



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



**Universitat Autònoma
de Barcelona**

Programa de Doctorat en Medicina

Departament de Medicina

TESI DOCTORAL:

**INFLUÈNCIA DE FACTORS CLÍNICS, RADIOLÒGICS I
PATOLÒGICS EN LA VALORACIÓ DE RESPOSTA A LA
QUIMIOTERÀPIA NEOADJUVANT EN CÀNCER DE MAMA**

Laia Garrigós Cubells

Directors de tesi:

Dra. Sònia Servitja Tormo

Dr. Ignasi Tusquets Trias de Bes

Tutor de tesi: Dr. Adolfo Diez Perez

Barcelona, 2017

Als meus amors, el David i la Júlia, que em fan feliç cada dia.
Als meus pares i al Jordi, que m'ho han donat tot i que sempre estan amb mi.
Als meus amics, que fan que la vida sigui millor i molt més divertida.

Agraïments

A la Sònia, per ser mestra i amiga, per la seva ajuda en tots els moments, fins al final.

A la Cristina, per animar-me i donar-me totes les facilitats per poder acabar aquest projecte.

Al Guillermo i al Rodrigo, sense ells hagués estat impossible acabar aquesta tesi.

A totes aquelles persones que m'han fet costat durant la meva formació com a oncòloga i que m'ham ajudat a tirar endavant aquesta tesi (la Maria, l'Àlvaro, la Isabel, la Gemma, la Dolors, l'Ana, el Coro....).

Als meus nous companys de Vall d'Hebron per la seva gran acollida.

A les pacients...

Índex

1. INTRODUCCIÓ.....	1
1.1. Epidemiologia del càncer de mama.....	2
1.2. Factors pronòstics i predictius de resposta en càncer de mama.....	4
1.3. Quimioteràpia neoadjuvant.....	8
1.4. Estadificació axil•lar en les pacients tributàries a quimioteràpia neoadjuvant.....	15
1.5. Ressonància Magnètica en càncer de mama.....	16
2. HIPÒTESIS.....	27
3. OBJECTIUS.....	29
4. MATERIAL I MÈTODES.....	31
4.1. Criteris d'inclusió i d'exclusió.....	32
4.2. Variables.....	33
4.3. Protocol de Ressonància Magnètica	36
4.4. Protocol d'Anatomia Patològica.....	37
4.5. Tractament i seguiment post-intervenció quirúrgica.....	39
4.6. Estadística.....	39
5. RESULTATS.....	45
5.1. Anàlisi descriptiu de la població de l'estudi.....	46
5.1.1. Característiques basals de les pacients, immunofenotip i tractaments administrats.....	46
5.1.2 Resposta patològica a la quimioteràpia neoadjuvant.....	50

5.2. Determinar les variables clínic/patològiques que s'associen amb major probabilitat d'obtenir una resposta completa patològica.....	55
5.3. Associació i anàlisi entre resposta radiològica i resposta patològica.....	57
5.3.1. Valoració de la mida tumoral.....	57
5.3.2. Sensibilitat, Especificitat, Valor Predictiu Positiu, Valor Predictiu Negatiu i precisió de la Ressonància Magnètica per a detectar resposta completa patològica.....	63
5.4. Determinar les variables que influeixen en la capacitat de la Ressonància Magnètica per a detectar resposta completa patològica.....	68
5.5. Associació entre resposta completa clínica i resposta completa patològica.....	72
5.6. Anàlisi de supervivència lliure de recaiguda en funció de la resposta patològica i dels diferents immunofenotip.....	73
6. DISCUSSIÓ.....	77
7. CONCLUSIONS.....	103
8. BIBLIOGRAFIA.....	107

Abreviatures:

- QNA: quimioteràpia neoadjuvant
- RM: ressonància magnètica
- RCp: resposta completa patològica
- RPP: resposta parcial patològica
- RCr: resposta completa radiològica
- RPr: resposta parcial radiològica
- RCc: resposta completa clínica
- R Pc: resposta parcial clínica
- ME: malaltia estable
- NR: no resposta
- SLP: supervivència lliure de progressió
- SG: supervivència global
- RH: receptors hormonals
- RE: receptors d'estrògens
- RP: receptors de progesterona
- TN: triple negatiu
- S: sensibilitat
- E: especificitat
- FN: falsos negatius
- FP: falsos positius
- VPP: valor predictiu positiu

- VPN: valor predictiu negatiu
- BSGS: biòpsia selectiva de gangli sentinella
- BAG: biòpsia amb agulla gruixuda
- Ac: Anticòs
- PAAF: punció-aspiració amb agulla fina
- LA: limfadenectomia axil·lar
- CDI: carcinoma ductal infiltrant
- CLI: carcinoma lobel·lar infiltrant
- CLIS: carcinoma lobel·lar in situ
- CDIS: carcinoma ductal in situ
- IHQ: immunohistoquímica
- SLR: supervivència lliure de recaiguda

1. INTRODUCCIÓ

1.1 Epidemiologia del càncer de mama

El càncer de mama és el càncer més freqüent en dones i la primera causa de mort per càncer en les dones europees.

La Societat Americana del Càncer estimà que 246.000 dones americanes es diagnosticarien de càncer de mama al 2016 i que 40.450 moririen per aquesta causa (1).

A Europa, al 2012 la incidència anual ajustada per edat era de 94.4/100.000 habitants i la mortalitat de 23.1/1.000.000 habitants (2).

A Espanya, el càncer de mama representa un 29% de tots els càncers (3). L'any 2015 es van diagnosticar 27.747 càncers de mama. L'any 2012 van morir 6.075 dones per càncer de mama. Es calcula que 1 de cada 8 dones espanyoles tindrà un càncer de mama en algun moment de la vida.

L'edat de màxima incidència es situa per sobre dels 50 anys, però aproximadament un 10% es diagnostiquen per sota dels 40 anys.

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

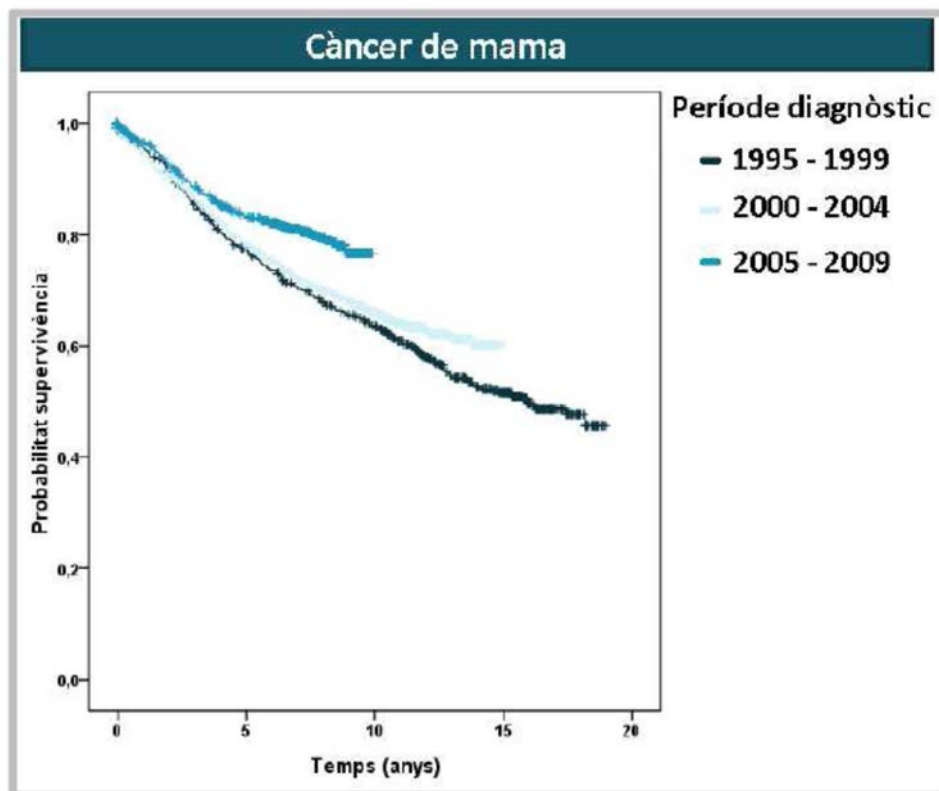
El registre Álamo III (4), de GEICAM, on es van incloure més de 10.000 dones diagnosticades de càncer de mama entre 1998 i 2001 a Espanya, ha reportat una mediana de supervivència global (SG) de 8.3 anys amb una supervivència als 5 anys del 87%, superior a les objectivades en períodes previs: SG del 75% entre el 1990-1993 (Álamo I) i del 83 % entre 1994-19997 (Álamo II). La mediana d'edat de les pacients analitzades era de 57.1 anys, el 18.6% es van diagnosticar per sota dels 45 anys i la majoria tenien estadis II (46.2%) al diagnòstic.

Introducció

A Catalunya cada any es diagnostiquen 112.4 i moren 26.7 dones de cada 100.000. Des de 1994 la incidència d'aquest tumor es manté estable, mentre que la mortalitat disminueix un 2,6 % anual. La supervivència relativa als 5 anys és del 86.5% (<http://cancer.gencat.cat>).

A l'Hospital del Mar, segons les dades del Registre Hospitalari de Tumors, també s'observa una disminució de la mortalitat per càncer de mama en els últims anys, així doncs, observem que la supervivència específica per càncer als 5 anys d'una dona diagnosticada de càncer de mama en el període 1992-95 era del 73.5% (5) mentre que la supervivència als 5 anys del període 2005-2009 era del 81,1% (IC95% 78,4 – 83,8%) (figura 1).

Figura 1. Supervivència global segons períodes de diagnòstic (font: Registre de Tumors de l'Hospital del Mar)



Introducció

Els factors de risc més importants per desenvolupar un càncer de mama inclouen: història familiar de càncer de mama i/o ovari (mutacions germinals en gens associats a risc de càncer de mama:BRCA1/2, PALB2, CHEK2, ATM...), menarquia precoç, menopausa tardana, primer part a edat tardana, baixa paritat, exposició prolongada a estrògens, exposició prèvia a radiacions ionitzants i història de lesions mamàries proliferatives benignes (6) (per exemple hiperplàsia atípica).

El tipus de dieta occidental, la obesitat, el sedentarisme i el consum d'alcohol també podrien contribuir a l'augment en la incidència de càncer de mama (7).

1.2 Factors pronòstics i predictius de resposta en càncer de mama

Els factors pronòstics clàssics del càncer de mama són: mida tumoral, afectació ganglionar, grau histològic, invasió vascular, edat de la pacient, Receptors Hormonals(RH) i HER2.

Els factors predictius de resposta clàssics són RH i HER2.

Disposem de la publicació de múltiples estudis clínics que han objectivat que el tractament hormonal millora el pronòstic de les pacients amb RH(+) (8) i que aquests tumors són poc sensibles al tractament amb quimioteràpia. Els tumors que expressen RH tenen millor pronòstic que els que no ho fan.

La sobreexpressió del receptor d'HER2 és un factor de mal pronòstic, així com una important diana terapèutica; el seu bloqueig mitjançant tractaments anti-HER2 ha reportat un gran benefici en quant a millorar la SG d'aquestes pacients (9).

Introducció

D'altra banda, els tumors que no expressen RH ni HER2, actualment només es poden tractar amb quimioteràpia, ja que no disposem de tractaments dirigits que hagin demostrat eficàcia.

En els últims anys hem vist que els paràmetres clàssics clínics i biològics no reflecteixen la complexitat i heterogeneïtat del càncer de mama.

L'any 2000 el grup del Dr. Perou (10) va definir els subtipus intrínsecs de càncer de mama, en estudis basats en la determinació de perfils d'expressió gènica, amb importants diferències a nivell pronòstic i de sensibilitat als diferents tractaments dels que disposem. Els subtipus intrínsecs descrits inicialment pel Dr. Perou i col són: Luminal-like, Basal-like, HER2 i Normal-like.

Posteriorment, a la publicació del TCGA (*The Cancer Genome Atlas Project*) (11) es van descriure 4 subtipus principals: Luminal A, Luminal B, HER2-enriched i Basal-like. Els subtipus tumorals, apart de diferents perfils d'expressió gènica, també presenten diferents patrons mutacionals, així com diferents incidències, factors de risc i patrons de disseminació.

