia sistémica se basa en la clasificación molecular del CM. En la práctica clínica la TSP utiliza los mismos fármacos que la terapia adyuvante, beneficiándose determinados subtipos tumorales de terapias específicas:

- La sobreexpresión del oncogén HER2+ permite el tratamiento con anticuerpos monoclonales dirigidos frente al mismo.
- Los tumores que presentan RE y/o RP, se benefician de tratamiento hormonal.



### 1.6.3 Monitorización de la respuesta a la TSP

Para evaluar la respuesta del CM a la TSP deben utilizarse técnicas de imagen. El examen clínico y las técnicas de imagen convencional (mamografía y ecografía), son métodos reconocidos para cuantificar la respuesta tumoral, sin embargo la RM ha demostrado ser superior en la monitorización de la respuesta (56-60). Una valoración exacta de la respuesta y de la extensión tumoral tras la TSP es esencial para planificar el tratamiento más adecuado, aumentando el porcentaje de pacientes que pueden beneficiarse de cirugía conservadora. Dentro de las recomendaciones para el uso de RM mamaria de la EUSOMA, la valoración de la respuesta a la TSP constituye una de las indicaciones más aceptadas, con un nivel de evidencia tipo 1 y un grado de recomendación A (41).

Para establecer la respuesta radiológica a la TSP se calcula la diferencia del diámetro mayor entre la RM inicial, realizada para estadificación loco-regional y la RM realizada tras 10-15 días desde la finalización de la misma. La valoración de la respuesta a la TSP se realiza generalmente según los criterios de la UICC (Unión Internacional Contra el Cáncer), aunque también pueden utilizarse los criterios RECIST (41, 61, 62).

Se distinguen cuatro tipos de respuesta radiológica según la UICC:

1. No respuesta: sin cambios en el tamaño tumoral (figura 7).
2. Respuesta parcial menor: reducción del tamaño tumoral inferior al 50 % del diámetro mayor (figura 8).
3. Respuesta parcial mayor: reducción superior al 50% del diámetro mayor (figura 9).
4. Respuesta completa: desaparición de las lesiones y ausencia de realce (figura 10).

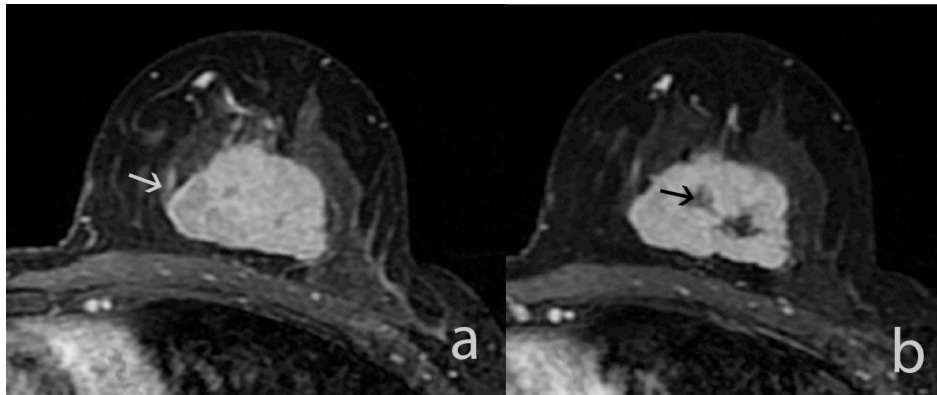


Figura 7: Imágenes dinámicas en el plano axial potenciadas en T1. a) RM de estadificación: realce nodular (flecha) de morfología ovoidea y contornos lobulados con realce interno heterogéneo, que ocupa el plano medio y posterior de los cuadrantes inferiores de la mama izquierda, perfil IHQ luminal B HER2-. b) RM tras TSP: ausencia de respuesta. Como único cambio se identifican dos áreas de necrosis central (flecha).

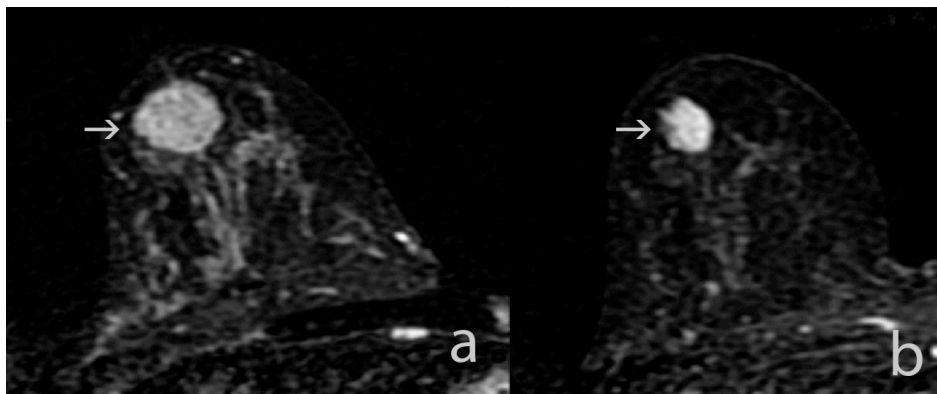


Figura 8: Imágenes MIP en sustracción, plano axial. a) RM de estadificación: realce nodular (flecha), homogéneo, de contorno definido, localizado en el plano anterior de los cuadrantes externos de la mama derecha, perfil IHQ luminal B HER2+. b) RM tras TSP: respuesta parcial menor con patrón de reducción concéntrica (flecha).

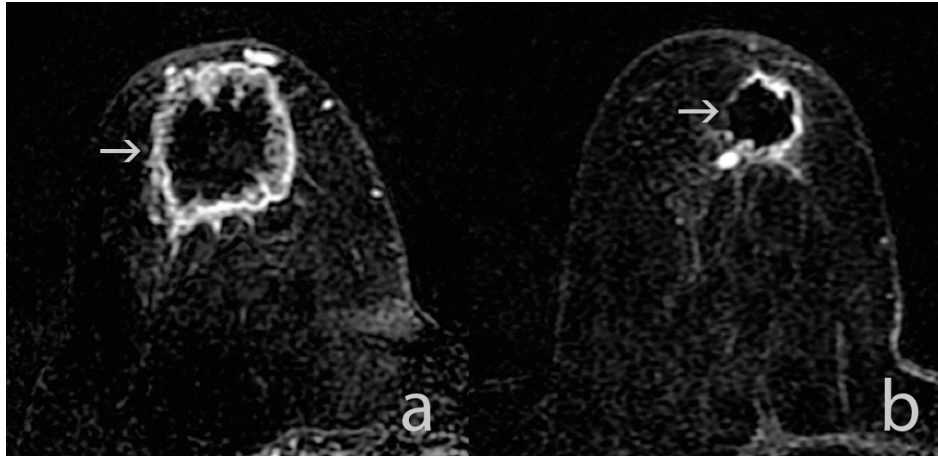


Figura 9: Imágenes MIP en sustracción, plano axial. a) RM de estadificación: realce nodular en anillo (flecha) y contorno lobulado de localización retroareolar, perfil IHQ TN. b) RM tras TSP: respuesta parcial mayor con patrón de reducción concéntrica (flecha).

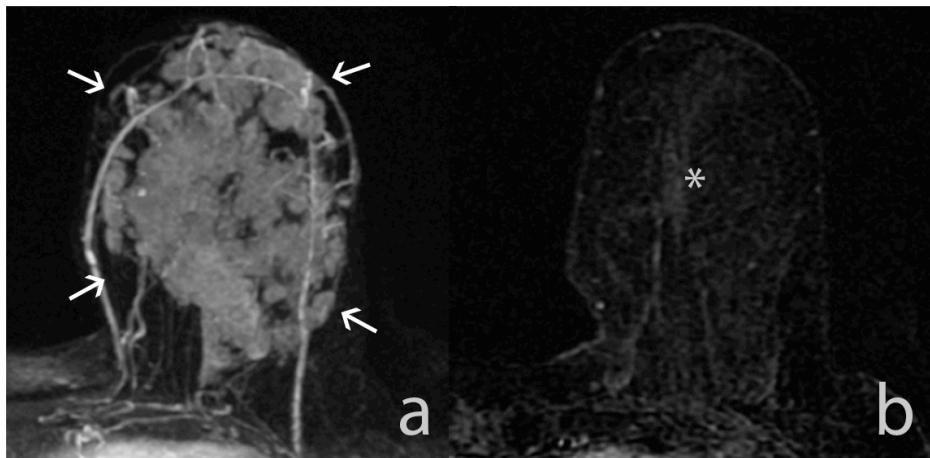


Figura 10: Imágenes MIP en sustracción, plano axial. a) RM de estadificación: realce no nodular difuso que ocupa todo el volumen mamario (flechas), perfil IHQ HER2+. b) RM tras TSP: respuesta radiológica completa con ausencia de realce (asterisco).

Morfológicamente, la respuesta radiológica se clasifica en tres grupos:

1. Tipo reducción concéntrica: disminución circunferencial del tamaño tumoral (Figuras 8 y 9).
2. Tipo fragmentación: rotura o segmentación interna, sin variación del tamaño tumoral (Figuras 11).
3. Tipo mixto: cuando se observan ambos patrones de respuesta.

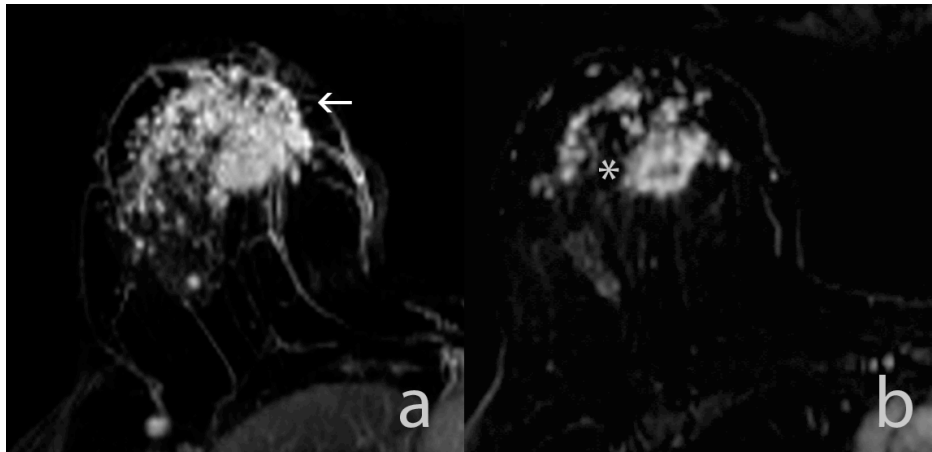


Figura 11: a) RM de estadificación: realce regional heterogéneo localizado en el plano anterior y medio de los cuadrantes superiores de mama derecha, perfil IHQ luminal B HER2-. b) RM tras TSP: respuesta radiológica parcial menor con patrón morfológico de fragmentación tumoral (asterisco).

La tomografía por emisión de positrones con  $^{18}\text{F}$ -fluorodexosiglucosa (PET-FDG) ha demostrado ser una técnica útil para la monitorización precoz de determinados subtipos moleculares (TN y luminal), sin embargo, se requieren estudios adicionales para validar su uso en el subtipo HER2+ y para consensuar criterios de evaluación de respuesta (63, 64).

#### 1.6.4 Respuesta Patológica a la TSP

La TSP produce distintos cambios histopatológicos en el tumor primario y en los ganglios linfáticos afectados. Para medir esta respuesta patológica debe utilizarse un protocolo estandarizado que indique el tamaño tumoral residual y el porcentaje de celularidad tumoral en la pieza quirúrgica (51). Existen múltiples clasificaciones publicadas, entre las que destacan el sistema de Miller y Payne y el de la carga tumoral residual (*residual breast cancer burden*).

En la práctica clínica la escala más utilizada es la de Miller y Payne (65), que distingue cinco grados de respuesta patológica, determinando el cambio de la densidad celular en el tumor en relación con la observada en la biopsia previa al tratamiento. Este método valora por separado el estado ganglionar, clasificado en cuatro grupos (tabla 10).

El sistema de carga tumoral residual fue desarrollado en 2007 por el “*MD Anderson Cancer Center*”. Se trata de un método que valora de manera cuantitativa la respuesta mediante una fórmula disponible en la red (con la que se obtiene un valor numérico que mide de manera conjunta la carga tumoral residual local y ganglionar (<http://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsconvert3>). Se obtiene un resultado numérico que se extrapola a una escala cualitativa de 4 categorías (66).

La respuesta patológica completa a la TSP ha demostrado asociar buenas tasas de supervivencia a largo plazo y fue aceptada en 2012 por la FDA como un referente válido para la aprobación acelerada de fármacos en el ámbito de TSP (67). Sin embargo entre el 60-85% de las pacientes no experimentan RP completa, dependiendo la

supervivencia en estos casos de la extensión tumoral residual y del pronóstico inicial.

El desafío actual reside en identificar pacientes que responderán a la TSP y en como combinar los tratamientos para obtener la mejor respuesta (68). Actualmente se han descrito características tumorales que asocian mayor probabilidad de RP completa: tipo histológico ductal, alto grado, Ki67 elevado, expresión alta de RE, subtipos TN y HER2+. Por el contrario, se ha observado menor probabilidad de RP completa en: tumores menores de 2 cm, tipo histológico lobulillar, bajo grado, Ki67 bajo y en el subtipo luminal A. El estudio de estos biomarcadores predictivos permite seleccionar pacientes que presentarán mayor beneficio a la TSP (51).

**Tabla 10: Clasificación de Miller y Payne para valoración de la RP a TSP.**

EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA PATOLÓGICA LOCAL	
Grado 1	Sin cambios en la celularidad tumoral invasiva.
Grado 2	Reducción inferior al 30 %.
Grado 3	Reducción de la celularidad entre el 30 y el 90 %.
Grado 4	Reducción superior al 90 %.
Grado 5	Ausencia de células tumorales de carcinoma infiltrante, sin considerar células de carcinoma in situ.
EVALUACIÓN GANGLIONAR	
Tipo A	Ganglios linfáticos sin metástasis.
Tipo B	Ganglios linfáticos con metástasis, sin cambios secundarios a TSP.
Tipo C	Ganglios linfáticos con metástasis, evidenciando respuesta parcial.
Tipo D	Ganglios linfáticos con cambios secundarios a TSP, sin infiltración neoplásica residual.

El índice de proliferación celular Ki67 está emergiendo como biomarcador predictivo en estudios de TSP con hormonoterapia en los que cambios en el valor de Ki67 se han asociado con mayor SLE y SG (68, 69).

## **1.7 Pruebas genómicas pronósticas**

El perfil genético de los diferentes subtipos de CM ha dado lugar a un complejo escenario molecular que permite una mejor aproximación pronóstica. El desafío reside en identificar a las pacientes que van a responder a la TSP, para restringir su empleo a este grupo (70). Se han desarrollado varios tests genómicos con el objetivo de ofrecer información pronóstica más específica respecto a la que aportan los parámetros clinicopatológicos. Los más utilizados son Oncotype, MammaPrint y PAM50/ROR-S (risk of relapse score). Estos tests ayudan en la toma de decisiones acerca de la necesidad de administración de TSP, particularmente en las pacientes con RH positivos, ahorrando en algunos casos la morbilidad asociada y los costes que ello conlleva (24, 71). Según los datos publicados, la utilización de estos tests supone un cambio en la decisión terapéutica en aproximadamente el 25-30 % de los casos (72).

## **2 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**





## 2.1 Hipótesis

La RM constituye una herramienta útil para valorar la respuesta preoperatoria del CM tratado con TPS, existiendo correlación estadística con los resultados del estudio anatomopatológico, tanto de forma global como individualizada por subtipos IHQ. Dicha valoración asocia, además, implicación pronóstica en términos de supervivencia.

## 2.2 Objetivos

1. Aplicar la RM a la valoración de la respuesta del CM tratado con TSP y determinar las diferentes respuestas radiológicas por subtipos IHQ.
2. Correlacionar la respuesta del CM tratado con TSP establecida mediante RM con la respuesta establecida en el estudio anatomopatológico, de forma global e individualizada por subtipos IHQ.
3. Analizar las tasas de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad del CM tratado con TSP, para los niveles de respuesta radiológica establecida por RM.



### **3 MATERIAL Y MÉTODOS**



### 3.1 Selección de pacientes

Se diseñó un estudio longitudinal con recogida de casos de forma retrospectiva, que incluyó desde enero de 2003 hasta diciembre de 2011. El seguimiento se realizó de forma prospectiva hasta marzo de 2013. Se incluyeron 280 pacientes con CM tratadas en el Hospital Universitario Miguel Servet.