Els tumors Luminal A es diferencien dels Luminal B en l'expressió de gens i/o proteïnes implicats en 2 processos biològics de gran importància: la proliferació/cicle cel·lular i la regulació hormonal (12). Els tumors Luminal B tenen major proliferació cel·lular i expressen menys gens/proteïnes en relació a les vies hormonals (menor expressió de Receptors de Progesterona [RP]), que els Luminal A. Els tumors tipus Luminal B tenen pitjor pronòstic que els Luminal A. Una anàlisi retrospectiva dels estudis ABCSG-08 i TransATAC (13) va reportar importants diferències en la taxes de recaiguda a distància tardanes entre els tumors Luminal A i Luminal B; aquestes dades ens podrien ajudar a escollir el tipus de tractament adjuvant i la durada d'aquest (5 versus 10 anys

Introducció

d'hormonoteràpia adjuvant). Sabem, sobretot per dades d'estudis de neoadjuvència, que els tumors Luminal A són menys quimiosensibles que els Luminal B (14).

Els tumors HER2-enriched es caracteritzen per alta proliferació, expressió intermitja de gens/proteïnes luminals i baixa expressió de gens/proteïnes relacionats amb els tumors Basal-like. A l'estudi NOAH (15) es va objectivar que les pacients amb tumors HER2-enriched es beneficiaven més del tractament amb trastuzumab, en comparació amb les que no tenien tumors HER2-enriched, en quant a major taxa de resposta completa patològica (RCp) i major supervivència lliure d'events. D'altra banda, en una anàlisi del NSABP-B31(16), el subtipus intrínsec no va ser factor pronòstic ni predictor de resposta a trastuzumab. Recentment, a l'estudi PAMELA (17), el subtipus HER2-enriched s'ha associat amb major taxa de respostes completes patològiques al bloqueig dual d'HER2 sense quimioteràpia.

Els subtipus Basal-like tenen alta proliferació, expressió intermitja de gens/proteïnes relacionats amb el HER2 i baixa expressió de gens/proteïnes relacionats amb els tumors luminals. En estudis de neoadjuvència s'ha objectivat major associació amb quimiosensibilitat, RCp i pronòstic en els tumors Basal-like versus els no Basal-like. Existeixen dades d'anàlisis retrospectius que suggereixen que els tumors Basal-like es podrien beneficiar més dels agents que alteren la doble cadena de DNA com per exemple els platins. L'any 2011, el grup de Lehmann (18) va descriure 6 subtipus de càncer de mama triple negatiu, que actualment són motiu d'investigació de cara a desenvolupar possibles tractaments dirigits.

Introducció

Donat que a la pràctica clínica habitual no disposem de l'anàlisi d'expressió gènica per a determinar els diferents subtipus moleculars, s'han descrit definicions extrapolables basades en la immunohistoquímica (IHQ), amb un cert grau de correlació. Els factors pronòstics i predictius de resposta imprescindibles, valorables per IHQ de forma assistencial són: RE, RP i HER2.

A les recomanacions de Sant Gallen del 2011, així com a les guies d'ESMO 2013 (19) ja es defineixen els diferents subtipus de càncer de mama, utilitzant una aproximació a partir de l'estat de RE, RP, HER2 per IHQ i es donen recomanacions de tractament sistèmic en funció d'aquests (20) (Taula 1). Els tumors es classifiquen principalment en 5 subtipus: Luminal A, Luminal B/HER2(-), Luminal B/HER2(+), HER2(+) i triple negatiu (TN). Per a diferenciar els tumors Luminal A dels Luminal B s'han de tenir en comte el ki 67 i l'expressió de RP. L'any 2013 Prat i col van definir els tumors Luminal A com: RH+ (RP>20%), HER2(-) i ki 67< 14%(21). Posteriorment altres autors han considerat que per a ser Luminal A el ki 67 ha de ser < 20%, però avui en dia no està molt clar el punt de tall per a considerar el ki 67 alt o baix i pot variar en funció de la mitja dels valors de cada laboratori (22).

Els tumors tipus Luminal A són els que menys responen a la quimioteràpia (5-7% respostes completes patològiques, RCp), mentre que els HER2(+) i els Basal-like tenen una probabilitat major de resposta, del 22-77%, en funció dels diferents estudis.

Taula 1. Tractament sistèmic recomanat en càncer de mama en estadis inicials en funció del subtipus tumoral (Adaptada de les Guies ESMO 2013) (19)

Subtipus IHQ	Definició	Tractament adjuvant
Luminal A	RE(+)/HER2(-) ki67 < 14%/ RP > 20%	Tractament hormonal
Luminal B-HER2 (-)	RE(+)/HER2(-) ki 67 ≥ 14%/ RP ≤ 20%	Tractament hormonal +/- Quimioteràpia
Luminal B- HER2 (+)	RH(+)/HER2(+)	Quimioteràpia + Tractament anti-HER2 + Tractament hormonal
HER2 (+)	RH(-)/HER2(+)	Quimioteràpia + Tractament anti-HER2
Triple Negatiu	RH(-)/HER2(-)	Quimioteràpia

1.3 Quimioteràpia neoadjuvant

El tractament del càncer de mama inclou el tractament de la malaltia local amb cirurgia i radioteràpia i el tractament sistèmic amb tractaments citotòxics, tractaments hormonals, teràpies biològiques o una combinació d'aquests.

La selecció del tipus de tractament es basa en els factors pronòstics i predictius de resposta.

La quimioteràpia neoadjuvant (QNA) és aquella que s'administra com a primer tractament, prèvia a la intervenció quirúrgica i està indicada en el

Introducció

càncer de mama estadis II i III i en alguns estadis I en pacients amb volum de la mama petit, amb la intenció de millorar el resultat estètic.

Els principals objectius de la QNA són (23):

1. Testar la sensibilitat del tumor al tractament sistèmic (ens aporta informació pronòstica i predictiva).
2. Tractar de manera precoç les possibles micrometàstasis.
3. Aconseguir una RCp, que en alguns casos s'ha associat a major supervivència lliure de progressió (SLP) i a major SG (24).
4. Millorar les opcions quirúrgiques de les pacients (convertir tumors inoperables en operables i convertir mastectomies en cirurgies conservadores).

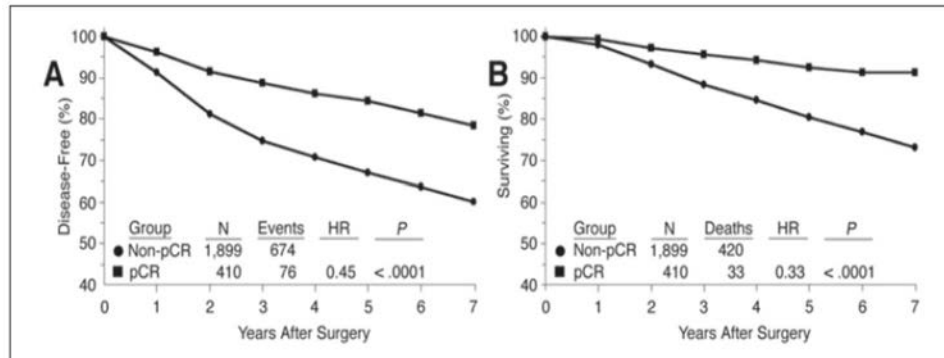
A l'assaig NSABP- B18 (25) es va comparar l'administració de quimioteràpia tipus AC (adriamicina i ciclofosfamida) preoperatoria versus el mateix esquema administrat postoperatori en pacients amb tumors en estadis I i II. No es van trobar diferències en quant a SLP ni SG ($p=0.99$ i 0.83 , respectivament), però es va objectivar una taxa superior de tractaments conservadors (67.8% versus 59.8%) en les pacients tractades amb QNA.

Al 2006, es van publicar els resultats del NSABP-B27 (25), un estudi aleatoritzat de 3 branques, que va incloure 2.411 pacients, on es comparaven: 1) 4 cicles d'AC neoadjuvant, seguit de cirurgia, 2) 4 cicles d'AC neoadjuvant, seguit de 4 cicles de docetaxel i posteriorment tractament quirúrgic i 3) 4 cicles d'AC neoadjuvant, posteriorment tractament quirúrgic i a continuació 4 cicles de docetaxel postoperatori. Es va objectivar una major taxa de RCp en les pacients tractades amb antraciclina i taxans

Introducció

preoperatoris. Les pacients amb una RCp van tenir millor SLP i SG (26) (figura 2).

Figura 2. SLP i SG en pacients que assolien RCp respecte les que no a l'estudi NSABP B-27.



A la taula 2 es reporten les diferents taxes de RCp, en funció dels diferents immunofenotips, d'una anàlisi que inclou 4 assaigs clínics amb 262 pacients en el context de la neoadjuvència (27). La taxa de RCp en els tumors RH(+)-HER2(-) és de 1.4%.

Taula 2. RCp en funció dels diferents immunofenotips (adaptada d'una anàlisi del grup GEICAM; Alba E i col, 2016)

		RCp n 69	No RCp n 193	Total n 262
RH(+)/HER2(-)	%	1.4	98.6	26.3
RH(+)/HER2(+)		24.2	75.8	23.7
RH(-)/HER2(+)		49	51	19.5
RH(-)/HER2(-)		35	65	30.5

S'han estudiat diversos esquemes de QNA confirmant que els esquemes que utilitzen antraciclins i taxans, de manera concomitant o seqüencial, són aquells que tenen una probabilitat més alta d'obtenir una RCp. En base a les troballes de l'estudi NSABP B-18, s'han adoptat en el

Introducció

tractament neoadjuvant els mateixos esquemes que en el context del tractament adjuvant.

En el càncer de mama TN, alguns estudis han objectivat augment de la taxa de RCp al afegir platí al tractament neoadjuvant amb antraciclins i taxans. Aquestes dades són relativament recents i encara no es considera un tractament estàndard, tot i que s'està implementant a la pràctica clínica habitual. A la taula 3 es resumeixen els principals estudis que han analitzat el paper del platí neoadjuvant.

Taula 3. Estudis fase II i III de tractament neoadjuvant amb platí

Estudi	n	Esquema	RCp mama(%)
Ando et al. Breast Can Res Treat 2014(28)	75	Carbo x 4 + P x 12 → FEC x 4 P x 12 → FEC x 4	61.2 26.3
Geparsixto Von Minckwitz et al. Lancet Oncol 2014(29)	315	P + DLP x 12 P + DLP + Carbo x 12	53.2* 36.9*
CALGB 40603 Sikov et al. J Clin Oncol 2015(30)	443	P x 12 → AC x 4 P x 12 + Carbo x 4 → AC x 4	44 60
GEICAM 2006/03 Alba et al. Breast Can Res Treat 2012(31)	94	EC x 4 → D x 4 EC x 4 → D + Carbo x 4	30 35

Carbo: carboplatí, P: paclitaxel; FEC: fluoracil, epirubicina, ciclofosfamida, DLP: doxorubicina liposomal peguilada, A: adriamicina, C: ciclofosfamida, E: epirubicina
* RCp a mama i aixella

En els tumors HER2(+), que corresponen al 15-20% dels tumors de mama, l'addició de trastuzumab, un anticòs (Ac) monoclonal humanitzat que

Introducció

actua sobre el receptor HER2, a la QNA ha incrementat de manera considerable la taxa de RCp en aquestes pacients. A la Taula 4 es resumeixen els principals resultats dels estudis fase II i fase III de tractament neoadjuvant amb trastuzumab.

Taula 4. Estudis fase II i III de tractament neoadjuvant amb trastuzumab

Estudi	n	Esquema	RCp mama i aixella (%)
MDACC <i>Buzdar et al. J Clin Oncol 2005(32)</i>	42	P x 4-T → FEC x 4-T	65.2
GETN(A)-1 <i>Coudert et al. J Clin Oncol 2007(33)</i>	70	D + Carbo x 4 -T	39*
NOAH <i>Gianni et al. TheLancet 2010(34)</i>	228	AP x 3-T → P x 3-T → CMF x 3-T AP x 3 → P x 3 → CMF x 3	38 19
GeparQuattro <i>Untch et al. J Clin Oncol 2010(35)</i>	445	EC x 4-T → D x 4 + Cape-T EC x 4-T → D x 4-T	34.6* 32.9*
TECHNO <i>Untch et al. J Clin Oncol 2011(36)</i>	217	EC x 4 → P-T x 4	39
<i>Pernas et al. Breast Can Res Treat 2012(37)</i>	33	P setm x 12-T → FEC x 4-T	73
Z1041 <i>Buzdar et al. Lancet 2013(38)</i>	282	FEC x 4-T → P setm x 12-T FEC x 4 → P setm x 12-T	56.6* 54.2*

P: paclitaxel; FEC: fluoracil, epirubicina, ciclofosfamida, C :ciclofosfamida; A: doxorubicina; CMF: ciclofosfamida, metotrexate, fluoracil; D: docetaxel; T: trastuzumab; Carbo: carboplatí. Cape; capecitabina; Bvz: bevacizumab.
*RCp a mama

Introducció

Fent un doble bloqueig de la via HER2 s'aconsegueix incrementar la taxa de RCp respecte si s'utilitza un sol fàrmac anti-HER2. Els principals estudis que utilitzen el doble bloqueig anti-HER2 neoadjuvant es veuen representats a la taula 5.