Los **criterios de inclusión** fueron los siguientes:

- Pacientes diagnosticadas de CM infiltrante mediante biopsia con aguja gruesa.
- Análisis IHQ de la muestra (RH, HER2 y Ki67) disponible.
- Tratamiento con TSP.
- Estudio RM pre y postratamiento realizado en nuestro centro, según el protocolo preestablecido.
- Tratamiento quirúrgico posterior con exéresis y estudio patológico de la pieza quirúrgica con referencia explícita a la valoración de la respuesta al tratamiento con TSP según la clasificación Miller y Payne (65).

En los criterios de inclusión no se consideró el estadio tumoral local ni regional. Se excluyeron 3 pacientes que presentaban CM oculto con metástasis axilares y 2 pacientes en las que por motivos técnicos, las imágenes de RM no pudieron ser interpretadas correctamente. En el caso de las pacientes con CM bilateral sincrónico (8 pacientes) se tuvo en cuenta el tumor de mayor tamaño.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón, al que está adscrito el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza (Anexo).

## 3.2 Recogida de datos

Los datos de las pacientes se recogieron de las siguientes fuentes:

- Base de datos de la Sección de Radiología Mamaria del Hospital Universitario Miguel Servet.
- Archivo informático del Hospital Universitario Miguel Servet.
- Revisión de las historias clínicas de las pacientes.

Para sistematizar la recogida de datos se elaboró el documento que aparece en la tabla 11.

**Tabla 11: Documento de recogida de datos.**

CASO Nº		NÚMERO DE HISTORIA			
FECHA DE NACIMIENTO					
FECHA PRIMERA RM					
ÚNICO (0)	MULTIFOCAL (1)	MULTICÉNTRICO (2)		BILATERAL (3)	
TAMAÑO EN RM					
ANATOMÍA PATOLÓGICA DUCTAL 1 LOBULILLAR 2 OTROS 3					
GRADO NUCLEAR	1	2	3		
RECEPTORES ESTROGÉNICOS	NEGATIVO 0	+ 1	++2	+++3	
RECEPTORES PROGESTERONA	NEGATIVO 0	+ 1	++2	+++3	
HER2	NEGATIVO 0	POSITIVO 1			
KI67 VALOR	KI67 1 < 14		2 ≥ 14		
RESPUESTA RM					
NO RESPUESTA 0 PARCIAL MENOR 1 PARCIAL MAYOR 2 COMPLETA 3					
RESPUESTA MORFOLÓGICA					
REDUCCIÓN CONCÉNTRICA 1	FRAGMENTACIÓN 2		NO RESPUESTA 3	COMPLETA 4	
RESPUESTA LOCAL MILLER PAYNE 1 2 3 4 5					
REGIONAL 1A 2B 3C 4D					
TRATAMIENTO QUIRÚRGICO CONSERVADOR 0 RADICAL 1					
RECAIDA NO 0 SI 1					
FECHA RECAIDA					
TIPO RECAIDA	LOCAL 1	REGIONAL 2	VISCERAL 3	OSEA 4	CEREBRAL 5 MÚLTIPLES 6
SUPERVIVENCIA	NO 0 SI 1				
FECHA MUERTE					



Los datos recogidos se incluyeron en una base de datos diseñada con la ayuda del programa estadístico IBM SPSS® Statistics versión 20.0.0. Para asegurar la calidad de los datos, se hizo una depuración de la base de datos hasta verificar que no existieran inconsistencias.

### **3.3 Definición de los subtipos tumorales**

Se clasificó la muestra en cinco subtipos tumorales en base a las características IHQ del CM, siguiendo las recomendaciones consensuadas en la reunión de St. Gallen 2011: luminal A, luminal B HER 2-, luminal B HER2+, HER2+ y TN (tabla 2).

Los resultados IHQ de la expresión HER2 fueron categorizados en tres grupos (+, ++ o +++). Las muestras que presentaban ausencia de expresión HER2 o expresión +, fueron consideradas HER2-. Las muestras que expresaron HER2+++ fueron consideradas HER2+. En las muestras HER2++ se recurrió a la técnica de hibridación in situ mediante inmunofluorescencia (FISH) para determinar la amplificación del gen y confirmar o no su positividad.

### **3.4 Terapia sistémica primaria**

No se valoró el tipo de TSP administrada, únicamente se tuvo en cuenta el tratamiento mediante anticuerpos monoclonales en los tumores que expresaban HER2 (HER2+ y luminales B HER2+). Todos estos casos fueron tratados con TSP que incluía anticuerpos monoclonales excepto 7 pacientes (8,8%) tratadas antes del año 2006; 4 de estas pacientes sin embargo sí recibieron tratamiento adyuvante con anticuerpos .

### 3.5 Respuesta radiológica

Para el manejo clínico de estas pacientes se aplica desde hace años en el Hospital Universitario Miguel Servet la gestión por procesos, de forma que todas las pacientes de nuestro estudio, habían sido previamente incluidas en el “Proceso del CM”. Los estudios de RM fueron realizados siguiendo los tiempos establecidos en nuestro protocolo diagnóstico. La RM pretratamiento se realizó en un plazo máximo de 15 días desde la entrada de la paciente en el proceso, iniciando la TSP tras la estadificación mediante RM. El control de RM postratamiento se programó entre 15-21 días tras el último ciclo, para que el tiempo transcurrido hasta la intervención quirúrgica no superase los 30 días.

Se utilizó un equipo RM SIGNA®LX de 1,5 T (GE healthcare, Milwaukee, Wisconsin, USA) en los estudios realizados desde 2003 hasta 2007, que incluía las siguientes secuencias:

- FSE T2 en plano coronal (TR: 5550; TE: 85; ET: 13; grosor de corte: 2 mm; FOV: 36x36; matriz: 256x192).
- SPGR T1 tridimensional (3D) en plano coronal (TR: 4,2; TE: 7,7; grosor de corte: 2 mm; FOV: 36x36; matriz: 256x160), antes y después de administrar contraste: 1, 2, 3, 4, 5 y 6 min, 0,15 mmol/Kg de Gd-DTPA a 3 ml/sg seguido de un bolo de suero salino de 20 ml.

En los estudios realizados desde 2007 hasta 2013 se utilizó un equipo de RM SIGNA®HD de 1,5 T (GE healthcare, Milwaukee, Wisconsin, USA), con las siguientes secuencias:

- FSE T2 en plano axial (TR: 4640; TE: 90,9; ET: 13; grosor de corte: 2 mm; FOV:

32x32; matriz: 320x224).

- Secuencia difusión SE-EPI  $b=600$  (TR: 8000; TE: 61,3; grosor de corte: 5 mm; FOV: 34x34; matriz: 64x128).
- SPGR T1 tridimensional (3D) en plano axial (TR: 5; TE: 2,4; grosor de corte: 2 mm; FOV: 34x34; matriz: 320x224), antes y después de administrar contraste: 1, 2, 3, 4, 5 y 6 min, 0,15 mmol/Kg de Gd-DTPA a 3 ml/sg seguido de un bolo de suero salino de 20 ml.

Las pacientes fueron estudiadas en posición decúbito prono con una antena de específica (GE healthcare, Milwaukee, Wisconsin, USA).

Se realizó posprocesado utilizando el software Advantage Workstation (GE healthcare, Milwaukee, Wisconsin, USA), para obtener imágenes de sustracción, MIP, reconstrucción multiplanar, curvas de intensidad de señal en el tiempo, coeficiente de difusión aparente y porcentaje de restricción a la difusión.

Se valoraron criterios morfológicos y funcionales de acuerdo con la clasificación BI-RADS para su estadificación (35). No se tuvieron en cuenta en este estudio cambios en curvas funcionales ni modificaciones en el porcentaje de restricción a la difusión tras la TSP.

Para valorar la respuesta radiológica a la TSP los estudios de RM pre y postratamiento fueron comparados por un radiólogo con más de diez años de experiencia en patología mamaria.

Las pacientes fueron clasificadas en función del grado de reducción del tamaño tumoral, midiendo los diámetros máximos de la lesión en las imágenes MIP en sustracción.

Los cuatro grupos de respuesta radiológica según los criterios de la UICC fueron:

1. No respuesta: sin cambios en el tamaño tumoral.
2. Respuesta parcial menor: reducción inferior al 50 % del diámetro mayor.
3. Respuesta parcial mayor: reducción superior al 50% del diámetro mayor.
4. Respuesta completa: ausencia de áreas de realce patológicas.

El tipo de respuesta morfológica fue categorizada en dos grupos: reducción concéntrica y fragmentación. En los casos de respuesta mixta se tuvo en cuenta el patrón de respuesta predominante.

No se tuvo en cuenta la respuesta ganglionar a la TSP.

### **3.6 Análisis anatomopatológico**

El análisis anatomopatológico realizado para el diagnóstico de CM mediante biopsia con aguja gruesa comprendía: tipo histológico, grado nuclear, índice Scarf-Bloom e IHQ (RH, HER2 y Ki67).

Tras la cirugía la respuesta patológica a la TSP fue valorada por un anatomopatólogo dedicado a patología mamaria utilizando la clasificación Miller & Payne, que distingue 5 grados de respuesta patológica a nivel local en función de la reducción de la celularidad tumoral invasiva (65):

- Grado 1: no se observa reducción de la celularidad.
- Grado 2: reducción inferior al 30 %.
- Grado 3: reducción de la celularidad entre el 30 y el 90 %.

- Grado 4: reducción superior al 90 %.
- Grado 5: ausencia de células tumorales de carcinoma infiltrante, pudiendo existir carcinoma in situ.

### **3.7 Seguimiento**

Tras el tratamiento quirúrgico el seguimiento de las pacientes comprendía: análisis bioquímico cada 3 meses, primer control mamográfico a los 6 meses tras finalizar la radioterapia y posteriormente controles anuales mediante mamografía, radiografía de tórax y ecografía abdominopélvica.

### **3.8 Análisis estadístico**

Los datos obtenidos fueron procesados utilizando el software estadístico IBM SPSS® Statistics versión 20.0.0. El análisis de los datos se dividió en 4 apartados:

#### **3.8.1 Análisis descriptivo**

Incluyó variables demográficas y clínicas, valorando la muestra en conjunto y según subtipos IHQ. Para las variables de tipo cualitativo se utilizaron distribuciones de frecuencia y porcentajes. En las variables de tipo cuantitativo se usaron medidas de tendencia central: media y desviación estándar si la distribución era normal, y mediana y amplitud intercuartil si se vulneraba la normalidad, que se contrastó mediante el test de Kolmogorov-Smirnov.

En el análisis de la respuesta radiológica en RM a TSP se valoraron en primer lugar los cuatro grupos de respuesta según la escala de la UICC (no respuesta, parcial menor, parcial mayor y completa). Posteriormente se realizaron dos agrupaciones:

- Mala respuesta radiológica (no respuesta y parcial menor) y buena respuesta radiológica (parcial mayor y completa).
- Respuesta radiológica no completa (no respuesta, parcial menor y mayor) y respuesta radiológica completa.

Al analizar la respuesta patológica a TSP según la escala de Miller y Payne se consideraron inicialmente los cinco grupos de respuesta. Posteriormente se realizaron dos agrupaciones:

- No respuesta (grado 1), parcial (grados 2, 3 y 4) y completa (grado 5).
- Respuesta patológica no completa (grados 1-2-3-4) y respuesta patológica completa (grado 5).

### **3.8.2 Análisis inferencial**

La asociación entre variables se analizó mediante los test de comparación de medias para variables cuantitativas T de Student o U de Mann-Whitney, y análisis de la varianza o H de Kruskal-Wallis. Para la comparación de las variables cualitativas se utilizó el test de Chi cuadrado o alternativamente el test exacto de Fisher si el número de efectivos calculados era inferior a 5. Se tomaron como significativos valores de  $p < 0,05$ .

Para el análisis de la correlación entre la respuesta radiológica en RM y la respuesta patológica tras la TSP se agruparon los grupos de respuesta según la tabla 12.

**Tabla 12: Grupos de respuesta radiológica y patológica para el análisis de la correlación radiopatológica.**

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

Se calculó el grado de correlación radiopatológica utilizando el índice kappa, que refleja la proporción de concordancias observadas sobre el total de observaciones, habiendo excluido las atribuibles al azar. El índice kappa puede oscilar entre -1 y +1, de modo que conforme el valor del índice se acerca a 1, mayor es la concordancia, y un valor  $< 0$  refleja que la concordancia observada es la que se esperaría que ocurriera solo por azar. La interpretación del índice kappa se realiza correlacionando su valor con una escala cualitativa que incluye seis grados de acuerdo que se reflejan en la tabla 13.

**Tabla 13: Escala cualitativa para la interpretación del índice Kappa.**

ÍNDICE KAPPA	GRADO DE ACUERDO
< 0	Sin acuerdo
0 - 0,2	Bajo
0,2 - 0,4	Discreto
0,4 - 0,6	Moderado
0,6 - 0,8	Bueno
0,8 - 1	Casi perfecto

### 3.8.3 Análisis de supervivencia

Se valoró en función de la respuesta radiológica y de la respuesta patológica a la TSP. El tiempo de seguimiento y de SLE de cada paciente se determinó mediante la diferencia entre la fecha de la RM inicial y la fecha de recaída o en los casos que no presentaban recaída tumoral, la fecha fin de estudio. El tiempo de SG se calculó mediante la diferencia entre la fecha de la RM inicial y la fecha de muerte, o en los casos que no habían fallecido, la fecha fin de estudio.

Para ello utilizamos el test de Kaplan-Meier, método que evalúa las funciones de supervivencia para cada variable por separado, y así observa el comportamiento de las mismas con relación a la variable resultado y su posible inclusión en el modelo final de regresión de Cox. El estadístico de comparación fue el test Log-Rank cuando los logaritmos de las curvas de supervivencia eran proporcionales. Cuando las curvas de



supervivencia se cortaban, se tomó el resultado del test de Breslow, que prima de forma especial las diferencias detectadas al principio de la curva.

#### **3.8.4 Análisis multivariante**

Se aplicó el método de regresión de Cox para datos de supervivencia. Permite identificar y evaluar la relación entre un conjunto de variables pronósticas y la tasa de incidencia del evento de interés, llamada tasa de riesgo (*Hazard Ratio*), prediciendo las probabilidades de supervivencia de un sujeto a partir del patrón de valores que toma en las variables pronósticas. Este modelo está formado por el producto de dos términos: el primero depende exclusivamente del tiempo, mientras que el segundo depende sólo de las variables predictoras. Consiste en seleccionar las variables predictoras y construir un modelo que permita predecir la respuesta de los sujetos y evaluar la contribución de cada una de las variables incluidas. Las variables que resultaron significativas en el análisis univariante fueron incluidas en el modelo de partida.

En la selección de las variables se utilizó un método de regresión por pasos, explorando los diferentes modelos obtenidos por los tres métodos: inclusión secuencial, exclusión secuencial y paso a paso. Tras explorar los diferentes modelos, se fijaron las variables que resultaron significativas por cualquiera de ellos, produjeron cambios bruscos en la magnitud o signos de los coeficientes de regresión o detectadas como más relevantes.

El poder de explicación de los diferentes modelos fue comparado mediante el coeficiente de determinación  $R^2$ , seleccionando así el modelo más parsimonioso con

mayor  $R^2$ . Esta selección se realizó de forma automatizada mediante el comando de extensión para SPSS, UAB\_AllSetsReg\_Cox, que genera una nueva matriz de datos con las variables a incluir y los criterios de selección del mejor modelo de regresión de COX, que son:

- AIC (Criterio de información de Akaike)
- $R^2$  de Atkinson
- @2LL (valor de -2 veces el logaritmo de la verosimilitud).



## 4 RESULTADOS



## 4.1 Análisis de variables demográficas y clínicas

El total de pacientes incluidas en el estudio fue 280, con un rango de edad de 21-90 años (mediana de 51 años, media  $53,5 \pm 13,6$ ).

En cuanto a la distribución según subtipos IHQ encontramos 62 casos de tumores TN (22,1%), 40 casos HER2+ (14,3%), 44 casos luminal A (15,7%), 95 casos luminal B HER2- (33,9%) y 39 casos (13,9%) luminal B HER2+ (figura 12).

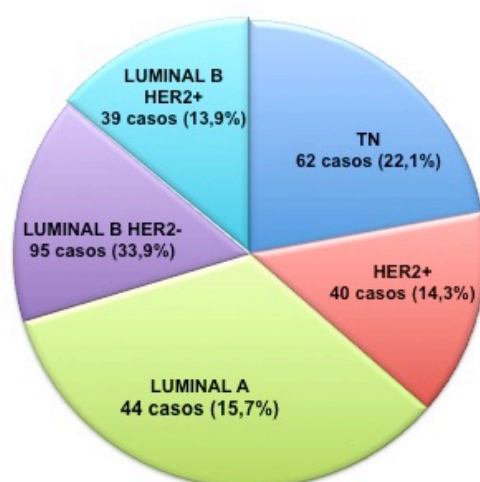


Figura 12: Frecuencia de subtipos IHQ en la muestra.

Respecto al tamaño tumoral inicial medido en RM, 20 casos presentaron un tamaño inferior a 20 mm (7,1%), 192 casos entre 20 y 50 mm (68,6%) y 68 casos mayor de 50 mm (24,3%), siendo la mediana de 38 mm y el rango intercuartil (IQR) 8 mm.

El tamaño tumoral inicial en RM en los diferentes subtipos IHQ fue ( $p = 0,007$ ) (figura 13):

- TN: Mediana 34,5 mm, (IQR 25,3 mm).

- HER2+: Mediana 33 mm, (IQR 14,2 mm).
- Luminal A: Mediana 32 mm, (IQR 23,8 mm).
- Luminal B HER2-: Mediana 42 mm, (IQR 22 mm).
- Luminal B HER2+: Mediana 43 mm, (IQR 25 mm).

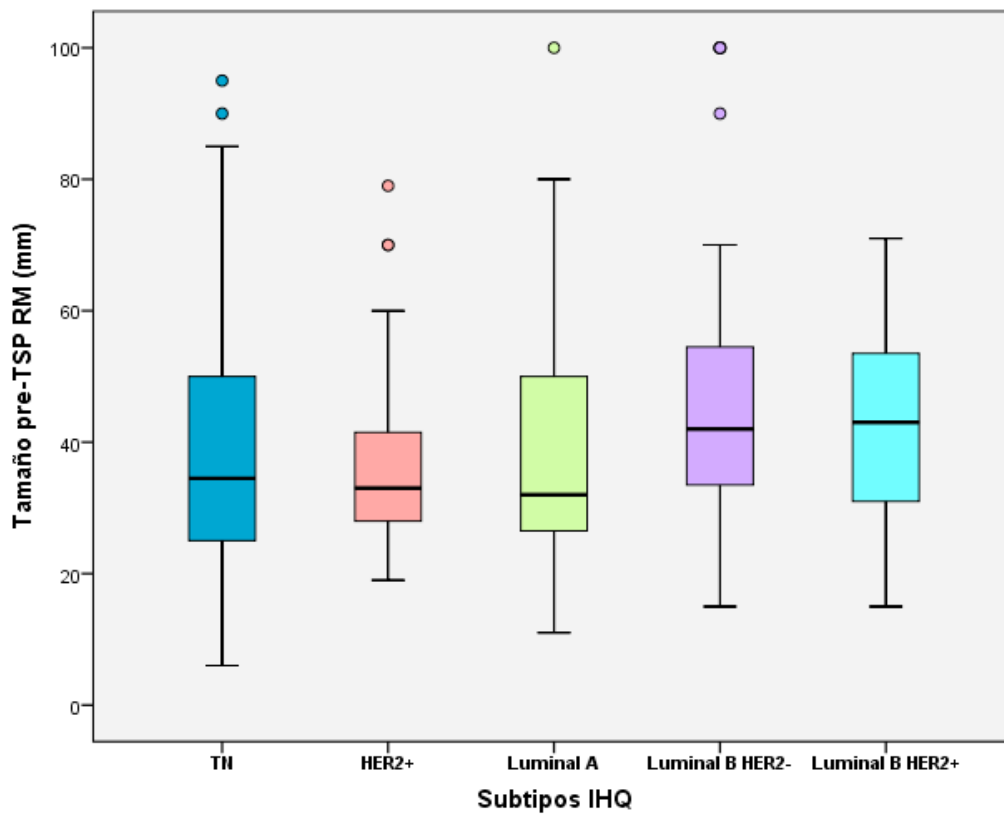


Figura 13: Tamaño tumoral inicial en RM en los subtipos IHQ.

En 161 casos el tumor fue único (57,5%), en 64 multifocal (22,9%), en 47 multicéntrico (16,8%) y en 8 casos bilateral (2,9%). El subtipo IHQ TN fue el que presentó mayor tasa de multicentricidad (19,4%), en los tumores HER2+ la tasa fue de 17,5% y en los luminales entre 14,7% y 17,9%. Todos los casos de bilateralidad correspondieron a tumores luminales: 1 caso luminal A (2,3%), 5 casos luminal B HER2+ (5,3%) y 2 casos de luminal B HER2- (5,1%).

El tipo histológico más frecuente fue el carcinoma ductal en 236 pacientes (84,3%), seguido del carcinoma lobulillar en 36 pacientes (12,9%) y en 8 pacientes carcinoma de estirpe no usual (2,9%).

La distribución histológica en los subtipos IHQ de CM aparece reflejada en la tabla 14. En todos los subtipos IHQ la estirpe ductal fue la más frecuente. Los subtipos luminal A y B HER2- fueron los que presentaron mayor tasa de tumores de estirpe lobulillar (20,5% y 21,1%), mientras que el subtipo TN presentó mayor tasa de tumores de estirpe no usual (6,5%). Estas diferencias resultaron estadísticamente significativas ( $p = 0.005$ ).

Analizando el grado nuclear en los distintos perfiles IHQ, no encontramos ningún caso de bajo grado nuclear en el subtipo HER2+ y únicamente 1 caso en el TN ( $p < 0,001$ ).



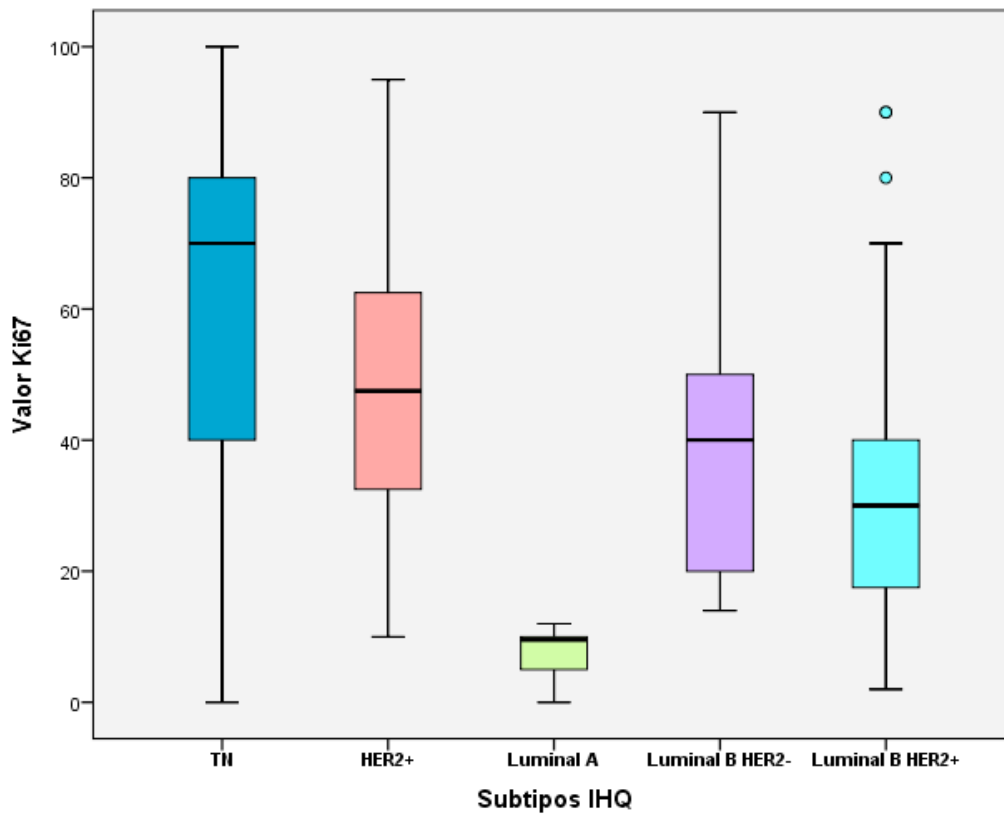
**Tabla 14: Variables histológicas en función del subtipo IHQ.**

	CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA				GRADO NUCLEAR			
	Ductal	Lobulillar	No Usual	p	1	2	3	p
TN	53 (85,5%)	5 (8,1%)	4 (6,5%)	0,005	1 (1,6%)	30 (48,4)	31 (50%)	< 0,001
HER2+	39 (97,5%)	1 (2,5%)	0		0	21 (52,5%)	19 (47,5%)	
LUMINAL A	35 (79,5%)	9 (20,5%)	0		10 (22,7%)	32 (72,7%)	2 (4,5%)	
LUMINAL B HER2-	72 (75,8%)	20 (21,1%)	3 (3,2%)		15 (15,8%)	65 (68,4%)	15 (15,8%)	
LUMINAL B HER2+	37 (94,9%)	1 (2,6%)	1 (2,6%)		1 (2,6%)	28 (71,8%)	10 (25,6%)	
GLOBAL	236 (84,3%)	36 (12,9%)	8 (2,9%)		27 (9,6%)	176 (62,9%)	77 (25,5%)	

Los valores del índice de proliferación celular Ki67 se resumen en la tabla 15. El subtipo que presentó el valor más alto de Ki67 fue el TN (mediana 70, IQR 40), seguido del HER2+ (mediana 47,5, IQR 32,5). El luminal A presentó el valor más bajo (mediana 9,5, IQR 5) (figura 14).

**Tabla 15: Índice de proliferación celular Ki67 en función del subtipo IHQ.**

	Ki67		
	Mediana	Rango intercuartil	p
TN	70	40	< 0,001
HER2+	47,5	32,5	
LUMINAL A	9,5	5	
LUMINAL B HER2-	40	30	
LUMINAL B HER2+	30	25	
GLOBAL	40	45	



**Figura 14: Índice de proliferación celular Ki67 en función del subtipo IHQ.**

El tratamiento quirúrgico fue cirugía conservadora en 159 pacientes (56,8%) y mastectomía en 121 pacientes (43,2%). Analizando estos resultados en función del subtipo IHQ encontramos mayor tasa de mastectomías en los tumores luminales y menor en los HER2+, no siendo esta diferencia significativa ( $p = 0,268$ ) (tabla 16).

**Tabla 16: Tratamiento quirúrgico en función del subtipo IHQ.**

	Tratamiento quirúrgico			
	Cirugía conservadora	Mastectomía	n	p
TN	38 (61,3%)	24 (38,7%)	62 (100%)	0,268
HER2+	27 (67,5%)	13 (32,5%)	40 (100%)	
LUMINAL A	26 (59,1%)	18 (40,9%)	44 (100%)	
LUMINAL B HER2-	46 (48,4%)	49 (51,6%)	95 (100%)	
LUMINAL B HER2+	22 (56,4 %)	17 (43,6%)	39 (100%)	
GLOBAL	159 (56,8%)	121 (43,2%)	280 (100%)	

## 4.2 Respuesta radiológica a la TSP

La distribución de la respuesta radiológica en los 5 subtipos IHQ se resume en las tabla 17 y en la figura 15. El subtipo que mostró mayor tasa de respuesta completa fue el HER2+ (62,5%), seguido del TN (45,2%) y del luminal B HER2+ (41%). Por otro lado, el subtipo luminal A fue el que presentó menor tasa de respuesta completa (11,4%).

Valorando la respuesta radiológica agrupada en mala respuesta (no respuesta o parcial menor) y buena respuesta (parcial mayor o completa) encontramos que el subtipo luminal A mostró la tasa más alta de mala respuesta (63,6%), mientras que el HER2+ presentó la tasa más alta de buena respuesta (87,5%) (tabla 18, figura 16).

**Tabla 17: Respuesta en RM en función del subtipo IHQ.**

	RESPUESTA EN RM					
	NO RESPUESTA	PARCIAL MENOR	PARCIAL MAYOR	COMPLETA	n	p
TN	5 (8,1%)	19 (30,6%)	10 (16,1%)	28 (45,2%)	62 (100%)	< 0,001
HER2+	1 (2,5%)	4 (10%)	10 (25%)	25 (62,5%)	40 (100%)	
LUMINAL A	4 (9,1%)	24 (54,5%)	11 (25%)	5 (11,4%)	44 (100%)	
LUMINAL B HER2-	3 (3,2%)	32 (37,7%)	37 (38,9%)	23 (24,2%)	95 (100%)	
LUMINAL B HER2+	1 (2,6%)	11 (28,2%)	11 (28,2%)	16 (41%)	39 (100%)	
GLOBAL	14 (5%)	90 (32,1%)	79 (28,2%)	97 (34,6%)	280 (100%)	

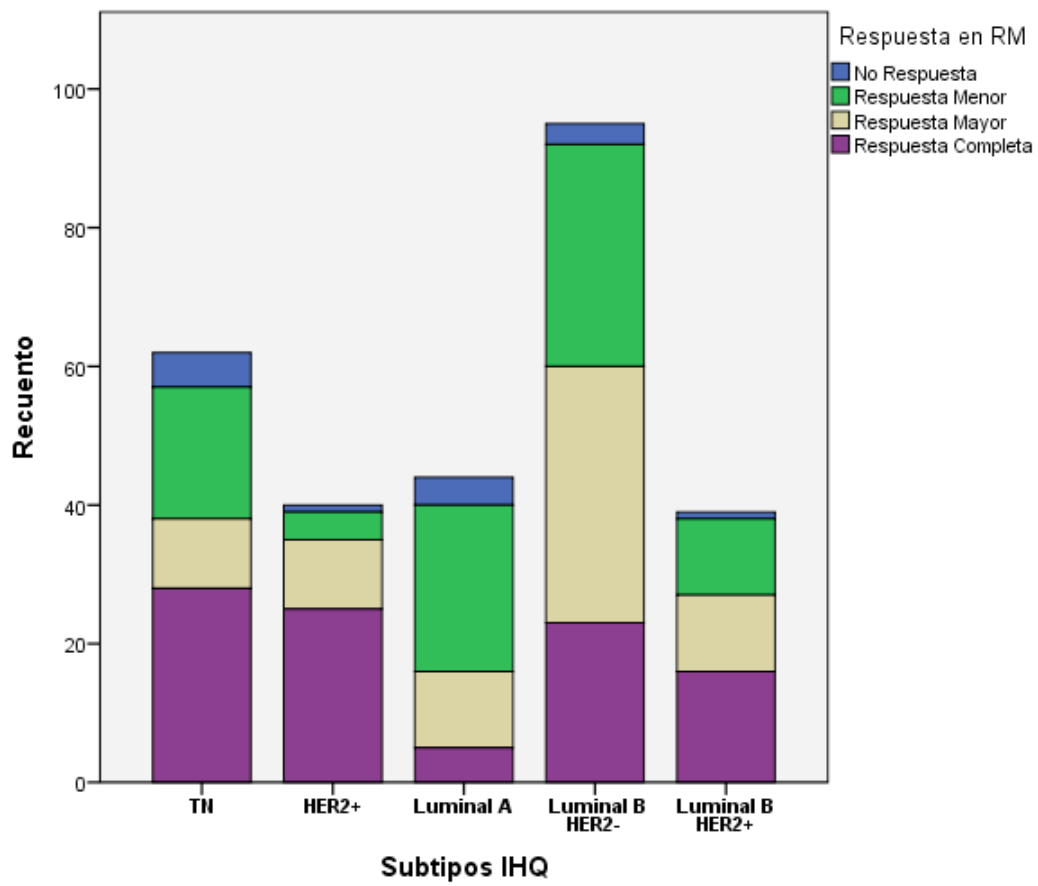


Figura 15: Respuesta en RM en función del subtipo IHQ.