Destaquen:

- Lapatinib, un inhibidor via oral, reversible, amb activitat tirosin-kinasa d'HER2 i EGFR.
- Pertuzumab, un Ac monoclonal humanitzat que impedeix la dimerització entre HER2 i HER3.
- Trastuzumab-emtansina (T-DM1), una fàrmac conjugat entre una anticòs anti-HER2 (trastuzumab) i un citotòxic (emtansina, potent inhibidor dels microtúbuls).
- Neratinib, un inhibidor via oral, irreversible, amb activitat tirosin-kinasa d'HER2 i EGFR.

Introducció

Taula 5. Estudis a on s'inclouen altres teràpies anti-HER2 com a tractament neoadjuvant

Estudi	n	Esquema	RCp mama i aixella (%)
GEPARQUINTO <i>Untch et al. Lancet Oncol 2012</i> (39)	620	EC x 4 → D x 4 + L EC x 4 → D+T x 4	22.7 30.3
NEOALTTO <i>Baselga et al. Lancet 2012</i> (40)	455	P setm x 12 + T P setm x 12 + L P setm x 12 + T + L	27.6 20 46.8
CHERLOB. <i>Guarneri et al. J Clin Oncol 2012</i> (41)	121	P setm x 12 → FEC x 4 + T P setm x 12 → FEC x 4 + L P setm x 12 → FEC x 4 + T+L	25 23.3 46.7
NEOSPHERE <i>Giani et al. Lancet Oncol 2012</i> (42)	417	D + T x 4 D + Pertu x 4 D + T + Pertu x 4 T + Pertu x 4	29* 24* 45.8* 16.8*
NSABP-FB7 <i>Jacobs S et al. SABCs 2015</i> (43)	126	P setm x 12 + T → AC x 4 P setm x 12 + N → AC x 4 P setm x 12 + T + N → AC x 4	38.1 33.3 50

EC: epirubicina i ciclofosfamida; D: docetaxel; L: lapatinib; T: trastuzumab; P: paclitaxel; Pertu: pertuzumab; FEC: fluoracil, epirubicina, ciclofosfamida; N: neratinib

*RCp a mama

En els subtipus de càncer de mama TN i HER2(+) és on s'ha reportat major grau de correlació entre resposta patològica i pronòstic (44).

1.4 Estadificació axil·lar en les pacients tributàries a QNA

L'estat dels ganglis axil·lars és un dels factors pronòstics més importants en les pacients amb càncer de mama.

Les pacients amb afectació axil·lar clínica en el moment del diagnòstic, requereixen confirmació histològica mitjançant PAAF (punció-aspiració amb agulla fina) o biòpsia amb agulla gruixuda (BAG), si l'anatomia patològica resulta positiva, aquestes pacients serien tributàries de limfadenectomia axil·lar (LA) en el moment de la intervenció quirúrgica. Tot i això, sabem que aproximadament el 20-45% de les pacients amb ganglis positius al diagnòstic obtindran una RCp a nivell axil·lar després de QNA. Per aquest motiu alguns autors estan a favor de realitzar la biòpsia selectiva de gangli sentinella (BSGS) post-QNA i, si aquesta resulta negativa, no realitzar la LA (45).

Les pacients tributàries de tractament neoadjuvant sense afectació axil·lar i tumors < 5 cm, són tributàries de BSGS. Si aquesta resulta negativa, s'obvia la realització de LA. Si la BSGS resulta positiva, en el moment del tractament quirúrgic s'haurà de realitzar dissecció axil·lar dels nivells I i II.

La BSGS proporciona una valoració histològica acurada de l'estat ganglionar, amb menys morbiditats que la LA (46), per això es considera el tractament axil·lar d'elecció en els casos que clínicament no es sospita afectació axil·lar.

Avui en dia, encara està en estudi i és motiu de controvèrsia, el millor moment per a la realització de la BSGS.

L'estadiatge ganglionar post-QNA reflecteix de manera més acurada el pronòstic que l'estadiatge ganglionar inicial (47) i a més, evitaria la realització de LA innecessàries en casos de resposta completa axil·lar (48).

Introducció

L'alteració del drenatge limfàtic de la mama degut a la fibrosi que es produeix durant el tractament neoadjuvant així com la regressió tumoral no uniforme a l'axilla podria explicar la probabilitat de menors taxes d'identificació i de major falsos negatius (FN), de fins el 20.8% (49).

Les guies NCCN 2017 contemplen les 2 opcions tant quan inicialment el tumor és un cN0, com quan és un cN1. Quan és un cN1 aconsellen marcar el gangli biopsiat de manera que es pugui documentar la seva extracció, per intentar reduir la taxa de FN quan es fa el sentinella post-QNA. D'altra banda, el consens d'experts de St.Gallen 2009, va concloure amb el suport d'un metanàlisi (50), que es pot recomanar la realització de la BSGS post-QNA (51); el mateix que conclouen els autors d'una publicació més recent (52), on s'han analitzat 40 estudis que van incloure 3328 pacients que han reportat una taxa de detecció del 95% i una taxa de FN de 11.4% si cN0 pre-QNA i del 86.5% i 10.3% respectivament, si cN1 inicial.

1.5 Ressonància Magnètica (RM) en càncer de mama

Segons els resultats de diversos estudis, la sensibilitat (S) de la RM per a detectar càncer de mama invasiu s'aproxima al 100%. Una de les principals limitacions de la RM de mama és la seva baixa especificitat (E), del 65-80%, resultat de la captació de contrast de les lesions benignes, i fins i tot, del teixit mamari normal (53). La taxa reportada de falsos negatius (FN) és d'un 4-12% (54).

En el context del càncer de mama, la RM ha demostrat utilitat en diverses situacions (55)(56):

Introducció

- Cribratge de les pacients d'alt risc (risc > 20% de desenvolupar càncer de mama durant la vida) com per exemple les pacients portadores de mutacions BRCA1/2. En aquestes pacients la S de la RM és d'un 71-100% mentre que amb la mamografia és d'un 16-40% (57).
- Cribratge de càncer de mama contralateral. La RM detecta malignitat a la mama contralateral en un 3-5% de les pacients amb càncer de mama (58).
- Caracteritzar lesions dubtoses per mamografia i ecografia.
- Biopsiar lesions guiades per RM de lesions ocultes per mamografia i ecografia.
- Determinar l'extensió de la malaltia local i regional i la presència de multifocalitat i multicentricitat. La mamografia i l'ecografia poden infraestimar la mida tumoral (59),sobretot en tumors > 2 cm. La RM pot detectar malaltia oculta en un 15-30% dels casos (60)(61). Aproximadament un 20% dels focus addicionals detectats per RM són benignes.

Alguns estudis han mostrat canvis del 20-30% en el maneig quirúrgic amb la RM preoperatòria (62).
- Definir la relació entre el tumor i les fàscies de pectoral major, serrat anterior i/o musculatura intercostal.
- Avaluar pacients que debuten amb malaltia ganglionar axil·lar d'origen desconegut (< 1% dels càncers de mama). En aquests casos la RM detecta tumor primari a mama en el 75-85% dels pacients (63).
- Avaluar la malaltia tumoral residual en pacients intervingudes amb tractament conservador i marges quirúrgics positius.

Introducció

- Avaluar la resposta al tractament neoadjuvant, previ a la planificació del tractament quirúrgic.

Tot i que no és una indicació acceptada actualment a la pràctica clínica habitual (si dins d'alguns assaigs clínics), la RM ha demostrat ser un bon predictor de resposta precoç a la QNA. La RM pot evidenciar resposta al tractament quimioteràpic 6 setmanes després del seu inici, quan la captació de contrast es redueix, abans que s'hagin produït canvis en la mida tumoral (64).

- **RM mama post-tractament neoadjuvant**

La importància d'una predicció acurada del tumor residual després del tractament neoadjuvant radica en la planificació del tipus de cirurgia. Una valoració precisa pre-operatòria sobre l'extensió del volum tumoral residual és crucial per a minimitzar mastectomies innecessàries, així com reintervencions, amb el conseqüent estrès per a la pacient.

Diversos estudis han reportat la superioritat de la RM sobre altres exploracions com la mamografia, l'ecografia o la palpació manual per a monitoritzar la resposta al tractament neoadjuvant i detectar el tumor residual (65).

Una de les principals avantatges de la RM és la seva capacitat per a distingir fibrosis secundària al tractament, de teixit tumoral vascularitzat, després de l'administració de contrast. Tot i això, la RM té certes limitacions a l'hora de predir amb exactitud la resposta patològica, com el detectar volums tumorals residuals < 5 mm o el valorar tumors que responen de manera difusa i/o en forma de grups cel·lulars tumorals dispersos . Diverses

Introducció

publicacions han reportat que la RM infraestima l'extensió del carcinoma lobel·lar infiltrant (CLI) residual després de QNA (66).

Alguns autors han reportat que la fiabilitat de la RM en aquest context pot variar en funció del grau de resposta al tractament neoadjuvant (67) i en funció del tipus de fàrmac administrat (68).

Un altre punt de controvèrsia és la valoració de resposta després de QNA a l'aixella. La persistència de malaltia ganglionar axil·lar és un factor pronòstic de recaiguda locoregional i de supervivència (69). Avui en dia sembla ser que la valoració de resposta axil·lar mitjançant tècniques d'imatge no és prou acurada perquè les pacients es puguin estalviar l'estadialtje ganglionar quirúrgic (BSGS o LA). Un estudi amb 272 pacients (70), va reportar una precisió de la RM per a detectar persistència ganglionar axil·lar en pacients que inicialment eren cN1 del 60.2% versus un 65.1% amb ecografia i un 71.9% amb PET-TAC.

En els últims anys s'han publicat diversos estudis que analitzen la correlació entre resposta radiològica i resposta patològica, així com la possible influència en aquests resultats de factors clínics, patològics i/o del tractament administrat. Cal tenir en compte, que alguns d'aquests estudis inclouen poques pacients i que utilitzen diferents definicions de resposta patològica i resposta radiològica, així com diferents tractaments i, en alguns casos, diferents protocols de RM, de manera que és molt complicat extreure'n conclusions.

A nivell nacional únicament hem trobat un estudi que analitzi la precisió de la RM per a valorar la resposta a la QNA, es tracta d'un estudi gallec (71) publicat al 2016 on es van incloure 91 pacients.

Introducció

Existeixen diversos estudis, amb un número més alt de pacients analitzades, en població asiàtica, concretament en població coreana, com l'estudi de Moon i col (72) on es van incloure més de 400 pacients .

Alguns d'aquests estudis valoren la capacitat de la RM per a detectar absència de tumor residual, mentre que en altres casos el que volen saber és la capacitat de la RM per a detectar malaltia tumoral residual. Per tant, dividim aquests estudis en 2 tipus, en funció de la variable a analitzar:

- Capacitat de la RM per a detectar tumor residual

En aquests casos es defineix S com a capacitat de la RM per a detectar malaltia residual, si aquesta persisteix, és a dir, no RCp.

En aquests estudis es defineix E com a capacitat de la RM per detectar absència de malaltia residual, si s'ha donat una RCp.

En un estudi amb 51 pacients, on el 50% eren HER2(+) (73) es va reportar una alta concordança entre resposta completa radiològica (RCr) i RCp, en les pacients HER2(+). En un altre estudi publicat el 2011 (74), on es van analitzar 81 pacients tractades amb QNA, va reportar uns valors alts de S, valor predictiu positiu (VPP) i valor predictiu negatiu (VPN), però una baixa E. A més, no van observar relació entre el subtipus tumoral, el tipus de tractament i la capacitat de la RM per a predir RCp. Loo i col (75) van concloure que la RM és altament fiable en els tumors TN i en els HER2(+), però no en els RH+/HER2(-), mentre que Moon i col (76) van reportar una major capacitat de la RM per a predir malaltia residual en pacients majors de 45 anys i amb tumors HER2(-).

Introducció

Una altres autors (66) van objectivar que la RM indicava tractament quirúrgic conservador a la mama de manera correcte en el 83% de les pacients. El principal problema que es detectà va ser la infraestimació del tumor residual post-QNA que estava relacionada amb la mida tumoral i morfologia inicials, amb el tipus de resposta i amb el subtipus histològic.

Un metanàlisi (77) publicat el 2010 amb 1212 pacients va analitzar la capacitat de RM per a detectar tumor residual post-QNA. Va incloure 25 estudis i va reportar una S del 63% i una E del 91%. A l'anàlisi per subgrups la RM era més sensible quan hi havia menys RCp. Aquest resultat va en contra de la majoria d'estudis, que obtenen S alta i E baixa. Els autors ho justifiquen amb l'heterogeneïtat dels estudis analitzats.

Alguns estudis (78) han analitzat la discrepància entre mida tumoral mesurada per RM i mida tumoral mesurada a patologia i han objectivat que aquesta discrepància pot estar influenciada per diversos factors que varien entre els diferents estudis (tipus histològic, mida tumoral inicial, grau tumoral, estat dels RH i HER2, tractaments administrats...). Moon i col (72) van reportar una mitjana de diferència de mides entre RM i patologia de 1.39 cm (+/-1.44)

Un altre metanàlisi publicat el 2013 va reportar un bon coeficient de correlació (0.698) en la medició de mida tumoral residual entre la RM i la patologia (79).

- Capacitat de la RM per a detectar absència de tumor residual

Introducció

En aquests casos es defineix S com a proporció de RCp correctament classificades amb la RM i E com a proporció de no RCp correctament classificades amb la RM.

Un estudi anglès retrospectiu (80) que va analitzar pacients de 2 centres va reportar una S de la RM per a detectar resposta (RCp + RPP) del 100% i una E del 80%. No es van observar diferències en funció de la quimioteràpia administrada.

Schott i col (81) van comparar la capacitat de l'exploració física, la mamografia, l'ecografia i la RM per a detectar RCp post-QNA i van reportar una alta E ,però una molt baixa S i no van objectivar diferències significatives entre la mamografia, l'ecografia i la RM.

Més recentment un estudi japonès (82) amb 264 pacients ha reportat una baixa S i una alta E de manera global. La taxa de FP ha sigut del 6% i la majoria corresponen a tumors RH(+). Al fer l'anàlisi en funció dels diferents immunofenotips han objectivat major S i E en els tumors TN.

Un metanàlisi (83) publicat el 2012, va analitzar la capacitat de la RM per a predir la resposta patològica de manera precoç durant el tractament neoadjuvant. Es van incloure 44 estudis (n=2050) i va objectivar que la precisió de la RM per a predir resposta patològica és menor en els estudis amb definicions poc estrictes de RCp. L'E va ser superior en els estudis que definien RCr com a captació de contrast igual o inferior al teixit mamari normal versus no captació. La precisió per a detectar RCp va ser major amb la RM respecte la mamografia però no es van trobar diferències entre la RM i la ecografia. Els autors van concloure que és necessari estandarditzar les

Introducció

definicions de resposta patològica i resposta radiològica per a poder extreure conclusions.

A la taula 6 es reporten les diferents definicions de resposta radiològica i resposta patològica utilitzades en alguns dels estudis comentats prèviament.

La capacitat de la RM per a detectar RCp és heterogènia en els diferents estudis publicats ja que no s'utilitzen definicions estandaritzades de RCp i RCr, en alguns casos els protocols de RM utilitzats són diferents i existeixen diferències entre les variables pronòstiques en les cohorts implicades.

Introducció

Taula 6. Definicions de resposta radiològica i resposta patològica en diferents estudis

Estudi	n	Resposta radiològica	Resposta patològica
Chen et al, 2008(73)	51	-RCr (no captació de contrast) -Probable RCr (mínima captació) -Presència de tumor residual -No resposta (NRr): reducció < 30% -RPr: reducció > 30%	-ypT0/is (RCp) -Tumor infiltrant residual (no RCp)
Moon et al, 2008(76)	195	-Mesura de mida tumoral	-ypT0(RCp) -Tumor residual (no RCp)
Straver et al, 2010(66)	208	-Malaltia Estable (MEr) -Reducció concèntrica -Reducció difusa -Focus residuals localitzats -No captació (RCr)	-ypT0/is (RCp) -Tumor infiltrant residual (no RCp)
De los Santos et al, 2011(74)	81	-RECIST	-ypTis/ypT0 (RCp) - Tumor infiltrant o in situ (no RCp)
Warren et al, 2004(80)	67	-UICC	-ypT0 (RCp) -RPP (tumor infiltrant o in situ) -NRp
Schott et al, 2005(81)	43	-RCr (no captació) -RPr: reducció del volum de captació $\geq 70\%$ -Progressió r: augment del volum de captació $\geq 70\%$ -MEr: no RCr, no RPr ni progressió	-ypT0 (RCp) - Tumor infiltrant o in situ (no RCp)
Hayashi et al, 2013(82)	264	-RCr -no RCr	-Criteris JBCS (Japanese Breast Cancer society)

Introducció

Ko et al, 2013(84)	166	-RCr (no captació de contrast) -no RCr	-ypT0/is(RCp) - Tumor infiltrant residual (no RCp)
-------------------------------	-----	-------------------------------------------	----------------------------------------------------------

Hipòtesis

2. HIPÒTESIS

Hipòtesis de treball

Actualment la RM es considera el *gold-standard* per a valorar la resposta a la QNA abans del tractament quirúrgic en el càncer de mama.

En alguns subgrups de pacients la RM no realitza una valoració de resposta acurada al tractament neoadjuvant. Això comporta reintervencions i mastectomies innecessàries.

L'immunofenotip i altres variables clíniques, patològiques i del tractament administrat, poden influenciar en l'eficàcia de la RM per a valorar la resposta després de QNA.

La resposta a la QNA depèn dels diferents immunofenotips.

Si fóssim capaços d'identificar un subgrup de pacients on es donés una concordança total entre RCr i RCp, aquestes pacients potser podrien estalviar-se el tractament quirúrgic i podrien tractar-se de manera local únicament amb radioteràpia.

Objectius

3. OBJECTIUS

Objectius

1. Fer una anàlisi descriptiva de les dones tractades amb QNA per càncer de mama estadis II-III a l'Hospital del Mar.
 - 1.1. Característiques basals de les pacients , tractaments administrats i immunofenotips segons els factors pronòstics i predictius per IHQ.
 - 1.2. Descriure resposta patològica a la QNA, global i en funció dels diferents immunofenotips.
2. Determinar les variables clínic/patològiques que s'associen amb major probabilitat d'obtenir una RCp.
3. Associació i anàlisi entre resposta radiològica, valorada mitjançant RM, i resposta patològica a la QNA, en el global de pacients i en funció dels diferents immunofenotips.
 - 3.1. Valoració de la mida tumoral.
 - 3.2. Analitzar S, E, VPP, VPN i precisió de la RM per detectar RCp total, a mama i a aixella; de manera global i en funció dels diferents immunofenotips.
4. Determinar les variables que influeixen en la capacitat de la RM per a valorar RCp a les pacients tractades amb QNA.
5. Analitzar l'associació entre RCc (exploració física) i RCp, de manera global i en funció dels diferents immunofenotips a les pacients tractades amb QNA.
6. Anàlisi de SLR en funció de la resposta patològica i dels diferents immunofenotips a les pacients tractades amb QNA.

4. MATERIAL I MÈTODES

Material i mètodes

Estudi clínic retrospectiu que inclou pacients diagnosticades de càncer de mama entre gener del 2006 i maig 2013, tractades amb QNA al servei d'Oncologia Mèdica de l'Hospital del Mar de Barcelona. Es van revisar les històries clíniques (en format paper i electrònic), de totes les pacients tractades amb QNA i es va construir una base de dades amb el programa Accés 2007. Inicialment es van incloure les dades de 247 pacients tractades amb QNA, de les quals se'n van excloure 58, al no disposar de RM prèvia a la planificació del tractament quirúrgic. Finalment el nombre de pacients analitzades és de 186.

A l'Hospital del Mar es valorava la pacient inicialment amb exploració física, mamografia, ecografia i RM basal i al finalitzar la QNA es valorava mitjançant exploració física i RM, abans de planificar la cirurgia

4.1 Criteris d'inclusió i d'exclusió

Criteris d'inclusió

Pacients afectes de càncer de mama estadis II-III.

Pacients que disposen de RM basal i RM post-quimioteràpia, prèvia a la planificació de la intervenció quirúrgica.

Pacients tractades amb quimioteràpia neoadjuvant (amb o sense tractament anti-HER2).

Criteris d'exclusió

Pacients diagnosticades de carcinomes inflamatoris (cT4d) i de neoplàsies multicèntriques tributàries, ja des del diagnòstic, de mastectomia, si no disposen de RM post-quimioteràpia/pre-cirurgia.

Pacients tractades amb hormonoteràpia neoadjuvant.

4.2 Variables

S'han recollit de manera retrospectiva variables:

- Pròpies de la dona: edat, antecedents patològics, estatus hormonal.
- Del tumor: localització, estadiatge clínic segons TNM inicial i estadiatge patològic, histologia, grau, estat de RH, HER2, ki 67 i p53.
- Del tractament: tipus i nombre de cicles de QNA i de tractament anti-HER2, tipus d'intervencions quirúrgiques, taxa de reintervencions, tipus de tractament adjuvant (quimioteràpia, tractament anti-HER2, radioteràpia i/o hormonoteràpia).
- De la valoració de resposta a la QNA: valoració clínic, radiològica i patològica.

Per a l'estadiatge utilitzem la 7ena edició del TNM (85).

Per a valorar la **resposta patològica** utilitzem el sistema de Miller i Payne (86).

Sistema de Miller i Payne (87)

Resposta a tumor primari	
G1	Algunes alteracions individuals a cèl·lules malignes, però sense reducció global en nombre, respecte la BAG inicial
G2	Reducció mínima de cèl·lules tumorals invasives (< 30%)
G3	Reducció moderada de cèl·lules tumorals invasives (30 - 90 %)
G4	Clara desaparició de cèl·lules tumoral invasives (> 90%) amb persistència de petits acúmuls cel·lulars o de cèl·lules soltes
G5	No tumor invasiu
Resposta ganglionar a aixella	
A	Ganglis negatius sense canvis pel tractament
B	Ganglis positius sense canvis pel tractament
C	Ganglis positius amb canvis pel tractament, evidència de resposta parcial
D	Ganglis inicialment positius, que s'han negativitzat a causa del tractament

Material i mètodes

- Definim resposta completa patològica (RCp) com a absència de tumor invasiu a mama i a ganglis, que en la classificació de Miller i Payne correspon a G5, a mama i A o D a ganglis.

Els casos cN0 inicial tractades amb BSGS i és negatiu, també els classifiquem com a RCp, si G5 a mama.

- Quan ens trobem davant de G1-G4 i/o Bo C, ho classificarem com a resposta parcial patològica (RPp).

Per a analitzar la precisió de la RM per a predir resposta patològica a nivell axil·lar excloure'm de l'anàlisi les pacients que únicament han estat sotmeses a BSGS, per tant definim RCp axil·lar com aquelles classificades coma a A o D.

La **resposta radiològica** es valora amb RM segons els criteris RECIST versió 1.1 revisats l'any 2009 (88) i es basa en els canvis de mida tumoral a les seqüències RM amb contrast. La mida tumoral es calcula sumant els diàmetres majors tumorals.

- Definim resposta completa radiològica (RCr) com desaparició de tots els focus tumorals sense captació sospitosa de contrast.

- Quan persisteix malaltia residual a RM definim:

- Resposta parcial: reducció $\geq 30\%$ en la suma dels diàmetres majors de les lesions diana i/ o persistència de captació de contrast sospitosa.

Material i mètodes

- Malaltia estable: no compleix criteris de progressió ni de resposta.
- Malaltia en progressió: augment $\geq 20\%$ en la suma dels diàmetres majors de les lesions diana, amb captació sospitosa.

Els criteris de RM per a valorar una aixella com a sospitosa per a malignitat són: captació de contrast, adenopatia de contorn irregular, engruïment cortical > 3 mm, diàmetre ganglionar ≥ 10 mm i absència d'hili gras.

4.3 Protocol de RM

Les RM es van realitzar en 1.5 T *Signa EXCITE GE Healthcare* amb bobina dedicada bilateral. Les imatges van ser adquirides amb la pacient en decúbit-pro. El protocol inclou una seqüència T1 FSE sagital, una seqüència T2 FRE FSE sagital i una seqüència STIR coronal. Posteriorment es realitza una seqüència 3D Dinamic Vibrant sagital, amb adquisició basal i 6 sèries consecutives, cadascuna d'1'20" màxim. A continuació s'injecta gadolini endovenós (0.1milmol/kg). El post-processat inclou reconstruccions 3D, MIP i posteriorment valoració funcional.