**Tabla 18: Respuesta agrupada en RM en función del subtipo IHQ.**

	RESPUESTA EN RM			
	MALA RESPUESTA (no respuesta/parcial menor)	BUENA RESPUESTA (parcial mayor/completa)	n	p
TN	24 (38,7%)	38 (61,3%)	62 (100%)	< 0,001
HER2+	5 (12,5%)	35 (87,5%)	40 (100%)	
LUMINAL A	28 (63,6%)	16 (33,4%)	44 (100%)	
LUMINAL B HER2-	35 (36,8%)	60 (63,2%)	95 (100%)	
LUMINAL B HER2+	12 (30,8%)	27 (69,2%)	39 (100%)	
GLOBAL	104 (37,1%)	176 (62,9%)	280 (100%)	

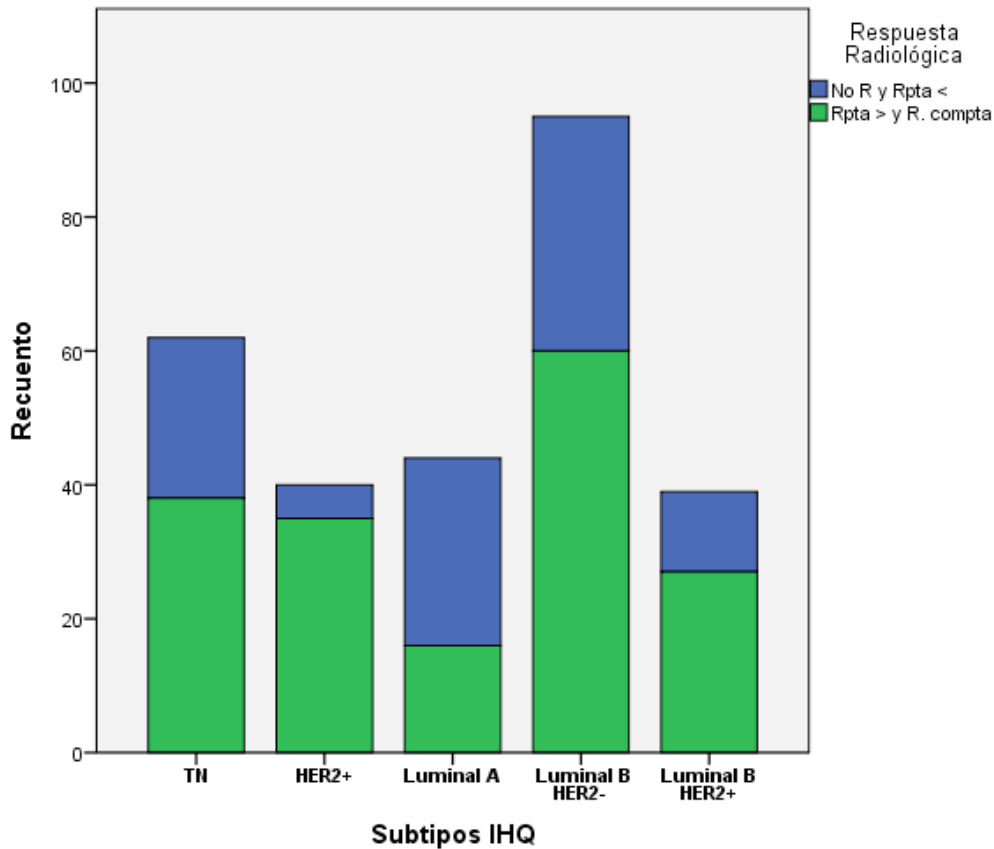


Figura 16: Respuesta agrupada en RM en función del subtipo IHQ.

Respecto al patrón morfológico de respuesta, el patrón de reducción concéntrica fue el más frecuente en todos los subtipos IHQ (76,3% de reducción concéntrica), siendo mayor en los TN (86,2%). Los tumores que presentaron fragmentación tras TSP fueron con mayor frecuencia los luminales B (31,9% en luminal B HER2- y 27,3% en luminal B HER2+), sin embargo estos resultados no fueron estadísticamente significativos ( $p = 0,196$ ) (tabla 19).



**Tabla 19: Patrón morfológico de respuesta en RM en función del subtipo IHQ (incluye las respuestas parciales).**

	PATRÓN MORFOLÓGICO DE RESPUESTA			
	REDUCCIÓN CONCÉNTRICA	FRAGMENTACIÓN	n	p
TN	25 (86,2%)	4 (13,8%)	29 (100%)	0,196
HER2+	11 (78,6%)	3 (21,4%)	14 (100%)	
LUMINAL A	30 (85,7%)	5 (14,3%)	35 (100%)	
LUMINAL B HER2-	47 (68,1%)	22 (31,9%)	69 (100%)	
LUMINAL B HER2+	16 (72,7%)	6 (27,3%)	22 (100%)	
GLOBAL	129 (76,3%)	40 (23,7%)	169 (100%)	

### 4.3 Respuesta Patológica a la TSP

La tasa de respuesta patológica completa fue mayor en el subtipo HER2+ (62,5%) seguida del TN (43,5%) y de los tumores luminales (4,5% en los luminales A, 8,4% en los luminales B HER2- y 33,3% en los luminales B HER2+). La mayor tasa de no respuesta patológica fue encontrada en el subtipo luminal A (11,4%) (tabla 20, figura 17).

**Tabla 20: Respuesta patológica según la escala de Miller y Payne en función del subtipo IHQ.**

	RESPUESTA PATOLÓGICA				
	G1	G2-G3-G4	G5	n	p
TN	6 (9,7%)	29 (46,8%)	27 (43,5%)	62 (100%)	< 0,001
HER2+	1 (2,5%)	14 (35%)	25 (62,5%)	40 (100%)	
LUMINAL A	5 (11,4%)	37 (84,1%)	2 (4,5%)	44 (100%)	
LUMINAL B HER2-	9 (9,5%)	78 (82,1%)	8 (8,4%)	95 (100%)	
LUMINAL B HER2+	4 (10,3%)	22 (56,4%)	13 (33,3%)	39 (100%)	
n	25 (8,9%)	180 (64,3)	75 (26,8%)	280 (100%)	

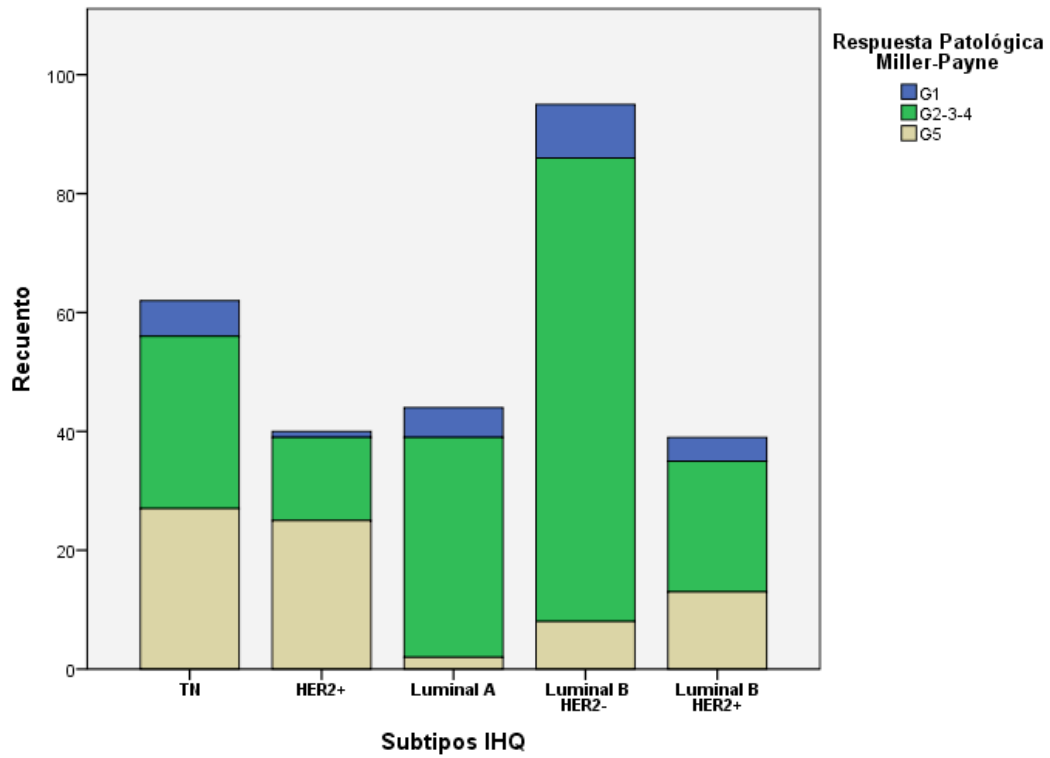


Figura 17: Respuesta patológica según la escala de Miller y Payne en función del subtipo IHQ.

#### 4.4 Correlación Radio-Patológica

El índice de correlación entre la respuesta radiológica en RM y la respuesta patológica fue significativo en todos los subtipos IHQ. La correlación global fue moderada (Kappa = 0,549), siendo mayor en los tumores TN (correlación buena, Kappa = 0,720) y menor en los tumores luminal B HER2- (correlación discreta, Kappa = 0,253) (tabla 21).

**Tabla 21: Correlación entre la respuesta en RM y la respuesta patológica en función del subtipo IHQ.**

	CORRELACIÓN RADIO-PATOLÓGICA	
	ÍNDICE KAPPA	GRADO DE ACUERDO
TN	0,720	Bueno
HER2+	0,589	Moderado
LUMINAL A	0,424	Moderado
LUMINAL B HER2-	0,253	Discreto
LUMINAL B HER2+	0,433	Moderado
GLOBAL	0,549	Moderado

La tabla 22 resume la correlación de forma global entre la respuesta radiológica en RM y la respuesta patológica. La mayoría de casos de no correlación correspondieron a pacientes con respuesta completa en RM y que Anatomía Patológica clasificó como respuesta parcial (12,9%).

En las tablas 23-27 se muestra la correlación radiopatológica haciendo referencia a cada subtipo IHQ. La mayoría de casos de no correlación correspondieron también a pacientes con respuesta completa en RM y respuesta patológica parcial: 8,1% en los TN, 10% en los HER2+, 6,8% en luminal A, 18,9% en luminal B HER2- y 15,4% en luminal B HER2+.

**Tabla 22: Correlación entre la respuesta en RM y la respuesta patológica.**  
 $p < 0.001$ ,  $K=0,549$ .

		RESPUESTA PATOLÓGICA		
		G1	G 2-3-4	G5
RESPUESTA RADIOLÓGICA	No respuesta	12 (4,3%)	2 (0,7%)	0
	Parcial	13 (4,6%)	142 (50,7%)	14 (5%)
	Completa	0	36 (12,9%)	61 (21,8%)

**Tabla 23: Correlación entre la respuesta en RM y la respuesta patológica en TN.**  
 $p < 0.001$ ,  $K=0,720$ .

		RESPUESTA PATOLÓGICA		
		G1	G 2-3-4	G5
RESPUESTA RADIOLÓGICA	No respuesta	5 (8,1%)	0	0
	Parcial	1 (1,6%)	24 (38,7%)	4 (6,5%)
	Completa	0	5 (8,1%)	23 (37,1%)

**Tabla 24: Correlación entre la respuesta en RM y la respuesta patológica en HER2+.**  
 $p < 0.001$ ,  $K=0,589$ .

		RESPUESTA PATOLÓGICA		
		G1	G 2-3-4	G5
RESPUESTA RADIOLÓGICA	No respuesta	1 (2,5%)	0	0
	Parcial	0	10 (25%)	4 (10%)
	Completa	0	4 (10%)	21 (52,5%)

**Tabla 25: Correlación entre la respuesta en RM y la respuesta patológica en luminal A.**  
 $p < 0.001$ ,  $K=0,424$ .

		RESPUESTA PATOLÓGICA		
		G1	G 2-3-4	G5
RESPUESTA RADIOLÓGICA	No respuesta	2 (4,5%)	2 (4,5%)	0
	Parcial	3 (6,8%)	32 (72,7%)	0
	Completa	0	3 (6,8%)	2 (4,5%)

**Tabla 26: Correlación entre la respuesta en RM y la respuesta patológica en luminal B HER2-.**  
 $p = 0.001$ ,  $K=0,253$ .

		RESPUESTA PATOLÓGICA		
		G1	G 2-3-4	G5
RESPUESTA RADIOLÓGICA	No respuesta	3 (3,2%)	0	0
	Parcial	6 (6,3%)	60 (63,2%)	3 (3,2%)
	Completa	0	18 (18,9%)	5 (5,3%)

**Tabla 27: Correlación entre la respuesta en RM y la respuesta patológica en luminal B HER2+.**  
 $p = 0,001$ ,  $K=0,433$ .

		RESPUESTA PATOLÓGICA		
		G1	G 2-3-4	G5
RESPUESTA RADIOLÓGICA	No respuesta	1 (2,6%)	0	0
	Parcial	3 (7,7%)	16 (63,2%)	3 (7,7%)
	Completa	0	6 (15,4%)	10 (25,6%)

Analizando la correlación radiopatológica en función del subtipo histológico, observamos una correlación moderada y estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ) en los carcinomas de estirpe ductal ( $Kappa = 0,612$ ). En los carcinomas de estirpe lobulillar y de estirpe no usual, la correlación fue baja, no significativa ( $Kappa = 0,137$  y  $0,03$  respectivamente,  $p = 0,09$  y  $0,91$ ).

#### **4.5 Supervivencia libre de enfermedad**

La mediana del tiempo de seguimiento fue 52,5 meses (IQR 60).

La SLE de manera global fue de  $94,6 \pm 2,6$  meses (IC 95% 89,5-99,7) y la SG  $101,6 \pm 2,2$  meses (IC 95% 97,2-106,1).

Los tumores HER2+ fueron los que presentaron mayor SLE ( $105,2 \pm 3,2$ , IC 95% 98,9-111,6) y SG ( $105,3 \pm 3,2$ , IC 95% 98,9-111,6). Los tumores TN mostraron la SLE ( $81,5 \pm 6$ , IC 95% 69,6-93,35) y SG más baja ( $85,1 \pm 5,6$ , IC 95% 74,1-96,3), con diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,018$  para SLE y  $p < 0,001$  para SG). En los subtipos luminales la SLE y SG mostraron valores intermedios entre los HER2+ y los TN. Los datos aparecen reflejados en la tabla 28 y en la figura 18.



**Tabla 28: SLE y SG en función del subtipo IHQ.**

	SLE (meses)			SG (meses)		
	Media estimada	IC 95%	p	Media estimada	IC 95%	p
TN	81,5 ± 6	69,6-93,35	0,018	85,1 ± 5,6	74,1-96,3	< 0,001
HER2+	105,2 ± 3,2	98,9-111,6		105,3 ± 3,2	98,9-111,6	
LUMINAL A	94,3 ± 4,2	86-102,7		98,5 ± 3,4	91,7-105,2	
LUMINAL B HER2-	90,5 ± 4,5	81,7-99,4		100,1 ± 3,8	92,7-107,6	
LUMINAL B HER2+	85,5 ± 5,2	75,2-95,8		96,6 ± 2,8	90,9-102,3	
GLOBAL	94,6±2,6	89,5-99,7		101,6 ± 2,2	97,2-106,1	

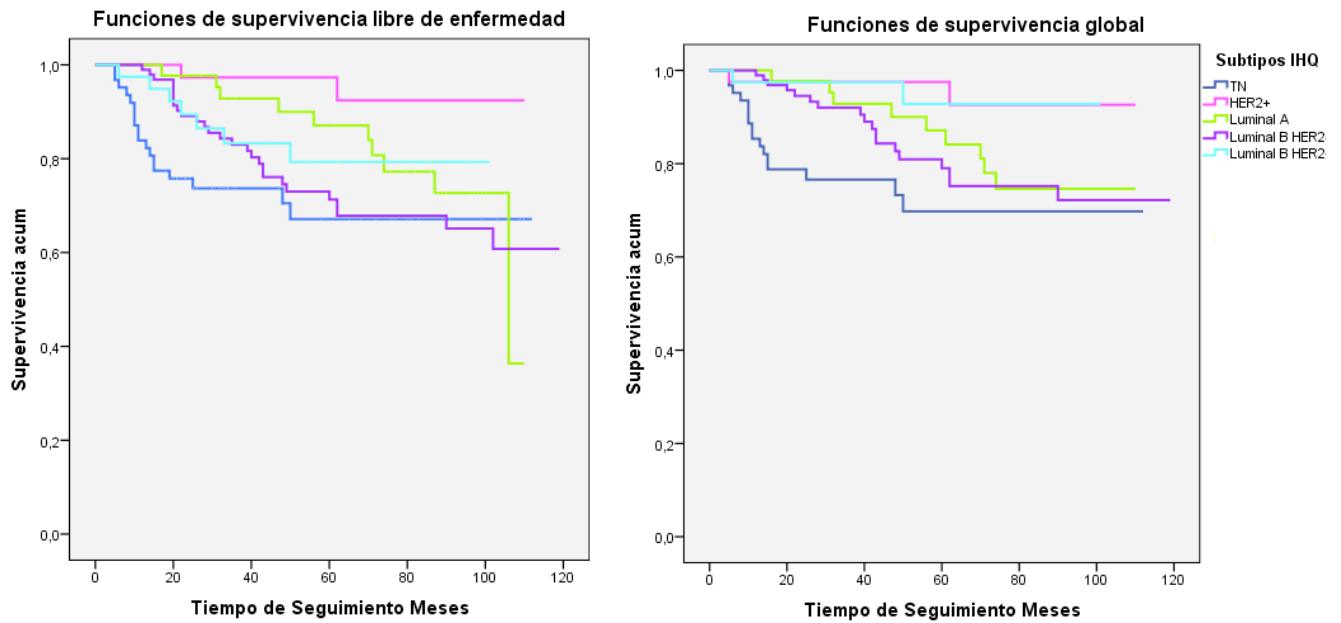


Figura 18: Curvas de Kaplan-Meier que muestran la SLE y SG en función de los subtipos IHQ.