En les dones premenopàusiques les RM es van realitzar entre els dies 5 i 12 de l'inici del cicle menstrual, ja que la captació del contrast per part del teixit mamari depèn de la fase del cicle menstrual .

Totes les RM de mama van ser valorades per un radiòleg expert.

4.4 Protocol d'Anatomia Patològica

El mètode que s'ha utilitzat per a determinar l'estat dels RH és la IHQ (89). Per aquesta determinació es requereix que passi el mínim temps possible entre l'extracció de la mostra i la seva fixació, utilitzant formol neutre tamponat al 10% en seccions amb un gruix màxim de 5 mm, amb una durada de 6-72 hores. Els clons d'Ac primaris que s'han utilitzat són *Clone 1 D5* per a detectar RE i *ClonePgR 636* i per a detectar RP.

Per a assegurar una correcta realització del mètode IHQ s'utilitzen controls externs tan positius com negatius.

Segons les recomanacions d'ASCO/CAP :

- Considerem positivitats quan RE i RP $\geq 1\%$, dels nuclis de les cèl·lules del carcinoma infiltrant

- Considerem negativitat quan RE i RP $<1\%$, dels nuclis de les cèl·lules

Per a determinar l'estat del HER2 (90) s'han utilitzat 2 tècniques: la IHQ i la hibridació in situ.

La IHQ per a detectar HER2 és una tècnica quantitativa, ja que pretén valorar si al tumor hi ha o no sobreexpressió de la proteïna. L'any 2007 l'ASCO i la CAP van desenvolupar una guia de recomanacions en quant a la determinació d'HER 2. Seguint aquestes recomanacions les seccions quirúrgiques es fixen amb formol tamponat al 10% el més aviat possible, durant 6-24h. S'ha utilitzat un kit diagnòstic (Herceptest®), amb controls positius i negatius.

Per a determinar el resultat es valora la tinció de membrana:

Material i mètodes

- Un resultat es considera negatiu (0), quan hi ha absència o expressió parcial de la membrana en < 10% de les cèl·lules.

- Un resultat es considera positiu(3+), quan hi ha una tinció de membrana completa intensa en > 30% de les cèl·lules.

- Un resultat es considera *borderline* (2+), quan hi ha tinció completa de la membrana, dèbil o moderada en > 10% de les cèl·lules o tinció incompleta i intensa en un 10-30% de les cèl·lules.

Quan ens trobem davant d'un cas *borderline* el resultat es defineix amb les tècniques d'hibridació in situ per a determinar si existeix una amplificació del gen HER2.

Del 2006 al 2010 la determinació de l'amplificació de l'HER2 es feia per FISH i s'utilitzava el kit comercial *PathVysion* de *Abbott Molecular inc*.

A partir del 2010 es va canviar la tècnica a SISH, utilitzant el kit de la casa comercial *Ventana Medical Systems Inc*, que és una metodologia automatitzada.

Per a interpretar els resultats s'avaluen almenys 20 nuclis de cèl·lules del carcinoma infiltrant en mínim 2 zones diferents del tumor.

- Es considera no amplificat quan la ràtio de senyals gen HER2/centròmer cromosoma 17 és < 1.8.

- El resultat es dona com a amplificat quan la ràtio és > 2.2.

- Quan la ràtio és entre 1.8 i 2.2 es considera *borderline*. En aquests casos s'avaluen més nuclis (40-60) amb 2 observadors.

Al juliol del 2013 es van publicar unes noves guies en quant a la determinació del'HER2 (91), però aquestes noves recomanacions no afecten a les pacients incloses a la nostra anàlisi.

Per a determinar el ki 67 s'ha utilitzat l'Ac *Clone MIB 1* i el seu contatge s'ha fet de forma manual.

4.5 Tractament i seguiment post-intervenció quirúrgica

Les pacients diagnosticades de tumors RH(+), després del tractament quirúrgic reben tractament hormonal durant un mínim de 5 anys segons les guies internacionals.

Criteris de tractament amb radioteràpia després de QNA i cirurgia:

T1-3 N0	Mama o Paret ± tumor
T1-3 N1:	Mama o Paret + Àrees ± tumor
T-4 N0-1:	Mama o Paret + Àrees ± tumor
T1-4 N2-3:	Mama/Paret + Àrees ± tumor

Pel que fa al seguiment, les pacients són visitades els primers 2 anys després de la intervenció quirúrgica cada 3-4 mesos, dels 2 als 5 anys, cada 6 mesos i dels 5 als 10 anys de manera anual.

4.6 Estadística

L'anàlisi estadística s'ha realitzat mitjançant el software estadístic R versió 3.3.1

Es realitza una anàlisi descriptiva de les característiques basals de les pacients i dels tractaments administrats. Les variables contínues es

Material i mètodes

representen a partir de la mitjana i la desviació estàndard, i les variables categòriques a partir del seu valor absolut i percentatge.

Per a la realització de l'anàlisi univariant s'utilitza el test exacte de Fisher per a les variables categòriques i la prova t de Student o el test de Mann-Whitney per a les variables contínues, depenent de si és possible assumir normalitat a partir del test de Shapiro-Wilk. Totes les comparacions estadístiques es realitzen amb $\alpha = 0.05$ bilateral.

Els resultats de l'anàlisi univariant han servit per decidir quines variables entren en els models multivariants (p-valor <0.05 i no col·linealitat amb altres variables explicatives).

Per a la selecció del punt de tall òptim en la variable Ki67 s'ha realitzat la corba ROC i s'ha seleccionat el punt que maximitzava els valors de la sensibilitat i especificitat, sent 30 el valor escollit.

Per estudiar quines variables clíniques/patològiques estan associades a RCp s'ha realitzat una anàlisi multivariant mitjançant un model de regressió logística, per poder identificar les variables predictores que de manera independent més s'associen a RCp.

El mateix procediment s'ha seguit en l'anàlisi de les variables que més influeixen en la capacitat de la RM per valorar de manera acurada la RCp.

Les variables incloses als anàlisis univariants que es creen a partir d'altres variables, com la variable immunofenotip que depèn de RH, HER2 i Ki 67, no s'introdueixen en el model multivariant, ja que crearia un problema de col·linealitat, elevada correlació entre les variables predictores. D'altra banda, la variable ypTis no es pot introduir al multivariant perquè "No CDIS" no té cap RCp.

Material i mètodes

Per l'estudi de les discrepàncies en la grandària tumoral en funció de l'eina de valoració utilitzada, s'ha considerat adient la utilització d'eines gràfiques (Bland-Altman). S'ha omès la utilització de coeficients de correlació ja que l'avaluació de l'associació lineal entre dues mesures, no sempre és l'eina més adient per valorar el seu ajust.

Paral·lelament s'han analitzat les discrepàncies en funció de les variables clíniques/patològiques, ajustant per un model de regressió lineal múltiple.

Per valorar l'eficàcia de la RM i l'exploració física post-QNA s'han utilitzat els valors predictius. Valors veritaders positius (VP) han sigut definits com obtenció de RC en la RM i l'anatomia patològica, veritaders negatius (VN) es defineixen com el diagnòstic de tumor residual en les dues proves. Els falsos positius (FP) es produeixen quan la RM diagnostica RC però l'anatomia patològica diagnòstica tumor residual, mentre que els falsos negatius (FN) quan la RM troba tumor residual però l'anatomia patològica diagnostica RC.

A partir d'aquests valors, es calculen:

- sensibilitat (S): $\frac{VP}{VP+FN}$
- especificitat (E): $\frac{VN}{VN+FP}$
- valor predictiu positiu (VPP): $\frac{VP}{VP+FP}$
- valor predictiu negatiu (VPN): $\frac{VN}{VN+FN}$
- precisió : $\frac{VP+VN}{VP+VN+FP+FN}$
- precisió equilibrada: $\frac{S+E}{2}$.

Material i mètodes

Es recomana la utilització de la precisió equilibrada (*balanced accuracy*) pel fet que el càlcul de la precisió (*accuracy*) està fortament influenciada per la gran presència de VN, pacients amb diagnòstic de tumor residual a les dues proves. La precisió equilibrada compensa aquesta distribució desigual de les dades. Tot i això, també reportem valors de precisió, de cara a poder establir comparacions amb altres estudis.

Aquest anàlisi s'ha realitzat de forma global i en els subtipus tumorals definits per IHQ (92)(21):

- Luminal A: RE positius, RP positius $> 20\%$, ki 67 $< 14\%$ i HER2(-)
- Luminal B: RE positius o negatius, RP $\leq 20\%$, ki 67 $\geq 14\%$
 - o Luminal B HER2 positiu: si HER2(+)
 - o Luminal B HER2 negatiu: si HER2(-)
- HER2(+): RE i RP negatius, HER2(+)
- TN: RE, RP i HER2 negatius

En l'anàlisi de subgrups segons immunofenotips l'estimació de la precisió equilibrada pot presentar problemes en els subgrups amb poques RCp.

A la discussió, s'adapten les definicions de S, E, VPP i VPN dels diferents estudis que es comenten a les nostres, de cara a facilitar les comparacions.

L'anàlisi de supervivència es realitza mitjançant el mètode de Kaplan-Meier, utilitzant el test de log-rank per a les comparacions estadístiques. El model multivariant de Cox amb riscos proporcionals ha sigut utilitzat per l'obtenció de les hazard ratio (HRs) amb un interval de confiança del 95%.

Material i mètodes

Definim supervivència lliure de recaiguda (SLR) com al temps transcorregut desde la intervenció quirúrgica fins a l'aparició del 1er event (recaiguda locoregional o a distància del càncer de mama).

No analitzem SG per seguiment curt i per pocs events.

5. RESULTATS

5.1 Anàlisi descriptiva de la població de l'estudi

5.1.1 Característiques basals de les pacients, immunofenotip i tractaments administrats

Les característiques de les 186 pacients incloses es mostren a la taula 7. La mediana d'edat era de 53.9 anys i la majoria de pacients tenien tumors en estadi II; en un 29.9% els tumors eren d'alt grau. El 66.1% de les pacients tenien tumors RH(+) i el 23.1% HER2(+). En el 33.3% dels casos l'immunofenotip era Luminal B-HER2(-). Hi ha 5 pacients en les què no s'ha pogut determinar l'immunofenotip per no disposar de la determinació de ki 67.

En un 53.7%, el patró radiològic tumoral a la RM basal era nodular (53.7%), seguit del multifocal en el 20.4% dels casos.

Per a l'estadiatge ganglionar es van realitzar 142 PAAF i 9 BAG per sospita radiològica o clínica d'afectació axil·lar i 116 (76.8%) van resultar positives per malignitat.

La majoria de pacients amb cN0, van ser sotmeses a BSGS pre-QNA amb els següents resultats: 1 positiva per cèl·lules tumorals aïllades, 10 macrometastasis, 4 micrometastasis i 30 negatives.

La mitja del ki 67 al diagnòstic va ser de 39.4 (+/- 30,88) i després de QNA va ser de 15.06 (+/- 26.07).

Taula 7. Característiques basals

Resultats

Variable		n(186)	%
Edat (anys +/- ds)		53.9+/-12	
Estat hormonal	Premenopausa	86	46
	Menopausa	100	54
Estadi	I	3	1.6
	IIA	53	28.5
	IIB	68	36.6
	III	62	33.3
Grau histològic	1	33	17.7
	2	46	24.7
	3	55	29.6
	Desconegut	52	28
Histologia	CDI	169	90.9
	CLI	13	7
	Altres	4	2.1
Invasió vascular	Si	9	4.8
	No	171	91.9
	Desconegut	6	3.2
Presència de tumor in situ	CLIS	3	1.6
	CDIS	34	18.3
	No	142	76.3
	Desconegut	7	3.8
RH	Positiu	123	66.1
	Negatiu	58	31.2
	Desconegut	5	2.7
HER2	Positiu	43	23.1
	Negatiu	138	71.5
	Desconegut	5	2.7

Resultats

Immunofenotip	Luminal A	39	21
	Luminal B –HER2(-)	62	33.3
	Luminal B –HER2(+)	22	11.8
	TN	37	19.9
	HER2(+)	21	11.3
	Desconegut	5	2.7
Afectació ganglionar axil·lar	cN1 (PAAF/BAG +)	81	43.5
	pN1 (GS +)	13	7
	pN0	92	49.5
Patró tumoral RM	Multicèntric	12	6.5
	Multifocal	38	20.4
	Segmentari	23	12.4
	Nodular	100	53.7
	Desconegut	13	7

CDI: carcinoma ductal infiltrant. CLI: carcinoma lobel·lar infiltrant. CLIS: carcinoma lobel·lar in situ. CDIS: carcinoma ductal in situ. GS: gangli sentinella

A la taula 8 es mostren els tractaments oncològics administrats a nivell local i sistèmic, tant abans com després de la cirurgia.

Resultats

Taula 8. Tractaments administrats

Tractament		n(186)	%
Quimioteràpia neoadjuvant	A + T	162	87.1
	A	6	3
	T	18	10
Trastuzumab neoadjuvant	Si	38	20.4
	No	148	79.6
Cirurgia	TMR	33	18
	TMR + LA	103	56.3
	M + LA	47	26
Trastuzumab adjuvant	Si	43	23.1
	No	143	76.9
Quimioteràpia adjuvant	Si	4	1.1
	No	184	98.9
Hormonoteràpia adjuvant	IA	68	36.6
	TAM	43	23.1
	TAM → IA	14	7.5
	No (RH-)	61	40.2
Radioteràpia	Mama	47	25.3
	Mama + ganglis	93	50
	Paret + ganglis	41	22
	No	5	2.7

A: antraciclins. T: taxans. TMR: tumorectomia. LA: limfadenectomia axil·lar. M:mastectomia.IA: inhibidors de l'aromatassa. TAM: tamoxifè

Pel que fa al tractament quimioteràpic neoadjuvant la majoria de les pacients van rebre esquemes basats en antraciclins i taxans.

De les 43 pacients amb tumors HER2(+), 38 (88.4%) van rebre tractament anti-HER2 neoadjuvant, la majoria amb trastuzumab, a no ser que fossin

Resultats

tractades dins d'assaig clínic. D'aquestes 43 pacients, totes van rebre trastuzumab adjuvant fins a completar 1 any de tractament, tal i com indiquen les guies internacionals.

Vint-i-vuit pacients (15%) van rebre tractament en règim d'assaig clínic, 17 (60.7%), tenien tumors HER2(+) , 5 van ser tractades amb TDM1 i Pertuzumab, 4 amb TDM1, 3 amb lapatinib i la resta amb trastuzumab.

Les 125 pacients amb tumors RH(+) van rebre hormonoteràpia adjuvant.

El tractament amb radioteràpia complementària, es va administrar al 97.3% de les pacients.

De les 186 pacients incloses, 9 van ser reintervingudes (4.8%) per marges afectats: 5 tractaments conservadors es van reconvertir en mastectomies i 4 pacients van ser sotmeses a retumorectomies. No s'observen diferències estadísticament significatives en cap de les variables estudiades (edat, estatus hormonal, estadi, grau tumoral, estat de RH i HER2, presència de CDI, ki 67 i immunofenotip), al comparar entre les pacients reintervingudes i la resta.

Pel que fa a les 150 limfadenectomies axil·lars realitzades, es van extreure una mitja de 13 ganglis (ds +/-8) i n'hi havia un mitja de 1.9 afectats(ds+/- 3.4).

5.1.2 Resposta patològica a la quimioteràpia neoadjuvant

A la taula 9, podem veure la taxa de respostes patològiques classificades segons el sistema de Miller i Payne.

Resultats

Taula 9. Resposta patològica

Resposta patològica	Miller i Payne	n (%)
Tumor	G1	6 (3.2)
	G2	22 (11.8)
	G3	93 (50)
	G4	30 (16.1)
	G5	35 (18.8)
Ganglis	A	45 (24.3)
	B	42 (22.6)
	C	35 (18.8)
	D	29 (15.6)
	GS	35 (18.8)

GS: gangli sentinella pre-QNA

Taula 10. Resposta patològica segons IF a mama

IF (n 186)	G1 n (%)	G2 n (%)	G3 n (%)	G4 n (%)	G5 n (%)
Luminal A (n 39)	1 (2.6)	9 (23.1)	23 (59)	6 (15.4)	0 (0)
Luminal B-HER2(-) (n 62)	3 (4.8)	7 (11.3)	40 (64.5)	10 (16.1)	2 (3.2)
LuminalB-HER2(+) (n 22)	0 (0)	1 (4.5)	11 (50)	5 (22.7)	5 (22.7)
HER2(+) (n 21)	0 (0)	1 (4.8)	2 (9.5)	4 (19)	14 (66.7)
TN (n 37)	2 (5.4)	4 (10.8)	14 (37.8)	4 (10.8)	13 (35.1)
Desconegut (n 5)	0 (0)	0 (0)	3 (60)	1(20)	1 (20)

Resultats

Hem objectivat una taxa de RCp total d'un 17.7%, a mama d'un 18.8% i a aixella d'un 49%.

A les taules 10-11es reporten les dades de valoració de resposta segons Miller i Payne, en funció dels diferents immunofenotips, a mama i aixella per separat.

Taula 11. Resposta patològica segons immunofenotips a aixella

IF (n 186)	A n (%)	B n (%)	C n (%)	D n (%)	GS n (%)
Luminal A (n 39)	12 (30.8)	12 (30.8)	7 (17.9)	4 (10.3)	4 (10.3)
Luminal B-HER2(-) (n 62)	11 (17.7)	23 (37.1)	15 (24.2)	4 (6.5)	9 (14.5)
Luminal B-HER2(+) (n 22)	5 (22.7)	1 (4.5)	5 (22.7)	6 (27.3)	5 (22.7)
HER2(+) (n 21)	7 (33.3)	0 (0)	1 (4.8)	8 (38.1)	5 (23.8)
TN (n 37)	7(18.9)	5 (13.5)	7 (18.9)	6 (16.2)	12 (32.4)
Desconegut (n 5)	3 (60)	1 (20)	0 (0)	1 (20)	0 (0)

GS: gangli sentinella pre-QNA

A la taula 12 es pot veure la taxa de RCp total en funció dels immunofenotips.

Resultats

L'immunofenotip amb una major taxa de RCp és el HER2(+), seguit del TN i del Luminal B-HER2(+). En els tumors tipus Luminal A i Luminal B-HER2 (-) la taxa de RCp és inferior al 4%.

Taula 12.RCp total segons immunofenotips

IF (n 186)	RCp n (%)	NO RCp n (%)
Luminal A (n 39)	0 (0)	39 (100)
LuminalB-HER2(-) (n 62)	2 (3.2)	60 (96.8)
Luminal B-HER2(+) (n 22)	5 (22.7)	17 (77.3)
HER2(+) (n 21)	14 (66.7)	7 (33.3)
TN (n 37)	11 (29.7)	26 (70.3)
Desconegut (n 5)	1 (20)	4 (80)

5.2 Determinar les variables clínic/patològiques que s'associen amb major probabilitat d'obtenir una RCp

Amb la intenció d'identificar les variables que s'associen amb una major probabilitat d'assolir una RCp, s'ha fet una anàlisi univariant (taula 13) amb les variables que podrien estar-hi implicades segons evidència prèvia. S'observa com les categories que més s'associen a l'obtenció d'una RCp són: grau histològic 3, RH(-), HER2(+), els immunofenotips TN i HER2(+) i Ki67 $\geq 30\%$.

Taula 13. Anàlisi univariant de les variables que influeixen en obtenir una RCp

	N	RC	No RC	P-valor
Global	186	33 (17.7)	153 (82.3)	-
Edat (anys)				
≤ 45	57	11 (19.3)	46 (80.7)	0.68
> 45	129	22 (17.1)	107 (82.9)	
Mida tumoral inicial (mm)				
≤ 50	108	21 (19.4)	87 (80.6)	0.53
> 50	62	9 (14.5)	53 (85.5)	
Grau histològic				
1 o 2	79	6 (7.6)	73 (92.4)	<0.001
3	55	21 (38.2)	34 (61.8)	
Estat RH				
Positiu	57	8 (6.5)	115 (93.5)	<0.001
Negatiu	123	25 (43.9)	32 (56.1)	
Estat HER2				
Positiu	43	19 (44.2)	24 (55.8)	<0.001
Negatiu	143	14 (9.8)	129 (90.2)	

Resultats

Immunofenotip				
Luminal A	39	0 (0)	39 (100)	
Luminal B –HER2(-)	62	2 (3.2)	60 (96.8)	<0.001
Luminal B –HER2(+)	22	5 (22.7)	17 (77.3)	
TN	37	11 (29.7)	26 (70.3)	
HER2(+)	21	14 (66.7)	7 (33.3)	
Estadi				
1 o 2	124	23 (18.5)	101 (81.5)	0.84
3	62	10 (16.1)	52 (83.9)	
Ki67				
<30%	50	3 (4.2)	69 (95.8)	<0.001
≥30%	120	28 (31.8)	60 (68.2)	
Tractament neoadjuvant				
Antraciclines	6	0 (0)	6 (100)	0.28
Taxans	18	5 (27.8)	13 (72.2)	
A+T	162	28 (17.3)	134 (82.7)	
RM				
Patró nodular	100	18 (18)	82 (82)	0.3
Multicèntric	12	0 (0)	12 (100)	
Multifocal	38	9 (23.7)	29 (76.3)	
Patró segmentari	23	3 (13)	20 (87)	
ypTis				
Si CDIS	9	8 (88.9)	1 (11.1)	<0.001
No CDIS	151	0 (0)	151 (100)	

A partir de les variables que han sortit estadísticament significatives en l'anàlisi univariant, es construeix un model multivariant (taula 14) per estudiar quines d'elles s'associen de manera independent a l'obtenció de la RCp.

Resultats

Taula 14. Anàlisi multivariant de les variables que influeixen en obtenir una RCp

Variable (Comparació)	OR	IC 95%	p-valor
Grau histològic 3 [vs Grau histològic 1-2]	1.84	[0.48 – 7.19]	0.37
RH(+) [vs RH(-)]	0.15	[0.04 – 0.51]	0.003
HER2(+) [vs. HER2 (-)]	6.1	[2.04 – 20.17]	0.001
Ki67 > 30% [vs. Ki67 ≤30%]	2.86	[0.67 – 15.26]	0.17

En l'anàlisi multivariant (taula 14) s'observa com l'estat de RH i de HER2 són les dues variables que més s'associen a l'obtenció o no de RCp, després d'ajustar pel grau histològic i pel Ki67.

La OR de tenir RCp és un 85% inferior en les pacients amb RH(+) que en les que el tenen negatiu, ajustant per la resta de variables, és a dir RH(-) està associat de manera independent a una major probabilitat de tenir RCp.

La OR de tenir RCp és 6.1 vegades més gran en les pacients amb tumors HER2(+) respecte les que tenen tumors HER2(-), ajustant per la resta de variables.

El fet que la taxa de RCp sigui baixa ens limita a l'hora de detectar altres possibles factors predictors de resposta independents.

5.3 Associació i anàlisi entre resposta radiològica i resposta patològica

5.3.1 Valoració de la mida tumoral

La mida tumoral varia en funció de l'eina de valoració utilitzada (taula 15).

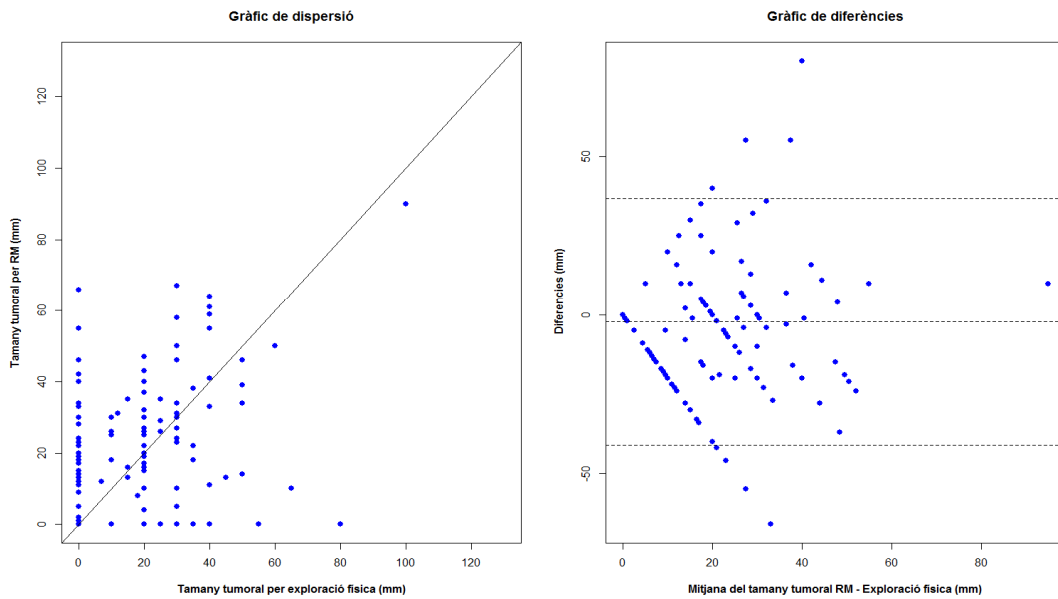
Taula 15. Mida tumoral (mitja, mm +/- ds)

	Exploració física	Mamografia	Ecografia	RM	Patologia
Pre-QNA	50.4 (+/- 20.77)	30.4 (+/- 16.37)	28.2 (+/- 12.42)	48.5 (+/- 20.83)	NA
Post-QNA	15 (+/- 18.53)	NA	NA	18.5 (+/- 21.78)	12.6 (+/- 16.53)

A continuació s'estudia l'ajust entre els diferents mètodes a partir de l'anàlisi gràfic (gràfiques 1-3). Assumim com a millor concordança entre mesures quan la discrepància entre mides és inferior a 10 mm (71).