Al valorar la supervivencia en función de la respuesta radiológica en RM, las diferencias fueron estadísticamente significativas comparando los casos de mala respuesta y buena respuesta radiológica:  $88,2 \pm 4,4$  vs  $94,6 \pm 2,8$  meses para SLE ( $p = 0,036$ ) y  $96,1 \pm 3,9$  vs  $100,6 \pm 2,3$  para SG ( $p = 0,011$ ) (figura 19).

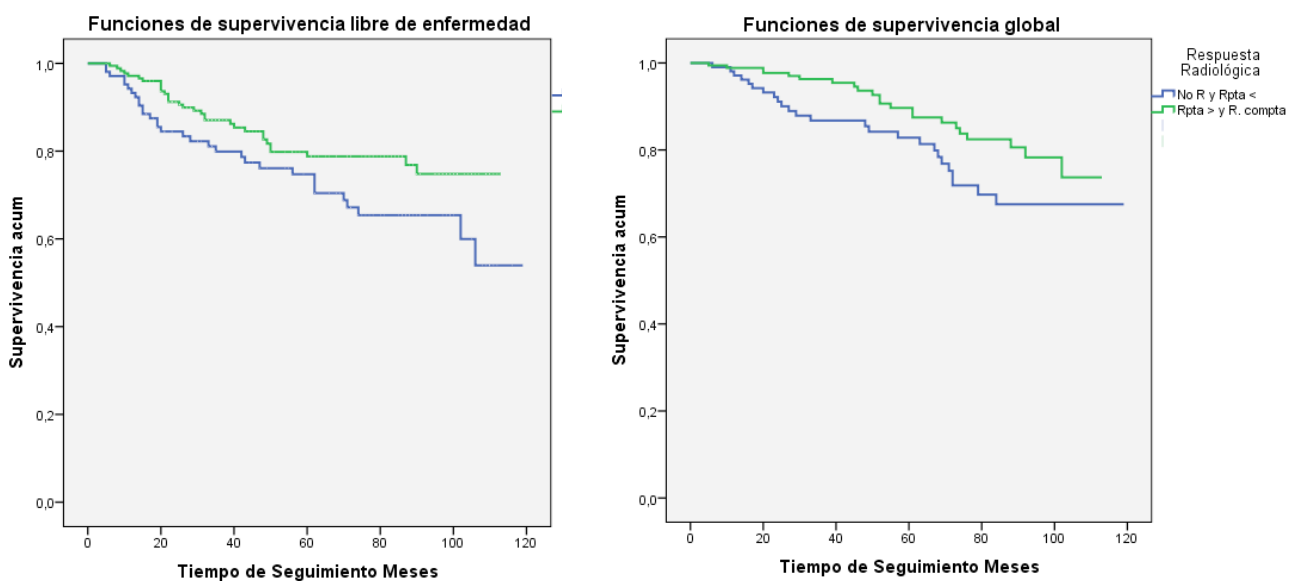


Figura 19: Curvas de Kaplan-Meier que muestran la SLE y SG en función de la respuesta radiológica.

Al analizar la supervivencia en función de la respuesta radiológica en los diferentes subtipos IHQ no se obtienen resultados estadísticamente significativos, aunque en los tumores TN, HER2+ y luminal B HER2+ la SLE fue mayor en los casos de buena respuesta radiológica (tabla 29). Respecto a la SG, los datos tampoco resultaron significativos, encontrando mayor SG en los casos de buena respuesta radiológica en todos los subtipos excepto en el luminal A (tabla 30).

**Tabla 29: SLE (meses) en función de la respuesta radiológica en los subtipos IHQ.**

	Buena respuesta radiológica	Mala respuesta radiológica	p
TN	85,3 ± 7,1	74,2 ± 9,9	0,12
HER2+	107,2 ± 2,7	89,7 ± 8	0,46
LUMINAL A	86,7 ± 5,9	94,7 ± 5	0,93
LUMINAL B HER2-	88 ± 5,2	88,8 ± 7,4	0,70
LUMINAL B HER2+	91,5 ± 5,1	62,2 ± 9,3	0,10

**Tabla 30: SG (meses) en función de la respuesta radiológica en los subtipos IHQ.**

	Buena respuesta radiológica	Mala respuesta radiológica	p
TN	89,1 ± 6,3	76,8 ± 10,1	0,19
HER2+	107 ± 2,9	91,2 ± 6,7	0,21
LUMINAL A	96,7 ± 5,5	98,6 ± 4,3	0,92
LUMINAL B HER2-	98,9 ± 4,1	96,1 ± 6,3	0,69
LUMINAL B HER2+	98,8 ± 1,9	79,4 ± 5,2	0,10

Al comparar la supervivencia en función de la respuesta radiológica completa y no completa, no hemos observado diferencias significativas. Hemos encontrado mayor SLE y SG en los casos de respuesta no completa ( $93,6 \pm 3,2$  vs  $90,5 \pm 3,9$  meses y  $100,1 \pm 2,7$  vs  $97,8 \pm 3,1$  meses) ( $p = 0,579$  para SLE y  $p = 0,262$  para SG) (figura 20).

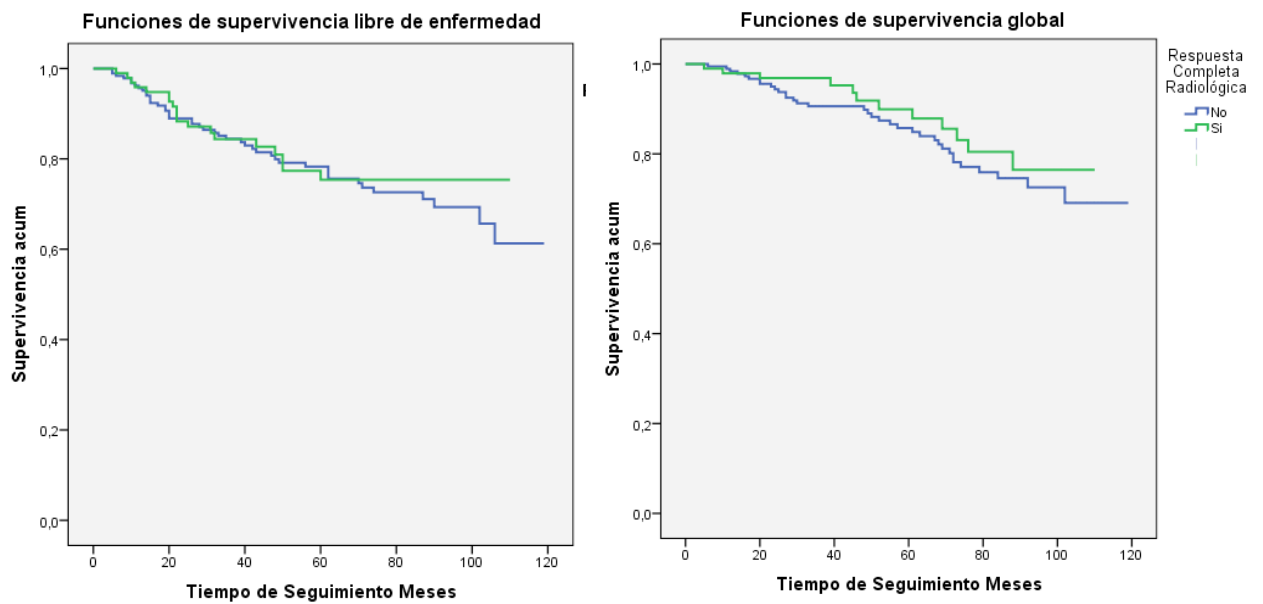


Figura 20: Curvas de Kaplan-Meier que muestran la SLE y SG en función de la respuesta radiológica completa/no completa.

Al comparar la supervivencia en función de la respuesta patológica completa y no completa, las diferencias fueron estadísticamente significativas: SLE  $99,1 \pm 3,6$  meses vs  $90,8 \pm 3,1$  meses ( $p = 0,039$ ) y SG  $103,7 \pm 2,6$  vs  $98,6 \pm 2,7$  meses ( $p = 0,022$ ) (figura 21).

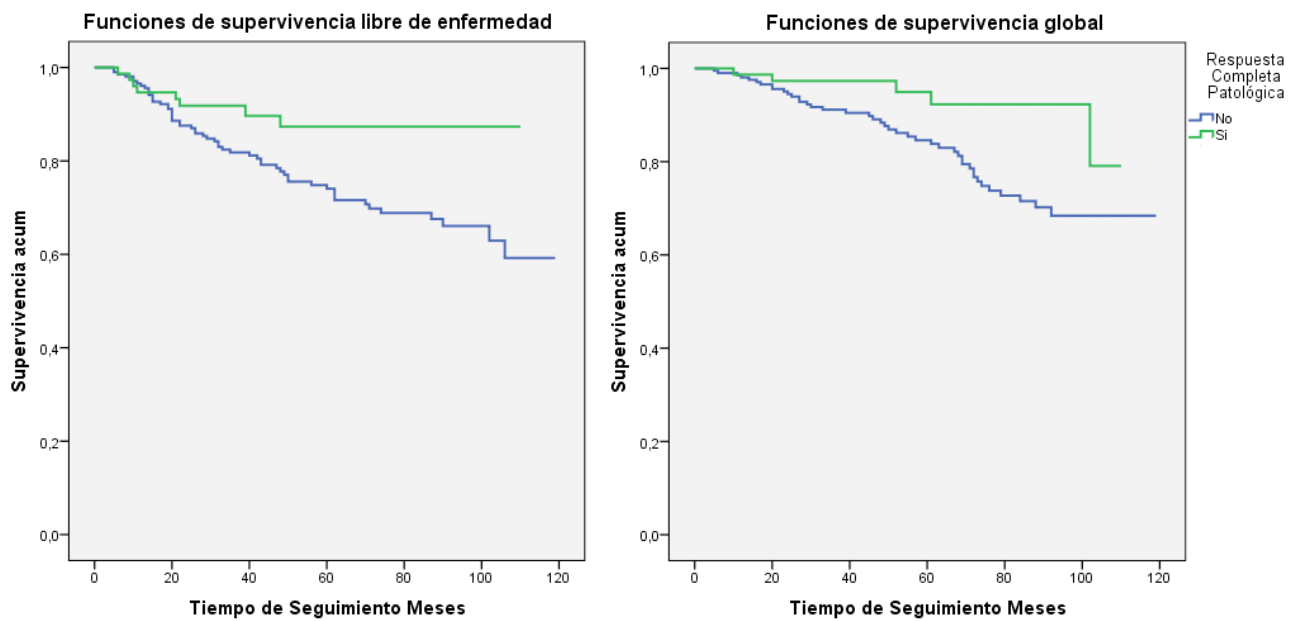


Figura 21: Curvas de Kaplan-Meier que muestran la SLE y SG en función de la respuesta patológica completa/no completa.

## 4.6 Recaídas

A lo largo del seguimiento observamos 22,9% de recaídas. Analizando las recaídas en función del subtipo IHQ hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,029$ ):

- Los tumores TN fueron los que presentaron la tasa de recaída más alta (29%).
- En los subtipos luminal A, luminal B HER2- y luminal B HER2 + las tasas de recaída fueron 22,7%, 28,4% y 17,9% respectivamente.
- Los tumores HER2+ mostraron la tasa más baja (5%).

Al valorar los diferentes tipos de recaída observamos que las viscerales fueron las más frecuentes (31,7%).

## 4.7 Análisis multivariante

Como se ha descrito en el apartado de material y métodos, se realizó la selección de las variables a incluir en el modelo de forma automatizada mediante el comando `UAB_AllSetsReg_Cox`, comprobando asimismo si existía interacción entre alguna de las variables y se seleccionaron finalmente las variables agrupadas que se muestran en la tabla 31. La tasa de riesgo de cada una de estas variables se resume en la tabla 32.

En las figuras 22 y 23 se muestran la curva de SLE en función del tamaño tumoral en la RM inicial y la curva de Kaplan Meier de SLE agrupando los subtipos IHQ tal y como se realizó para el análisis multivariante.

**Tabla 31: Variables seleccionadas para análisis multivariante.**

Subtipo IHQ	HER2+
	Luminal
	TN
Respuesta Radiológica	Buena respuesta
	Mala respuesta
Tamaño tumoral inicial en RM	< 5 cm
	> 5 cm
Edad	

**Tabla 32: Tasa de riesgo para las variables incluidas en el análisis multivariante.**

	B	Exp (B) = Hazard Ratio	IC 95% para Hazard Ratio	p
Subtipo IHQ Luminal	1,41	4,13	0,99-17-2	0,051
Subtipo IHQ TN	2	7,41	1,7-32,23	0,08
Respuesta Radiológica	3,19	24,32	3,09-190,89	0,02
Tamaño tumoral en RM inicial	0,51	1,66	1-2,78	0,01
Edad	0,01	1,01	0,98-1,04	0,25
Edad en mala respuesta radiológica	-0,05	0,94	0,91-0,98	0,006



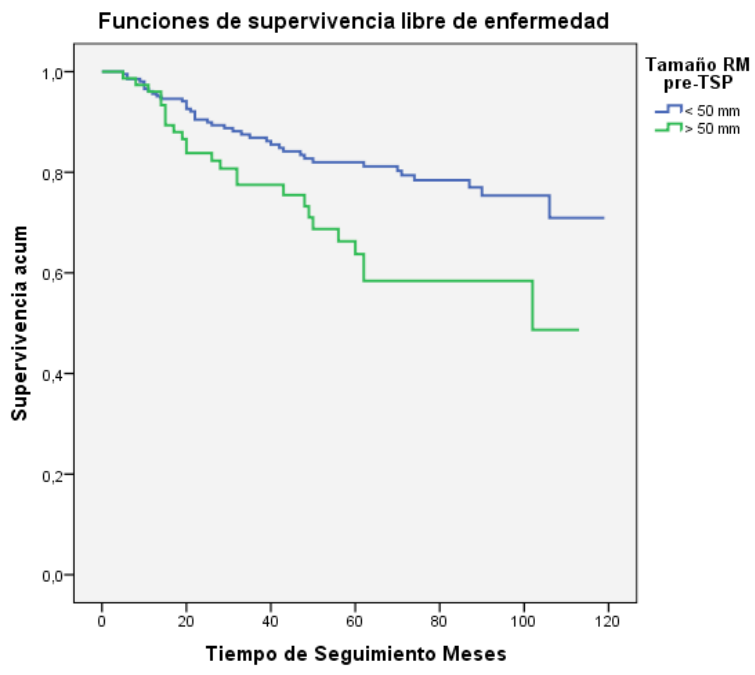


Figura 21: Curva de Kaplan-Meier que muestra la SLE en función del tamaño tumoral en la RM de estadificación.

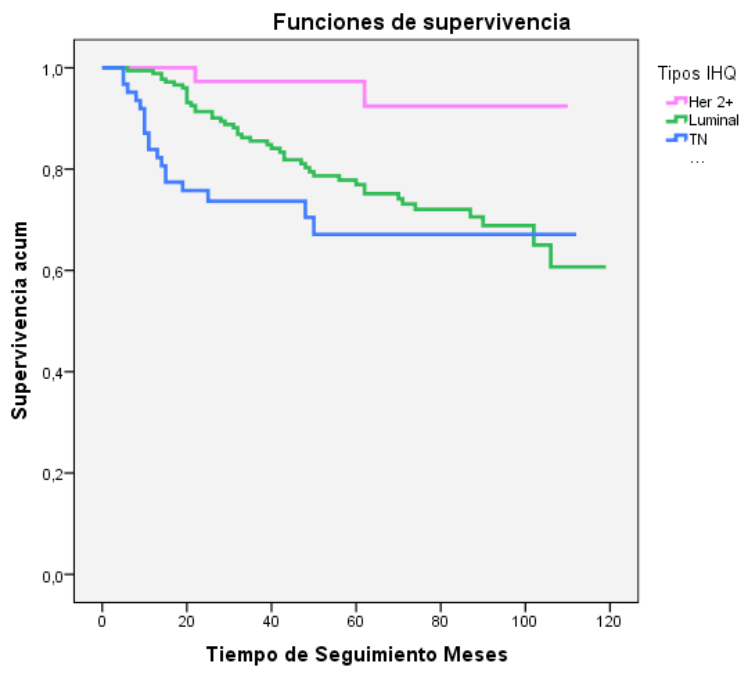


Figura 22: Curva de Kaplan-Meier que muestra la SLE en función de los subtipos IHQ agrupados para el análisis multivariante.