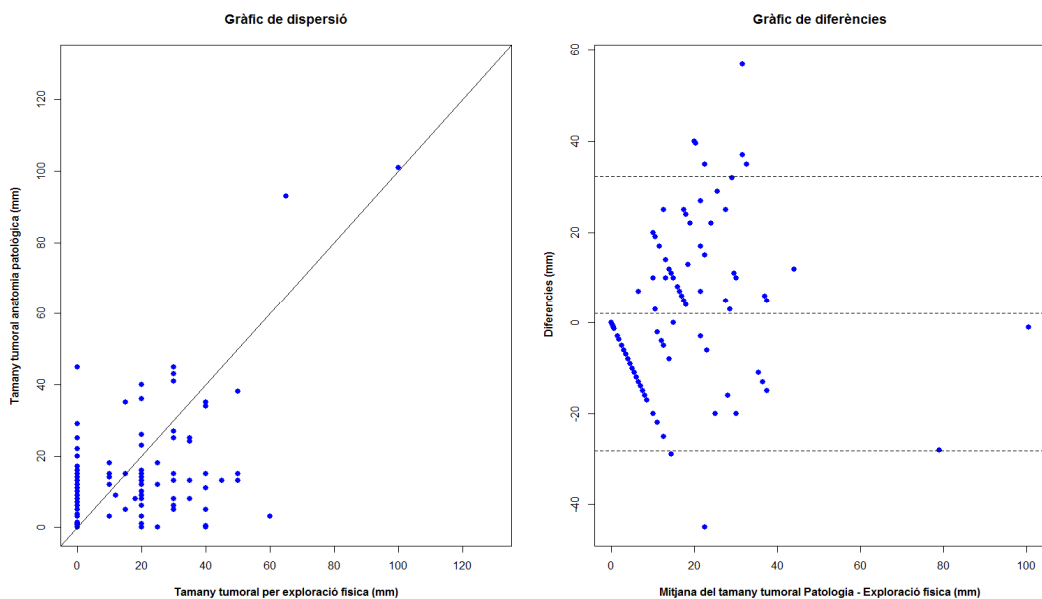
Resultats

Gràfica 1. Exploració física – RM:



L'anàlisi s'ha realitzat amb 159 casos els quals havien sigut mesurats amb la mateixa tècnica. La discrepança mitjana entre aquestes dues mesures (exploració física i radiologia) és de 13.2 mm, i en 76 casos (47.8%) aquesta era inferior a 10mm.

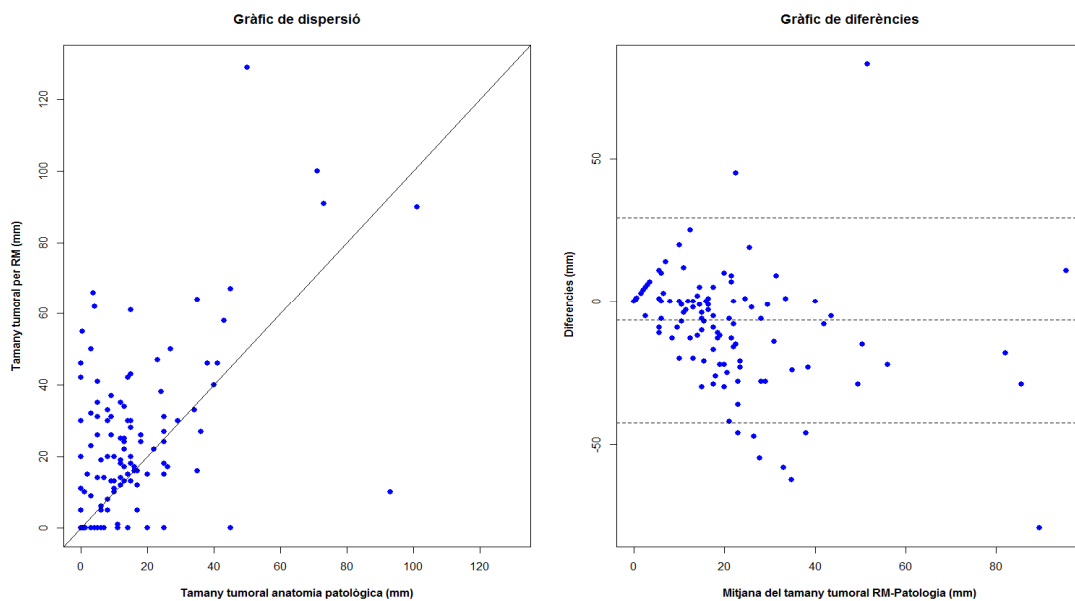
Gràfica 2. Exploració física – Patologia:



Resultats

L'anàlisi s'ha realitzat amb 133 casos els quals havien sigut mesurats amb la mateixa tècnica. La discrepància mitjana entre aquestes dues mesures (exploració física i patologia) és de 10.7 mm, i en 71 casos (53.4%) aquesta era inferior a 10 mm.

Gràfica 3. **RM – Patologia:**



L'anàlisi s'ha realitzat amb 146 casos els quals havien sigut mesurats amb la mateixa tècnica. La discrepància mitjana entre aquestes dues mesures (radiologia i patologia) és de 11.6 mm, i en 89 casos (61%) aquesta era inferior a 10 mm.

A la taula 16 s'analitzen els factors clínic-patològics que influeixen en la precisió de la RM per a detectar tumor residual, en funció de la discrepància de mida mesurat per RM i per anatomia patològica.

Resultats

Taula 16. Factors que afecten la precisió de la RM en detectar tumor residual, en funció de la discrepança de mida (anàlisi univariant)

	N	Discrepança (mitjana \pm DS)	P-valor
Global	146	11.6 \pm 15.8	
Edat (anys)			
\leq 45	44	11.3 \pm 13.7	0.85
$>$ 45	102	11.7 \pm 16.4	
Mida tumoral inicial (mm)			
\leq 50	91	8.6 \pm 10.3	0.04
$>$ 50	45	18 \pm 21.9	
Grau histològic			
1 o 2	59	11.1 \pm 12.8	0.16
3	48	10.2 \pm 14	
Estatus receptor hormonal			
Positiu	89	13.4 \pm 16.4	0.001
Negatiu	53	8.7 \pm 14.3	
Estatus HER2			
Positiu	110	6.3 \pm 13	<0.001
Negatiu	36	13.4 \pm 16	
Immunofenotip			
Luminal A	31	15.4 \pm 19.2	<0.001
Luminal B –HER2(-)	42	13.2 \pm 14.6	
Luminal B –HER2(+)	17	9.7 \pm 14.8	
Triple Negatiu	19	3.2 \pm 10.5	
HER2(+)	34	11.8 \pm 15.3	
Estadi			
1 o 2	97	10.2 \pm 15	0.17
3	49	14.3 \pm 16.4	

Resultats

Ki67			
< 30%	50	12.8 ± 14.6	0.01
≥ 30%	74	10.1 ± 15.3	
Tractament neoadjuvant			
Antraciclins	6	26.3 ± 29.1	0.16
Taxans	14	14.4 ± 18.6	
A+T	126	10.6 ± 14.1	
RM			
Patró nodular	81	8.5 ± 10.2	0.11
Multicèntric	10	14.1 ± 17	
Multifocal	32	12.3 ± 16.5	
Patró segmentari	14	26.9 ± 27.6	
ypTis			
Si CDIS	8	16.1 ± 20.1	0.58
No CDIS	112	13.8 ± 16	

Al fer l'anàlisi univariant les variables que s'associen a menys discrepància entre la mida per RM i la mida per patologia són: RH(-), HER2(+), mida tumoral inicial < 5cm, ki 67 ≥ 30% i immunofenotip TN, seguits dels Luminal B-HER2(+) i dels HER2 (+).

Resultats

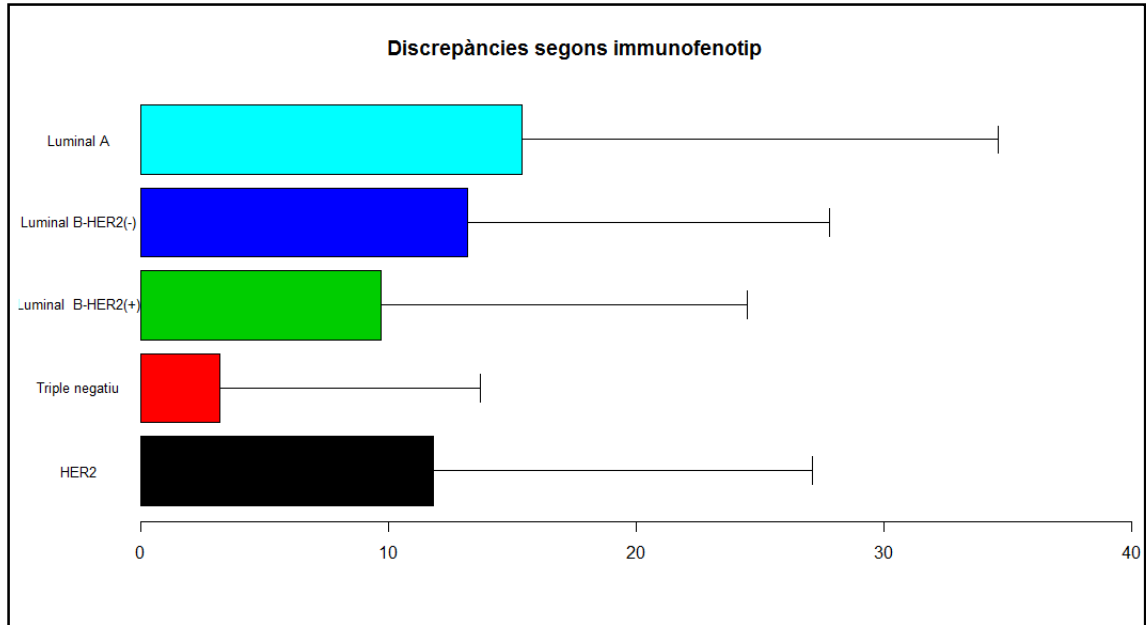
Taula 17. Factors que afecten la precisió de la RM en detectar tumor residual, en funció de la discrepança entre mides (anàlisi univariant)

Variable	Coefficient de regressió (B)	Desviació estàndard	p-valor
Mida tumoral inicial (mm)	8.18	2.9	<0.01
Estat RH	3.23	3.1	0.3
Estat HER2	-5.96	3	0.05
Ki67	1.31	3.1	0.67

A l'anàlisi multivariant (taula 17) es suggereix que els factors que més influeixen en la discrepança entre mida mesurada per RM i per patologia són la mida tumoral inicial i l'estat d'HER2. Les pacients amb tumors > 5 cm tenen de mitjana una discrepança de 8.18 mm més que les que tenen tumors ≤ 5 cm. Pel que fa a l'estat d'HER2, podem dir que les pacients amb tumors HER2(-) tenen de mitjana una discrepança de 5.96 mm més que els HER2(+).

A la següent gràfica (gràfica 4), s'observa de manera més visual la discrepança mitjana entre mida mesurada per RM i mida mesurada per patologia en els diferents immunofenotips. Les barres de colors corresponen a la mitjana de la discrepança entre mides i la línia negra que hi ha a continuació ens indica la desviació estàndard. Totes les mesures es presenten en mm.

Gràfica 4.



5.3.2 S, E, VPP, VPN i precisió de la RM per a detectar RCp

En el següent punt el que es vol analitzar és si la RM prediu de manera correcte la RCp, és a dir l'absència de tumor després de QNA.