La fórmula de regresión de cox obtenida fue:

$$2.003 * TN + 1.419 * Luminal + 0.512 * Tamaño > 50 + 3.191 * Mala Respuesta Rx + 0.016 * Edad - 0.053 * Edad * Respuesta Radiológica$$

Según los datos expuestos:

- Los tumores luminales multiplican su riesgo por 4.13 respecto a los HER2+ mientras que los TN mutiplican por 7.41 respecto a los HER2+.
- En el caso de las pacientes con mala respuesta radiológica el riesgo se multiplica por 24.32 respecto a los casos de buena respuesta radiológica.
- El tamaño tumoral previo a TSP > 50mm multiplica por 1.66 respecto a los de tamaño inferior a 50
- La edad aumenta el riesgo multiplicando por 1 por cada año de edad, si bien existe una interacción entre edad y respuesta radiológica y en los pacientes con mala respuesta radiológica se disminuye el riesgo de recidiva multiplicando por 0.94 por cada año de edad.



## 5 DISCUSIÓN



El estudio de la biología molecular del CM ha revolucionado su clasificación, permitiendo el desarrollo de esquemas terapéuticos más eficaces e individualizados. La evaluación in vivo de la respuesta a la TSP constituye una línea de investigación continua y la RM se perfila como la modalidad de imagen más adecuada para monitorizar la respuesta al tratamiento, por lo que el radiólogo dedicado a patología mamaria debe conocer la clasificación molecular del CM y los diferentes patrones de respuesta de cada subtipo tumoral (50,51).

## 5.1 Distribución de la muestra en subtipos IHQ

En nuestra muestra (n = 280), la distribución según subtipos IHQ atendiendo a la clasificación consensuada en St. Gallen ha sido de 62 tumores TN (22,1%), 40 HER2+ (14,3%), 44 luminal A (15,7%), 95 luminal B HER2- (33,9%) y 39 luminal B HER2+ (13,9%) (figura 12). Esta distribución puede equipararse con las grandes series publicadas en los últimos años, así en el metaanálisis realizado en 2012 por Von Minckwitz et al. (29) donde se incluyen siete ensayos clínicos (n = 6.377), se describen los siguientes porcentajes: TN 21,7%, HER2+ 12,8%, luminal A 39%, luminal B HER 2- 8,5%, luminal B HER2+ 17,9% (73). Estos resultados pueden considerarse coincidentes con nuestro estudio, excepto en las tasas de luminal A y B HER2-. Von Minckwitz et al., clasifican los subtipos en luminal A cuando el grado nuclear es bajo/intermedio y en luminal B HER2- cuando el grado es alto. Nosotros hemos utilizado el índice Ki67 como marcador diferenciador, lo que podría justificar esta discrepancia. Lips et al. (74) en su trabajo publicado en 2013 (n = 252) obtienen una distribución similar (TN 27,1%, HER2+ 10%, luminal A 32%, luminal B HER2- 13%, luminal B HER2+ 12 %), que también difiere únicamente en los porcentajes de

tumores luminal A y B HER2. Una vez más, estas diferencias podrían deberse a la variabilidad en la cuantificación del marcador Ki67 en los diferentes laboratorios, puesto que es el parámetro que condiciona la distinción entre estos dos subtipos. Esta circunstancia ha sido motivo de debate en el panel de expertos de St. Gallen 2013, que reconoce que los valores absolutos de los parámetros IHQ pueden variar entre laboratorios, especialmente el índice Ki67. Asimismo, se cuestionó el punto de corte de Ki67 en 14% que estableció Cheang et al. (75), para clasificar los tumores luminal A y luminal B HER2-, y proponen establecer un nivel de cuantificación diferente.

En el trabajo de McGuire et al. (76), publicado en 2012 (n = 203) se clasifica la muestra únicamente en cuatro subtipos IHQ (no distinguen entre luminal A y luminal B HER2-) y obtienen unos resultados que coinciden con nuestra distribución (TN 22%, HER2+ 14%, luminal A y B HER2- 50%, luminal B HER2+ 14%).

## **5.2 Respuesta radiológica y patológica a TSP**

La respuesta patológica completa constituye un factor pronóstico favorable que asocia buenas tasas de supervivencia a largo plazo (77), con una reducción del 50% de riesgo de muerte respecto a los casos con enfermedad residual infiltrante (53). Sin embargo, solo el 20-40% de las pacientes experimentan respuesta patológica completa (73). La RM ha demostrado ser la técnica de imagen más adecuada para monitorizar la respuesta, superior al examen clínico y a las técnicas convencionales (56-60).

Los subtipos moleculares de CM presentan distintas características anatomopatológicas y pronósticas, con dianas terapéuticas específicas, que establecen

diferentes respuestas a la TSP (23). Nuestro estudio encuentra la mayor tasa de respuesta radiológica completa en el grupo HER2+ (62,5%), seguido del TN (45,2%) y del luminal B HER2+ (41%), siendo menor en el subtipo luminal A (11,4%). Respecto a la respuesta patológica completa, también ha sido mayor en el subtipo HER2+ (62,5%) seguida del TN (43,5%) y menor en los luminales (4,5% en los luminales A, 8,4% en los luminales B HER2- y 33,3% en los luminales B HER2+). La alta tasa de respuesta completa (radiológica y patológica) en los tumores HER2+ responde a la revolución terapéutica que ha supuesto la incorporación de los anticuerpos monoclonales. Los primeros ensayos clínicos que investigaron esta terapia en tumores HER2+, demostraron mejor respuesta frente a la quimioterapia convencional. Uno de ellos, se finalizó de forma precoz, al observar una destacada superioridad del brazo experimental que incluía el tratamiento con dichos anticuerpos (78). El ensayo GeparQuattro (2010) (79) con 1509 pacientes (445 tumores HER2+) también mostró tasas de respuesta patológica completa significativamente superiores en los tumores HER2+ respecto al resto de subtipos (32 vs 16%). En nuestro estudio el 92,2% de las pacientes con tumores HER2+ recibieron tratamiento neoadyuvante con anticuerpos monoclonales.

Hayashi et al. (n = 260) (80) también refieren mayor tasa de respuestas radiológicas completas en los tumores HER2+ (36,3%) seguidos de los TN (27,3%) y de los luminales B HER2+ (20,3%). Estas tasas son menores que las nuestras a pesar de utilizar los mismos criterios radiológicos de respuesta completa. En su trabajo, que incluye 260 pacientes tratadas con TSP entre 2003 y 2008, no especifican el uso de anticuerpos monoclonales, circunstancia que podría justificar estas diferencias. Sin embargo De los Santos et al. 2013 (n = 743) (81), también obtuvieron tasas de



respuesta radiológica completa (HER2+ 29% y TN 30%) inferiores a las nuestras en los subtipos más respondedores, a pesar de utilizar anticuerpos monoclonales.

Cuando se contrastan las respuestas patológicas completas es necesario considerar la clasificación utilizada en los diferentes trabajos. Actualmente se dispone de múltiples escalas de respuesta anatomopatológica y no existe acuerdo sobre su utilización (66). En el Hospital Universitario Miguel Servet la escala utilizada para valorar la respuesta patológica a la TSP es la de Miller y Payne, por lo tanto se ha considerado respuesta patológica completa la ausencia del componente infiltrante en la pieza quirúrgica, sin tener en cuenta el componente intraductal.

Mazouni et al. (n = 2302) (82) demostraron que el componente intraductal residual en pacientes con respuesta patológica completa del componente infiltrante, no afecta a la supervivencia ni a las recaídas, por lo tanto defienden el concepto tradicional de respuesta patológica completa. Posteriormente la FDA en 2012, basándose en este trabajo apoya también esta definición de respuesta local. Sin embargo, algunos autores siguen siendo estrictos en este sentido, como Von Minckwitz et al. (73) que en su estudio publicado en 2012 demuestran mayor riesgo de recaída en las pacientes con componente intraductal residual.

En el caso de la respuesta ganglionar se plantea un escenario diferente. Varios trabajos (83-85) han demostrado menor supervivencia en pacientes con respuesta patológica completa local y ganglionar respecto a casos de respuesta patológica completa local con enfermedad ganglionar residual. La FDA norteamericana, incluye la respuesta local y ganglionar en el concepto de respuesta patológica completa. En nuestro trabajo no hemos valorado la respuesta ganglionar por ser un estudio planteado desde un punto de vista radiológico, donde la RM no se considera la técnica

de elección para la estadificación axilar.

En el estudio de Lips et al. (n = 252) (74), donde sí se incluye la respuesta ganglionar, se obtienen resultados similares a los nuestros: mayor respuesta completa en HER2+ (55,4%), seguida de TN (36,2%) y menor en los luminales (luminal A: 3,9%, luminal B HER2-: 5,5% y luminal B HER2+: 30,8%).

La TSP con hormonoterapia es una alternativa en mujeres posmenopáusicas con tumores que expresan RH o en mujeres mayores con comorbilidad asociada, cuyas condiciones generales no permiten utilizar otras terapias más agresivas, o incluso contraindican la cirugía (51). En el caso de la TSP mediante hormonoterapia, la respuesta patológica completa es menos frecuente y no está demostrado que asocie beneficio a largo plazo (68). Los subtipos que pueden beneficiarse únicamente de TSP con hormonoterapia son los luminal A y B HER2-, que en nuestro estudio han sido los que han presentado menor tasa de respuesta patológica completa (4,5 y 8,4% respectivamente).

Al valorar el tipo de tratamiento quirúrgico realizado en los diferentes subtipos IHQ hemos encontrado mayor tasa de cirugía conservadora en los tumores HER2+ (67,5%) y mayor tasa de mastectomía en los luminales (45,3%). La respuesta radiológica en RM contribuye a la planificación quirúrgica, por lo que estos resultados concuerdan con la mejor respuesta descrita en los HER2+ (87,5% de buenas respuestas) y la peor respuesta en los luminales (43,7% de malas respuestas).

Son pocos los estudios que refieren el tipo de cirugía realizada en contexto neoadyuvante según el perfil IHQ. En el estudio de Meyers et al. (n = 149) (86) también describen mayor tasa de cirugía conservadora en los tumores TN y mayor tasa de mastectomía en los luminales, sin embargo, en los tumores HER2+ se realizó

mastectomía con mayor frecuencia. Este resultado podría deberse a que en su trabajo únicamente el 38% de los tumores que expresaban HER2+ fueron tratados con anticuerpos monoclonales.

### 5.3 Correlación radiopatológica

La RM ha demostrado ser superior a cualquier otra técnica diagnóstica para determinar la respuesta a la TSP debido principalmente a su alta resolución espacial y su capacidad para diferenciar entre fibrosis y tumor residual (87-89). Múltiples trabajos han demostrado mayor correlación radiopatológica de la respuesta a TSP mediante RM respecto a la exploración clínica y a las técnicas de imagen convencionales (60, 90-93).

La valoración del tumor residual tras TSP tiene una gran importancia puesto que condiciona la estadificación y la planificación quirúrgica. Este hecho justifica la necesidad de establecer una buena correlación entre la RM y el resultado anatomopatológico final. En nuestro estudio, el índice de correlación entre la respuesta radiológica en RM y la respuesta patológica fue significativo en todos los subtipos IHQ. La correlación global fue moderada (Kappa = 0,549), mayor en los tumores TN (correlación buena, Kappa = 0,720), seguidos de los HER2+ (correlación moderada, Kappa = 0,589) y menor en los tumores luminales: correlación discreta en luminal B HER2- (Kappa = 0,253) y moderada en los luminal A y B HER2+ (Kappa= 0,424 y 0,433 respectivamente).

Diversos trabajos han demostrado mejor correlación entre la respuesta en RM y la respuesta patológica en los subtipos TN y HER2+ respecto a los luminales. McGuire

et al. (n = 203) (76) encontraron mayor correlación entre el tamaño tumoral en RM y el tamaño final en AP en los tumores TN y HER2+ y menor en los luminales. En sus conclusiones perfilan a la RM como predictor de respuesta en los tumores TN y HER2+ pero en menor medida en los luminales y recomiendan cautela al basar la decisión quirúrgica en la respuesta radiológica en el grupo de tumores luminales, consideración que fue también contemplada en la conferencia de Kyoto sobre TSP celebrada en 2012 (94). En esta misma línea, en el trabajo de Loo et al. (n = 188) (23) observaron mejor correlación radiopatológica en los subtipos TN y HER2+ y recomiendan precaución al interpretar las respuestas en RM en los tumores luminales debido a su patrón de realce, frecuentemente no nodular, que conlleva mayor dificultad en la medición del tamaño tumoral y por tanto, menor correlación.

Chen et al. (95) defienden que cuanto más efectivo es el tratamiento neoadyuvante, mayor es la tasa de respuestas patológicas completas y menos probable la presencia de enfermedad residual que condicione peor correlación. Estos autores sostienen que la correlación será mayor en los subtipos más respondedores (TN y HER2+).

En nuestro trabajo los tumores TN han demostrado mayor correlación, siendo el patrón morfológico de respuesta más frecuente el de reducción concéntrica (86,2%). La mayoría de los casos de no correlación correspondieron a pacientes con respuesta completa en RM y que Anatomía Patológica clasificó como respuesta parcial, es decir casos en los que la RM sobreestimó la respuesta. Las principales causas descritas en la literatura de sobreestimación son la respuesta tumoral tipo fragmentación, la presencia de tumor residual en forma de pequeños focos y los cambios vasculares post-quimioterapia que pueden conllevar escaso realce del resto tumoral (96-98). En los

tumores luminales B HER2- hemos observado una menor correlación radiopatológica y una tasa de sobreestimación más alta (18,9%), dato que puede justificarse al ser el subtipo IHQ que respondió con un patrón de fragmentación tumoral más frecuentemente (31,9%).

Analizando la correlación radiopatológica en función del subtipo histológico, observamos una correlación buena y estadísticamente significativa en los carcinomas de estirpe ductal (Kappa = 0,612), sin embargo en los carcinomas de estirpe lobulillar y de estirpe no usual, la correlación fue baja, no significativa (Kappa = 0,137 y 0,03 respectivamente). Los tumores lobulillares suelen pertenecer a los subtipos luminal A y B HER2- (23), compartiendo características radiológicas como el patrón de realce no masa y la respuesta tipo fragmentación, que condicionan peor correlación. En el caso de los tumores de estirpe no usual, sus características anatomopatológicas (bajo grado tumoral, componente mucinoso, coloide, etc.) frecuentemente asocian un realce limitado en RM, que también conlleva menor correlación radiopatológica.

#### **5.4 Supervivencia en función de la respuesta a TSP**

La RM es una excelente herramienta para valorar in vivo la respuesta tumoral a TSP, lo cual permite orientar el pronóstico de forma más precoz respecto al análisis anatomopatológico de la pieza quirúrgica. En nuestro estudio, la SLE fue de  $94,6 \pm 2,6$  meses y la SG, de  $101,6 \pm 2,2$  meses. Los tumores TN fueron los que asociaron la supervivencia más baja (SLE:  $81,5 \pm 6$  meses y SG:  $85,1 \pm 5,6$ ), mientras que los HER2+ la más alta (SLE:  $105,2 \pm 3,2$  meses y SG:  $105,3 \pm 3,2$ ), con diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,018$  para SLE y  $p < 0,001$  para SG). En el análisis multivariante se

observó que los tumores TN mutiplicaban el riesgo de recaída por 7.41 respecto a los HER2+, que fueron el subtipo IHQ con menor tasa de riesgo.

Una de las aportaciones que consideramos relevante en nuestro estudio es un mayor tiempo de seguimiento (52.5 meses). Así, Lips et al. (n = 252) (74) en su estudio realizado entre 2004 y 2012 refieren una mediana de tiempo de seguimiento de 29 meses, y también demostraron menor supervivencia en los tumores TN. Sin embargo, los tumores que presentaron mayor supervivencia fueron los luminales A, a diferencia de nuestro estudio, que fueron los HER2+. Los tumores luminales tienden a recidivar de forma más tardía (99), lo cual puede justificar estas diferencias, puesto que su tiempo de seguimiento es menor.

La menor SLE y SG descrita en los tumores TN, contrasta con su alta quimiosensibilidad (43,5% de respuestas patológicas completas en nuestro trabajo). Este fenómeno, descrito por varios autores, se conoce como “la paradoja del TN” y se debe a que a pesar de ser uno de los subtipos más respondedores, las pacientes con mala respuesta presentan peor pronóstico (99).

La respuesta patológica completa a la TSP es un factor pronóstico reconocido (53, 77). En nuestro trabajo hemos demostrado una SLE y SG superior y estadísticamente significativa en los casos de respuesta patológica completa respecto a los de respuesta no completa. Sin embargo, a pesar de la buena correlación radiopatológica obtenida, no hemos encontrado asociación significativa entre la respuesta radiológica completa en RM y la supervivencia.

Además de la implicación pronóstica de la respuesta patológica completa, varios estudios han demostrado que la extensión de la enfermedad residual tras TSP se asocia con el pronóstico de las pacientes, sin embargo, no existe consenso sobre su

significado (100). Symmans et al. (n = 382) (101) demostraron en su estudio que la presencia de respuesta patológica casi completa presentaba la misma implicación pronóstica que la respuesta patológica completa.

La RM en algunos casos no permite discernir entre respuesta parcial mayor y completa. Los cambios postratamiento o la presencia de componente intraductal pueden presentar tenue realce en RM, conllevando una infraestimación de la respuesta. Por otra parte, tumores muy fragmentados tras la TSP pueden dar lugar a una sobreestimación de la respuesta. En nuestro trabajo hemos encontrado un 18,6% de casos de infraestimación (respuestas patológicas completas que fueron categorizadas como respuesta radiológica parcial mayor en RM) y un 46% de casos de sobreestimación (respuestas patológicas G4 de Miller y Payne que fueron categorizadas en RM como respuestas radiológicas completas).

En la mayoría de casos, la decisión quirúrgica viene condicionada por la presencia de mala o buena respuesta radiológica, siendo posible la realización de cirugía conservadora en los casos de buena respuesta, y menos probable en los de mala respuesta. Por todo ello, para el análisis de la implicación pronóstica de la RM, se utilizó la agrupación de mala respuesta radiológica (no respuesta y parcial menor) y de buena respuesta radiológica (parcial mayor y completa).

La mayoría de ensayos utilizan la respuesta patológica completa como punto de partida para determinar la eficacia antitumoral, dada su alta implicación pronóstica. En nuestro trabajo, hemos valorado el pronóstico de las pacientes de forma más precoz respecto al análisis anatomopatológico de la pieza quirúrgica, puesto que nuestros datos han resultado significativos al comparar la SLE y la SG en los casos de mala respuesta y buena respuesta en RM. Asimismo, en el análisis multivariante hemos

observado que en las pacientes con mala respuesta radiológica la tasa de riesgo de recaída se multiplica por 24.32 respecto a los casos de buena respuesta radiológica.

Otros autores también han utilizado agrupaciones similares. Nagashima et al. (n = 41) (102) demostraron mayor supervivencia en los casos de buena respuesta respecto a los de mala respuesta radiológica utilizando como punto de corte una reducción del diámetro mayor tumoral muy similar al nuestro (56% frente a 50% en nuestro trabajo). Partridge et al. (n = 58) (103) utilizando como punto de corte el 50% en la reducción del volumen tumoral también demostraron una supervivencia significativamente mayor en el grupo con buena respuesta. Akazawa et al. (n = 51) (104) en cambio, no encontraron resultados significativos al valorar la supervivencia en función de la disminución del volumen mayor del 50%, mientras que sí encontraron diferencias significativas con una disminución del volumen tumoral mayor del 75%. En este trabajo todas las pacientes fueron tratadas con un régimen único de quimioterapia que no incluía anticuerpos monoclonales lo cual limita la interpretación de sus resultados.

Teniendo en cuenta que los subtipos moleculares de CM presentan diferente respuesta a TSP y diferentes características pronósticas (23), hemos analizado la supervivencia en función de la respuesta radiológica por subtipos y hemos encontrado una SLE superior en los casos de buena respuesta radiológica excepto en los luminal A y luminal B HER 2-, y una SG superior en los casos de buena respuesta radiológica excepto en los luminal A, no siendo estos resultados estadísticamente significativos. Esto se explica porque muchos tumores luminales a pesar de no mostrar buena respuesta a la TSP, presentan buen pronóstico (100). Coincidiendo con la literatura, en nuestro trabajo los tumores luminal A y B HER2- han sido los menos respondedores y



han mostrado menor tasa de respuesta patológica completa, mientras que han presentado una buena SLE y SG.

Von Minckwitz et al. (73) sostienen en su estudio que la respuesta patológica completa no se asocia con el pronóstico en los subtipos luminales, mientras que en los más agresivos sí que permite discriminar entre pacientes con mejor o peor pronóstico. La clasificación de St. Gallen tiene en cuenta esta paradoja pronóstica, puesto que reconoce que los tumores HER2+ y TN con respuesta patológica completa muestran un pronóstico comparable a los tumores luminales A.

## **5.5 Limitaciones del estudio**

A pesar de tratarse de un estudio uni-institucional, con elevado número de casos y con un tiempo de seguimiento de las pacientes de 52,5 meses, reconocemos en nuestro trabajo algunas limitaciones:

Durante el periodo del estudio se utilizaron diferentes líneas de TSP. Únicamente se tuvo en cuenta el tratamiento con anticuerpos monoclonales debido a la aportación terapéutica que ha supuesto en los tumores HER2+, sin valorar el resto de terapias. Otros autores, como Loo et al. (23), excluyeron de su estudio tumores HER2+ que no habían sido tratados con anticuerpos monoclonales. En nuestro trabajo, han sido incluidos todos los tumores HER2+, únicamente 3 pacientes tratadas antes del año 2006 no se beneficiaron de esta terapia y 4 pacientes, recibieron el tratamiento con anticuerpos monoclonales de modo adyuvante. Algunos trabajos como el publicado por De los Santos et al. en 2011 (105), han tenido en cuenta la TSP utilizada y concluyeron que el tipo de tratamiento no afectaba significativamente en la predicción de la

respuesta patológica mediante RM.

Para valorar el grado de respuesta a la TSP en la RM consideramos la disminución del diámetro de la lesión de mayor tamaño. No se valoró el volumen tumoral ni los cambios funcionales. Otros autores defienden el uso de la reducción del volumen tumoral como parámetro de respuesta en RM. Partridge et al. (103) encontraron una asociación más robusta entre la disminución del volumen tumoral y la supervivencia respecto a la reducción del diámetro mayor. Hylton et al. (91) demostraron mayor precisión en la reducción del volumen en RM tras TSP para determinar la respuesta patológica respecto a otras medidas. Sin embargo, la reducción del diámetro mayor es el parámetro considerado para la decisión quirúrgica y la medida que determina la estadificación tumoral en la clasificación TNM.

El cambio en el tamaño de la lesión principal es la característica utilizada en las principales escalas genéricas de respuesta tumoral, además del parámetro de RM que, aisladamente, tiene la mayor capacidad predictiva de respuesta (107). En el ensayo I-SPY 1 publicado en 2012 (106) demostraron que la valoración de los cambios dinámicos durante la TSP se correlacionaba peor con la respuesta patológica respecto a los cambios en el tamaño tumoral. Algunos autores sin embargo, consideran que la valoración únicamente anatómica de la respuesta puede ser insuficiente (96). Según Chen et al. (95) la curva de intensidad de realce en el tiempo puede cambiar a un patrón menos agresivo tras la TSP debido al daño vascular, aunque sostienen que cuando persiste realce se considera tumor residual independientemente del patrón.

Hemos clasificado nuestra muestra en subtipos moleculares mediante métodos IHQ en vez de técnicas más precisas como la expresión de mRNA (análisis de *microarrays*). A pesar de que anteriormente esta clasificación constituyera una

limitación, en los consensos internacionales de expertos de St Gallen 2011 y 2013 se afirmó que el análisis IHQ constituye una alternativa adecuada para la práctica clínica.

Aunque nuestra serie es equiparable a las más numerosas publicadas en la literatura, para algunos subtipos IHQ la validez estadística de los resultados mejorará tras incluir un mayor número de pacientes.

## **5.6 Pasos a seguir en esta línea de investigación**

En nuestro trabajo, hemos encontrado una SLE y SG diferente en las pacientes con CM en función de la respuesta radiológica a la TSP, justificando el empleo de la RM como herramienta pronóstica. El desafío reside en identificar precozmente pacientes que responderán a la TSP y en como combinar los tratamientos para obtener la mejor respuesta (68). Desde un punto de vista clínico, la determinación precoz de la respuesta ofrece la oportunidad de seleccionar tumores no respondedores para modificar el esquema terapéutico o incluso adelantar el procedimiento quirúrgico. Aunque existen múltiples trabajos que valoran la respuesta precoz en RM basándose en el cambio del tamaño tumoral y en la modificación de parámetros farmacocinéticos como predictores de respuesta, hasta el momento, ningún método de imagen ha sido validado para incorporarlo en la práctica clínica. (23, 87, 96, 103, 107-110).

En un futuro sería interesante continuar esta línea de trabajo y planificar un estudio prospectivo que incluya la realización de RM tras los primeros ciclos de TSP para valorar la respuesta precoz como factor predictivo y pronóstico, incluyendo también el análisis de la secuencia de difusión.

También nos planteamos calcular un SCORE de fácil aplicación clínica mediante

la fórmula de riesgo obtenida con el análisis multivariante y validarlo posteriormente en un grupo de pacientes.

Es nuestro objetivo incrementar el número de pacientes incluidas en el estudio, con el fin de mejorar su calidad estadística y continuar su seguimiento para valorar recaídas tardías, debido a que en la mayoría de los grupos (excepto en TN) no se ha alcanzado el tiempo mediano de recaída.



## 6 CONCLUSIONES



1. La RM constituye una herramienta de utilidad en la valoración de la respuesta del CM tratado con TSP, con capacidad para discriminar diferentes niveles de respuesta por subtipos IHQ.
2. La respuesta del CM tratado con TSP establecida mediante RM asocia correlación estadísticamente significativa con la respuesta establecida en el estudio anatomopatológico, tanto de forma global como individualizada por subtipos IHQ. De forma individualizada, se apreció una mayor correlación en el subtipo TN y menor en el luminal B HER2-.
3. Las tasas de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global, mostraron significación estadística para los niveles de respuesta radiológica establecida por RM.

Todo lo anterior nos permite afirmar que la información proporcionada por el estudio de RM en las pacientes con CM tratado con TSP, constituye una herramienta de valor pronóstico, siendo esta, a nuestro juicio, la aportación esencial del presente trabajo.





## 7 ANEXO



**Informe Dictamen Favorable  
Proyecto Investigación Biomédica**

C.P. - C.I. PI13/00153

20 de noviembre de 2013

Dña. María González Hinos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

### CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 20/11/2013, Acta Nº 19/2013 ha evaluado la propuesta del investigador referida al estudio:

**Título: Resonancia magnética como herramienta pronóstica en los subtipos inmunohistoquímicos del cáncer de mama tratado con terapia sistémica primaria.**

**Investigador Principal: Silvia Cruz Ciria. HU Miguel Servet.**

**Versión Protocolo: noviembre/2013**

1º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuado el tratamiento de los datos.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

2º. Por lo que este CEIC emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

Lo que firmo en Zaragoza, a 20 de noviembre de 2013

Fdo:



Dña. María González Hinos  
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)



## 8 BIBLIOGRAFÍA



1. Youlten DR, Cramb SM, Dunn NA, Muller JM, Pyke CM, Baade PD. The descriptive epidemiology of female breast cancer: an international comparison of screening, incidence, survival and mortality. *Cancer Epidemiol.* 2012;36:237-48.
2. Pollán M, Michelena MJ, Ardanaz E, Izquierdo A, Sánchez-Pérez MJ, Torrella A. Breast cancer incidence in Spain before, during and after the implementation of screening programmes. *Ann Oncol.* 2010;21:97-102.
3. Kluttig A, Schmidt-Pokrzywniak A. Established and Suspected Risk Factors in Breast Cancer Aetiology. *Breast Care (Basel).* 2009;4:82-7.
4. Comet B, Cutuli B, Penault-Llorca F, Bonnetterre J, Belkacémi Y. Male breast cancer: a review. *Comet 2009 Bull Cancer.* 2009;96:181-9.
5. Ziegler RG, Hoover RN, Pike MC, Hildesheim A, Nomura AM, West DW, et al. Migration patterns and breast cancer risk in Asian-American women. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85:1819-27.
6. Althuis MD, Dozier JM, Anderson WF, Devesa SS, Brinton LA. Global trends in breast cancer incidence and mortality 1973-1997. *Int J Epidemiol.* 2005;34:405-12.
7. Cáncer de seno (mama). Instituto Nacional del Cáncer. <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/seno/HealthProfessional/page1>. Actualizado el 19 de noviembre de 2013. Acceso en 2013.
8. Peralta O. Cáncer de mama: estrategias de prevención y vigilancia según nivel de riesgo. *Rev Med Clin Condes.* 2011;22:436-43.
9. Boyd NF, Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Engl J Med.* 2007;356:227-36.
10. Wolfe JN. Breast patterns as an index of risk for developing breast cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 1976;126:1130-7.
11. Parsa P, Parsa B. Effects of Reproductive Factors on Risk of Breast Cancer: A Literature Review. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2009;10:545-50.
12. Contributions of Pierre Paul Broca to Cancer Genetics. University of Nebraska-Lincoln. <http://digitalcommons.unl.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1315&c>

ontext=tnas. Publicado en 1979. Acceso en 2013.

13. Penrose LS, Mackenzie HJ, Karn MN. A Genetical Study of Human Mammary Cancer. *Br J Cancer*. 1948; 2:168–76.
14. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science*. 1994;266:66-71.
15. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature*. 1995;378:789-92.
16. Meindl A, Ditsch N, Kast K, Rhiem K, Schmutzler RK. Hereditary breast and ovarian cancer: new genes, new treatments, new concepts. *Dtsch Arztebl Int*. 2011;108:323–30.
17. Mincey BA. Genetics and the Management of Women at High Risk for Breast Cancer. *The Oncologist*. 2003;8;466-73.
18. Apesteguía Ciriza L. Manejo de pacientes de alto riesgo de cáncer de mama. *Radiología*. 2010;52:18-21.
19. Tavassoli FA, Devilee P. Pathology & genetics. Tumours of the breast and female genital organs. Lyon, France: IARC; 2003.
20. J.L. del Cura, S. Pedraza, A. Gayete. *Radiología Esencial*. 1ª ed. Madrid, España: Editorial Médica Panamericana; 2010.
21. Arrechea Irigoyen MA, Vicente García F, Córdoba Iturriagaitia A, Ibáñez Beroiz B, Santamaría Martínez M, Guillén Grima F. Molecular subtypes of breast cancer: prognostic implications and clinical and immunohistochemical characteristics. *An Sist Sanit Navar*. 2011;34:219-33.
22. Rakha EA, Reis-Filho JS, Baehner F, Dabbs DJ, Decker T, Eusebi V, et al. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. *Breast Cancer Research*. 2010;12:207.
23. Loo CE, Straver ME, Rodenhuis S, Muller SH, Wesseling J, Vrancken Peeters MJ, et al. Magnetic resonance imaging response monitoring of breast cancer during neoadjuvant chemotherapy: relevance of breast cancer subtype. *J Clin Oncol*.

- 2011;29:660-6.
24. Guiu S, Michiels S, André F, Cortes J, Denkert C, Di Leo A, et al. Molecular subclasses of breast cancer: how do we define them? The IMPAKT 2012 Working Group Statement. *Ann Oncol.* 2012;23:2997-3006.
  25. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol.* 2011;22:1736-47.
  26. Curtis C, Shah SP, Chin SF, Turashwili G, Rueda OM, Dunning MJ, et al. The genomic and transcriptomic architecture of 2,000 breast tumours reveals novel subgroups. *Nature.* 2012;486:346-52.
  27. Dawson SJ, Rueda OM, Aparicio S, Caldas C. A new genome-driven integrated classification of breast cancer and its implications. *EMBO J.* 2013;32:617-28.
  28. Prat A, Cheang MC, Martín M, Parker JS, Carroso E, Caballero R, et al. Prognostic significance of progesterone receptor-positive tumor cells within immunohistochemically defined luminal a breast cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31:203-9.
  29. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol.* 2013;24:2206-23.
  30. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, Van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2000; 406:747-52.
  31. Perou CM, Borresen-Dale AL. Systems Biology and Genomics of Breast Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2011;3.
  32. Loi S, Haibe-Kains B, Desmedt C, Lallemand F, Tutt AM, Guillet C, et al. Definition of clinically distinct molecular subtypes in estrogen receptor-positive breast carcinomas through genomic grade. *J Clin Oncol.* 2007;25:1239-46.
  33. Mellado Rodríguez M, Osa Labrador AM. Cribado de cáncer de mama. Estado actual. *Radiología.* 2013;55:305-14.



34. Alonso Roca S, Jiménez Arranz S, Delgado Laguna AB, Quintana Checa V, Grifol Clar E. Abordaje en el cribado de cáncer mamario en grupos poblacionales de riesgo elevado. *Radiología*. 2012;54:490-502.
35. American College of Radiology. Breast imaging reporting and data system (BI-RADS). 4th ed. Reston, Va: American College of Radiology; 2003.
36. Baker JA, Lo JY. Breast Tomosynthesis: State-of-the-Art and Review of the Literature. *Acad Radiol*. 2011;18:1298-310.
37. Svahn TM, Chakraborty DP, Ikeda D, Zackrisson S, Do Y, Mattsson S, et al. Breast tomosynthesis and digital mammography: a comparison of diagnostic accuracy. *Br J Radiol*. 2012;85:1074-82.
38. Medical Devices. Selenia Dimensions 3D System - P080003. U.S. Food and Drug Administration. <http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/DeviceApprovalsandClearances/RecentlyApprovedDevices/ucm246400.htm>. Actualizado el 23 de mayo de 2013. Acceso en 2013.
39. Camps Herrero J. Resonancia magnética de mama: estado actual y aplicación clínica. *Radiología*. 2011;53:27-38.
40. Moon M, Cornfeld D, Weinreb J. Dynamic Contrast-Enhanced Breast MR imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2009;17:351-62.
41. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, Decker T, Federico M, Gilbert FJ, et al. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer*. 2010;46:1296-316.
42. Apesteguía Ciriza L, Iríbar de Marcos M, López Ruiz JA, Mariscal Martínez A, Martínez de Vega V, Pina Insausti L, et al. Procedimientos intervencionistas de mama. 1ª ed. Madrid, España: SEDIM; 2009.
43. Oh JL, Nguyen G, Whitman GJ, Hunt KK, Yu TK, Woodward WA, et al. Placement of radiopaque clips for tumor localization in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy and breast conservation therapy. *Cancer*. 2007;110:2420-7.
44. Ocal K, Dag A, Turkmenoglu O, Gunay EC, Yucel E, Duce MN. Radioguided occult lesion localization versus wire-guided localization for non-palpable breast lesions: randomized controlled trial. *Clinics*. 2011;66:1003-7.

45. Lovrics PJ, Cornacchi SD, Vora R, Goldsmith CH, Kahn moui K. Systematic review of radioguided surgery for non-palpable breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2011;37:388-97.
46. Carlson RW, Allred DC, Anderson BO, Burstein HJ, W. Bradford Carter WB, Edge SB, et al. Invasive Breast Cancer: NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2011;9:136-222.
47. Aebi S, Davidson T, Gruber G, Cardoso F. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up *Ann Oncol.* 2011;22:12-24.
48. Brennan ME, Houssami N. Evaluation of the evidence on staging imaging for detection of asymptomatic distant metastases in newly diagnosed breast cancer. *The Breast.* 2012;21:112-23.
49. Berruti A, Generali D, Kaufmann M, Puztai L, Curigliano G, Aglietta M, et al. International expert consensus on primary systemic therapy in the management of early breast cancer: highlights of the Fourth Symposium on Primary Systemic Therapy in the Management of Operable Breast Cancer, Cremona, Italy (2010). *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2011;2011:147-51.
50. Kaufmann M, Von Minckwitz G, Smith R, Valero V, Gianni L, Eiermann W, et al. International Expert panel on the use of primary (preoperative) systemic treatment of operable breast cancer: review and recommendations. *J Clin Oncol.* 2003;21:2600-8.
51. Kaufmann M, Karn T, Ruckhäberle E. Controversies concerning the use of neoadjuvant systemic therapy for primary breast cancer. *World J Surg.* 2012;36:1480-5.
52. van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, Tubiana-Hulin M, Vandervelden C, Duchateau L. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol.* 2001;19:4224-37.
53. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from

- National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2001;30:96-102.
54. von Minckwitz G, Blohmer JU, Costa SD, Denkert C, Eidtmann H, Eiermann W, et al. Response-Guided Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31:3623-30.
55. Kasami M, Uematsu T, Honda M, Yabuzaki T, Sanuki J, Uchida Y, et al. Comparison of estrogen receptor, progesterone receptor and Her-2 status in breast cancer pre- and post-neoadjuvant chemotherapy. *Breast.* 2008;17:523-7.
56. Peintinger F, Kuerer HM, Anderson K, Boughey JC, Meric-Bernstam F, Singletary SE, et al. Accuracy of the combination of mammography and sonography in predicting tumor response in breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2006;13:1443-9.
57. Tardivon AA, Ollivier L, El Khoury C, Thibault F. Monitoring therapeutic efficacy in breast carcinomas. *Eur Radiol.* 2006;16:2549-58.
58. 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;184:868-77.
59. Rieber A, Brambs HJ, Gabelmann A, Heilmann V, Kreienberg R, Kühn T. Breast MRI for monitoring response of primary breast cancer to neo-adjuvant chemotherapy. *Eur Radiol.* 2002;12:1711-9.
60. Londero V, Bazzocchi M, Del Frate C, Puglisi F, Di Loreto C, Francescutti G, et al. Locally advanced breast cancer: comparison of mammography, sonography and MR imaging in evaluation of residual disease in women receiving neoadjuvant chemotherapy. *Eur Radiol.* 2004;14:1371-9.
61. Wittekind Ch, Hutter R, Greene FL, Klimpfinger M, Sobin LH. International Union Against Cancer (UICC) TNM Atlas 5<sup>th</sup> edition. Heidelberg, Germany: Springer; 2005.
62. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl*

- Cancer Inst. 2000;92:205-16.
63. Groheux D, Espié M, Giacchetti S, Hindié E. Performance of FDG PET/CT in the clinical management of breast cancer. *Radiology*. 2013;266:388-405.
  64. Koolen BB, Pengel KE, Wesseling J, Vogel WV, Vrancken Peeters MJ, Vincent AD, et al. FDG PET/CT during neoadjuvant chemotherapy may predict response in ER-positive/HER2-negative and triple negative, but not in HER2-positive breast cancer. *Breast*. 2013;22:691-7.
  65. Ogston KN, Miller ID, Payne S, Hutcheon AW, Sarkar TK, Smith I, et al. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *Breast*. 2003;12:320-7.
  66. Tresserra F, Martínez MA, González-Cao M, Rodríguez I, Viteri S, Baulies S, et al. Respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante: correlación entre 2 sistemas de gradación histológica. *Rev Senol Patol Mamar*. 2013;26:77-84.
  67. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Guidance for Industry Pathologic Complete Response in Neoadjuvant Treatment of High-Risk Early-Stage Breast Cancer: Use as an Endpoint to Support Accelerated Approval, 2012. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM305501.pdf>.
  68. Sheri A, Johnston S. New developments and future directions in systemic therapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2013;25:117-26.
  69. von Minckwitz G, Schmitt WD, Loibl S, Müller BM, Blohmer JU, Sinn BV, et al. Ki67 measured after neoadjuvant chemotherapy for primary breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2013;19:4521-31.
  70. Coles CE, Hatton MQ. Current controversies in breast cancer: do we have the answers? *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2013;25:77-9.
  71. Azim HA Jr, Michiels S, Zagouri F, Delaloge S, Filipits M, Namer M, et al. Utility of prognostic genomic tests in breast cancer practice: The IMPAKT 2012 Working Group Consensus Statement. *Ann Oncol*. 2013;24:647-54.
  72. Lo SS, Mumby PB, Norton J, Rychlik K, Smerage J, Kash J, et al. Prospective

- multicenter study of the impact of the 21-gene recurrence score assay on medical oncologist and patient adjuvant breast cancer treatment selection. *J Clin Oncol.* 2010;28:1671–6.
73. 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;30:1796-804.
74. Lips EH, Mulder L, de Ronde JJ, Mandjes IA, Koolen BB, Wessels LF, et al. Breast cancer subtyping by immunohistochemistry and histological grade outperforms breast cancer intrinsic subtypes in predicting neoadjuvant chemotherapy response. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;140:63-71.
75. Cheang MC, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101:736-50.
76. McGuire KP, Toro-Burguete J, Dang H, Young J, Soran A, Zuley M, et al. MRI staging after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: does tumor biology affect accuracy? *Ann Surg Oncol.* 2011; 18:3149-54.
77. Bonadonna G, Valagussa P, Brambilla C, Ferrari L, Moliterni A, Terenziani M, et al. Primary chemotherapy in operable breast cancer: eight-year experience at the Milan Cancer Institute. *J Clin Oncol.* 1998;16:93-100.
78. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, Booser DJ, Thomas ES, Theriault RL, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23:3676-85.
79. Untch M, Rezai M, Loibl S, Fasching PA, Huober J, Tesch H, et al. Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study. *J Clin Oncol.* 2010 Apr 20;28(12):2024-31.
80. Hayashi Y, Takei H, Nozu S, Tochigi Y, Ichikawa A, Kobayashi N, et al. Analysis of complete response by MRI following neoadjuvant chemotherapy predicts

- pathological tumor responses differently for molecular subtypes of breast cancer. *Oncol Lett.* 2013;5:83-9.
81. 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.
  82. Mazouni C, Peintinger F, Wan-Kau S, Andre F, Gonzalez-Angulo AM, Symmans WF, et al. Residual ductal carcinoma in situ in patients with complete eradication of invasive breast cancer after neoadjuvant chemotherapy does not adversely affect patient outcome. *J Clin Oncol.* 2007;25:2650-5.
  83. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, Mamounas E, Brown A, Fisher ER, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 1998;16:2672-85.
  84. Rouzier R, Extra JM, Klijanienko J, Falcou MC, Asselain B, Vincent-Salomon A, et al. Incidence and prognostic significance of complete axillary downstaging after primary chemotherapy in breast cancer patients with T1 to T3 tumors and cytologically proven axillary metastatic lymph nodes. *J Clin Oncol.* 2002;20:1304-10.
  85. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino J, Wolmark N, et al. Meta-analysis Results from the Collaborative Trials in Neoadjuvant Breast Cancer (CTNeoBC). *Cancer Research.* 2012;72:S1-11.
  86. Meyers MO, Klauber-Demore N, Ollila DW, Amos KD, Moore DT, Drobish AA, et al. Impact of breast cancer molecular subtypes on locoregional recurrence in patients treated with neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2011;18:2851-7.
  87. Padhani AR, Hayes C, Assersohn L, Powles T, Makris A, Suckling J, et al. Prediction of clinicopathologic response of breast cancer to primary chemotherapy at contrast-enhanced MR imaging: initial clinical results. *Radiology.* 2006;239:361-74.

88. Rosen EL, Blackwell KL, Baker JA, Soo MS, Bentley RC, Yu D, et al. Accuracy of MRI in the detection of residual breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *AJR Am J Roentgenol*. 2003;181:1275-82.
89. Prati R, Minami CA, Gornbein JA, Debruhl N, Chung D, Chang HR, et al. Accuracy of clinical evaluation of locally advanced breast cancer in patients receiving neoadjuvant chemotherapy. *Cancer*. 2009;115:1194-202.
90. Abraham DC, Jones RC, Jones SE, Cheek JH, Peters GN, Knox SM, et al. Evaluation of neoadjuvant chemotherapeutic response of locally advanced breast cancer by magnetic resonance imaging. *Cancer*. 1996;78:91-100.
91. Hylton N, Blume J, Gatsonis C, Gomez R, Bernreuter W, Pisano E, et al. MRI tumor volume for predicting response to neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer: Findings from ACRIN 6657/CALGB 150007. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*. 2009; 27(529).
92. Bhattacharyya M, Ryan D, Carpenter R, Vinnicombe S, Gallagher CJ. Using MRI to plan breast-conserving surgery following neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer. *Br J Cancer*. 2008;98:289-93.
93. Balu-Maestro C, Chapellier C, Bleuse A, Chanalet I, Chauvel C, Largillier R. Imaging in evaluation of response to neoadjuvant breast cancer treatment benefits of MRI. *Breast Cancer Res Treat*. 2002;72:145-52.
94. Toi M, Benson JR, Winer EP, Forbes JF, von Minckwitz G, Golshan M, et al. Preoperative systemic therapy in locoregional management of early breast cancer: highlights from the Kyoto Breast Cancer Consensus Conference. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;136:919-26.
95. Chen JH, Su MY. Clinical application of magnetic resonance imaging in management of breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy. *Biomed Res Int*. 2013;2013:348167.
96. Abramson RG, Arlinghaus LR, Weis JA, Li X, Dula AN, Chekmenev EY, et al. Current and emerging quantitative magnetic resonance imaging methods for assessing and predicting the response of breast cancer to neoadjuvant therapy. *Breast Cancer (London)*. 2012;2012:139-154.

97. Lobbes MB, Prevos R, Smidt M, Tjan-Heijnen VC, van Goethem M, Schipper R, et al. The role of magnetic resonance imaging in assessing residual disease and pathologic complete response in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy: a systematic review. *Insights Imaging*. 2013;4:163-75.
98. Marinovich ML, Macaskill P, Irwig L, Sardanelli F, von Minckwitz G, Mamounas E, et al. Meta-analysis of agreement between MRI and pathologic breast tumour size after neoadjuvant chemotherapy. *Br J Cancer*. 2013;109:1528-36.
99. 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.
100. Fumagalli D, Bedard PL, Nahleh Z, Michiels S, Sotiriou C, Loi S. A common language in neoadjuvant breast cancer clinical trials: proposals for standard definitions and endpoints. *Lancet Oncol*. 2012;13:240-8.
101. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, Rajan R, Kuerer H, Valero V, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2007;25:4414-22.
102. Nagashima T, Sakakibara M, Sangai T, Kazama T, Nakatani Y, Miyazaki M. Tumor reduction rate predicts early recurrence in patients with breast cancer failing to achieve complete response to primary chemotherapy. *Breast Cancer*. 2010;17:125-30.
103. Partridge SC, Gibbs JE, Lu Y, Esserman LJ, Tripathy D, Wolverton DS et al. MRI measurements of breast tumor volume predict response to neoadjuvant chemotherapy and recurrence-free survival. *AJR Am J Roentgenol*. 2005;184:1774-81.
104. Akazawa K, Tamaki Y, Taguchi T, Tanji Y, Miyoshi Y, Kim SJ, et al. Potential of reduction in total tumor volume measured with 3D-MRI as a prognostic factor for locally advanced breast cancer patients treated with primary chemotherapy. *Breast J*. 2008;14:523-31.
105. De Los Santos J, Bernreuter W, Keene K, Krontiras H, Carpenter J, Bland K, et al. Accuracy of breast magnetic resonance imaging in predicting pathologic



- response in patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Clin Breast Cancer*. 2011;11:312-9.
106. Hylton NM, Blume JD, Bernreuter WK, Pisano ED, Rosen MA, Morris EA, et al. Locally advanced breast cancer: MR imaging for prediction of response to neoadjuvant chemotherapy--results from ACRIN 6657/I-SPY TRIAL. *Radiology*. 2012;263:663-72.
  107. Loo CE, Teertstra HJ, Rodenhuis S, van de Vijver MJ, Hannemann J, Muller SH, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI for prediction of breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy: initial results. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;191:1331-8.
  108. Tateishi U, Miyake M, Nagaoka T, Terauchi T, Kubota K, Kinoshita T, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: prediction of pathologic response with PET/CT and dynamic contrast-enhanced MR imaging--prospective assessment. *Radiology*. 2012;263:53-63.
  109. Fangberget A, Nilsen LB, Hole KH, Holmen MM, Engebraaten O, Naume B, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer--response evaluation and prediction of response to treatment using dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted MR imaging. *Eur Radiol*. 2011;21:1188-99.
  110. Li XR, Cheng LQ, Liu M, Zhang YJ, Wang JD, Zhang AL, et al. DW-MRI ADC values can predict treatment response in patients with locally advanced breast cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy. *Med Oncol*. 2012;29:425-31.