A la taula 18 es mostra la capacitat de la RM per a predir RCp total (mama + ganglis), reportant valors de S, E, VPP, VPN i precisió, de manera global i en funció dels diferents immunofenotips. A les taules 19 i 20 es fa l'anàlisi, de manera independent, a mama i a aixella

Resultats

Taula 18.S, E, VPP, VPN i precisió de la RM per a predir RCp

	Total n 186	HER2 + n 21	Luminal A n 39	LuminalB- HER2+ n 22	LuminalB -HER2- n 62	TN n 37
S (%)	75.8 (25/33)	71.4 (10/14)	0 (0/0)	60 (3/5)	100 (2/2)	90.9 (10/11)
E (%)	79.7 (122/153)	57.1 (4/7)	79.5 (31/39)	82.4 (14/17)	85 (51/60)	76.9 (20/26)
VPP (%)	44.6 (25/56)	76.9 (10/13)	0 (0/8)	50 (3/6)	18.2 (2/11)	62.5 (10/16)
VPN (%)	93.9 (122/130)	50 (4/8)	100 (31/31)	87.5 (14/16)	100 (51/51)	95.2 (20/21)
Precisió equilibrada (%)	77.75	64.29	NA	71.18	92.5	83.92
Precisió (%)	79.03	66.67	79.49	77.27	85.48	81.08

Taula 19. S, E, VPP, VPN i precisió de la RM per a predir RCp a mama

	Total n 186	HER2 + n 21	Luminal A n 39	LuminalB- HER2+ n 22	LuminalB -HER2- n 62	TN n 37
S (%)	80 (28/35)	78.6 (11/14)	0 (0/0)	80 (4/5)	100 (2/2)	84.6 (11/13)
E (%)	77.5 (117/151)	28.6 (2/7)	79.5 (31/39)	82.4 (14/17)	83.3 (50/60)	75 (18/24)
VPP (%)	45.2 (28/62)	68.8 (11/16)	0 (0/8)	57.1 (4/7)	16.7 (2/12)	64.7 (11/17)
VPN (%)	94.4 (117/124)	40 (2/5)	100 (31/31)	93.3 (14/15)	100 (50/50)	90 (18/20)
Precisió equilibrada (%)	78.74	53.57	NA	81.18	91.67	79.81
Precisió (%)	77.96	61.9	79.49	81.82	83.87	78.38

Resultats

Taula 20.S, E, VPP, VPN i precisió de la RM per a predir RCp a aixella

	Total n 151	HER2 + n 16	Luminal A n 35	LuminalB- HER2+ n 17	LuminalB -HER2- n 53	TN n 25
S (%)	82.4 (61/74)	80 (12/15)	75 (12/16)	81.8 (9/11)	93.3 (14/15)	76.9 (10/13)
E (%)	24.7 (19/77)	0 (0/1)	10.5 (2/19)	16.7 (1/6)	26.3 (10/38)	50 (6/12)
VPP (%)	51.3 (61/119)	92.3 (12/13)	41.4 (12/29)	64.3 (9/14)	33.3 (14/42)	62.5 (10/16)
VPN (%)	59.4 (19/32)	0 (0/3)	33.3 (2/6)	33.3 (1/3)	90.9 (10/11)	66.7 (6/9)
Precisió equilibrada (%)	53.55	40	42.76	49.24	59.82	63.46
Precisió (%)	52.98	75	40	58.82	45.28	64

La precisió equilibrada global de la RM per a detectar RCp és d'un 77.5%, amb una S del 75.8%, una E del 79.7%, un VPP del 44.6% i un VPN del 93.9%.

La precisió equilibrada global de la RM per a detectar RCp a mama és d'un 78.74%, amb uns valors alts de S, E i VPN, per sobre del 75%, però un VPP baix, del 45.2%.

Al fer l'anàlisi únicament a ganglis axil·lars, trobem una precisió equilibrada global del 53.55% amb una S alta, del 82.4%, però uns valors baixos d'E, VPP i VPN, tots per sota de 60%.

De manera global la RM no prediu de manera acurada la RCp, ja que el VPP és baix.

En els tumors tipus Luminal A la S i el VPP són de 0, ja que no es dona cap RCp, per contra, l'E i el VPN són alts. Al fer l'anàlisi a mama, trobem valors

Resultats

molt semblants als de l'anàlisi total. A l'analitzar únicament l'aixella, trobem una S relativament alta, del 75%, mentre que la resta dels valors es troben per sota de 45%.

La S més alta l'hem obtingut en els tumors tipus Luminal B-HER2(-), que és del 100%, però en aquest subgrup únicament hi ha 2 RCp i en els 2 casos la RM ho detecta correctament, per això la precisió equilibrada també surt alta (85%) ja que depèn de S i E. Si ens fixem en el VPP veurem que és molt baix, ja que la RM detecta 11 RC quan realment només n'hi ha 2. El VPN és del 100%. Els resultats a mama i a aixella són similars al total (S i VPN alts, VPP baix) excepte per l'E, que a l'aixella és alta.

En els tumors Luminal B-HER2(+) hem trobat E i VPN alts, mentre que S i VPP són baixos. La precisió equilibrada global és de 71.18%. Al analitzar independentment mama i aixella, a mama veiem S,E i VPN alts i a aixella únicament S alta.

Quan el tumor és HER2(+) la S i el VPP són relativament alts, però l'E i el VPN són de 57.1% i 50%, respectivament, amb una precisió equilibrada del 64.29%. A mama, els valors de S, E, VPP i VPN són una mica inferiors respecte al total. A aixella la S i el VPP són alts, mentre que l'E i el VPN són baixos (en la majoria de casos hi ha RCp a l'aixella).

En el subtipus TN, S, E i VPN són alts, per sobre del 75%, mentre que el VPP és de 62.5%. La precisió equilibrada és del 83.92%. Els valors de la precisió de la RM per a valorar resposta a mama són similars que al total. A l'aixella la S és del 76.9%, però l'E és baixa i els VPP i VPN es troben al voltant el 60%. En el subtipus TN és en el que trobem major precisió equilibrada a aixella, del 63.46%.

Resultats

Podem dir que la RM és més precisa a la mama que a l'aixella per a detectar RCp després de QNA, de manera global i en funció dels diferents immunofenotips.

5.4 Determinar les variables que influeixen en la capacitat de la RM per a detectar RCp

A l'anàlisi anterior s'ha observat que existeix un problema amb els FP, és a dir pacients que per RM es considera que han fet RC, però que en realitat no han assolit RCp. Per contra, quan la RM informa com a no RC, la probabilitat de que tampoc es doni una RCp és alta. En el següent anàlisi (taules 21 i 22) s'analitza únicament la concordança entre RC radiològica per RM i la RCp..

Taula 21. Concordança entre RCr per RM i RCp

RM n=56		Anatomia patològica	
		RC	No RC
	RC	25	31
	No RC	8	122

Resultats

Taula 22. Anàlisi univariant de les variables que influeixen en la capacitat de la RM per a detectar RCp

	N	RCp	No RCp	P-valor
Global	56	25 (44.6)	31 (55.4)	-
Edat (anys)				
≤ 45	14	6 (42.9)	8 (57.1)	1
> 45	42	19 (45.2)	23 (54.8)	
Mida tumoral inicial (mm)				
≤ 50	31	17 (54.8)	14 (45.2)	0.23
> 50	18	6 (33.3)	12 (66.7)	
Grau histològic				
1 o 2	18	5 (27.8)	13 (72.2)	<0.01
3	17	14 (82.4)	3 (17.6)	
Estatus receptor hormonal				
Positiu	26	5 (19.2)	21 (80.8)	<0.001
Negatiu	29	20 (69)	9 (31)	
Estatus HER2				
Positiu	19	13 (68.4)	6 (31.6)	0.02
Negatiu	37	12 (32.4)	25 (67.6)	
Immunofenotip				
Luminal A	8	0 (0)	8 (100)	<0.001
Luminal B –HER2(-)	11	2 (18.2)	9 (81.8)	
Luminal B –HER2(+)	6	3 (50)	3 (50)	
TN	16	10 (76.9)	3 (23.1)	
HER2(+)	13	10 (62.5)	6 (37.5)	
Estadi				
1 o 2	39	18 (46.2)	21 (53.8)	0.78
3	17	7 (41.2)	10 (58.8)	

Resultats

Ki67				
≤ 30%	18	1 (5.6)	17 (94.4)	<0.001
≥ 30%	30	23 (76.7)	7 (23.3)	
Tractament neoadjuvant				
Antraciclins	1	0 (0)	1 (100)	0.03
Taxans	4	4 (100)	0 (0)	
A+T	51	21 (41.2)	30 (58.8)	
Invasió vascular				
Si	1	1 (100)	0 (0)	0.47
No	52	24 (46.2)	28 (53.8)	
RM				
Patrò nodular	29	15 (51.7)	14 (48.3)	0.14
Multicèntric	3	0 (0)	3 (100)	
Multifocal	12	7 (58.3)	5 (41.7)	
Patrò segmentari	6	1 (16.7)	5 (83.3)	
ypTis				
Si CDIS	4	4 (100)	0 (0)	<0.001
No CDIS	31	0 (0)	31 (100)	

L'anàlisi univariant (taula 22) ens mostra l'existència de certs subgrups en els quals l'obtenció de RC per RM està més associada a RCp. Els subgrups on podem tenir una major confiança que la RC per RM sigui realment una RCp i no un FP són: grau histològic 3, RH(-), HER2(+), immunofenotip TN o HER2(+), Ki67 ≥ 30%, tractament neoadjuvant amb taxans i presència de CDIS a la peça quirúrgica.

Resultats

Taula 23. Anàlisi multivariant de les variables que influeixen en la capacitat de la RM per a detectar RCp

Variable (Comparació)	OR	IC 95%	p-valor
Grau histològic 3 [vs. Grau histològic 1-2]	2.02	[0.18– 19.39]	0.54
RH(+) [vs.RH(-)]	0.27	[0.04 – 1.94]	0.18
HER2(+) [vs. HER2(-)]	1.67	[0.23 – 15.23]	0.62
Ki67 \geq 30% [vs. Ki67 $<$ 30%]	15.99	[1.25 – 471.35]	0.05

En l'anàlisi multivariant es perd la significació estadística obtinguda en l'anàlisi univariant, en part per treballar amb un subgrup petit de la nostra població (n=56). Entre tots els factors el que sembla estar més associat, de manera independent, a que la RCr es correspongui amb RCp és el Ki67 \geq 30%.

5.5 Associació entre RCc (exploració física) i RCp

A la següent taula (24) es reporten les dades de fiabilitat de l'exploració física per a predir RCp, de manera global i en funció dels diferents immunofenotips.

Taula 24. S, E, VPP, VPN i precisió de l'exploració física per a predir RCp

	Total n 186	HER2+ n 21	Luminal A n 39	LuminalB -HER2+ n 22	LuminalB -HER2- n 62	TN n 37
S (%)	81.8 (27/33)	85.7 (12/14)	0 (0/0)	40 (2/5)	100 (2/2)	90.9 (10/11)
E (%)	66 (101/153)	42.9 (3/7)	69.2 (27/39)	64.7 (11/17)	68.3 (41/60)	65.4 (17/26)
VPP (%)	34.2 (27/79)	75 12/16	0 (0/12)	25 (2/8)	9.5 (2/21)	52.6 (10/19)
VPN (%)	94.4 (101/107)	60 (3/5)	100 (27/27)	78.6 (11/14)	100 (41/41)	94.4 (17/18)
Precisió equilibrada (%)	73.92	64.29	NA	52.35	84.17	78.15
Precisió (%)	68.82	71.43	69.23	59.09	69.35	72.97

Hem objectivat una alta S (81.8%) i un alt VPN (94.4%) de l'exploració física, com a mètode per valorar RCp després de QNA. El valor de S major el trobem en els tumors Luminal B-HER2(-) però és poc fiable donat que només hi ha 2 RCp. En els tumors TN i en els HER2(+) la S reportada és alta. En general, els valors objectivats d'E i VPP són baixos. Els valors de VPN són alts, concretament en els IF on la RCp és més baixa.

5.6 Anàlisi de SLR en funció de la resposta patològica i dels diferents immunofenotips

Amb una mitjana de seguiment de 5 anys hem objectivat una taxa de recaigudes del 18.2% (33 recaigudes).

A la taula 25 es pot veure la distribució entre recaigudes locoregionals i a distància i la distribució en quant a immunofenotips. Hi ha 9 pacients amb recaiguda locoregional i a distància. La majoria de recaigudes es donen a les pacients amb tumors TN.

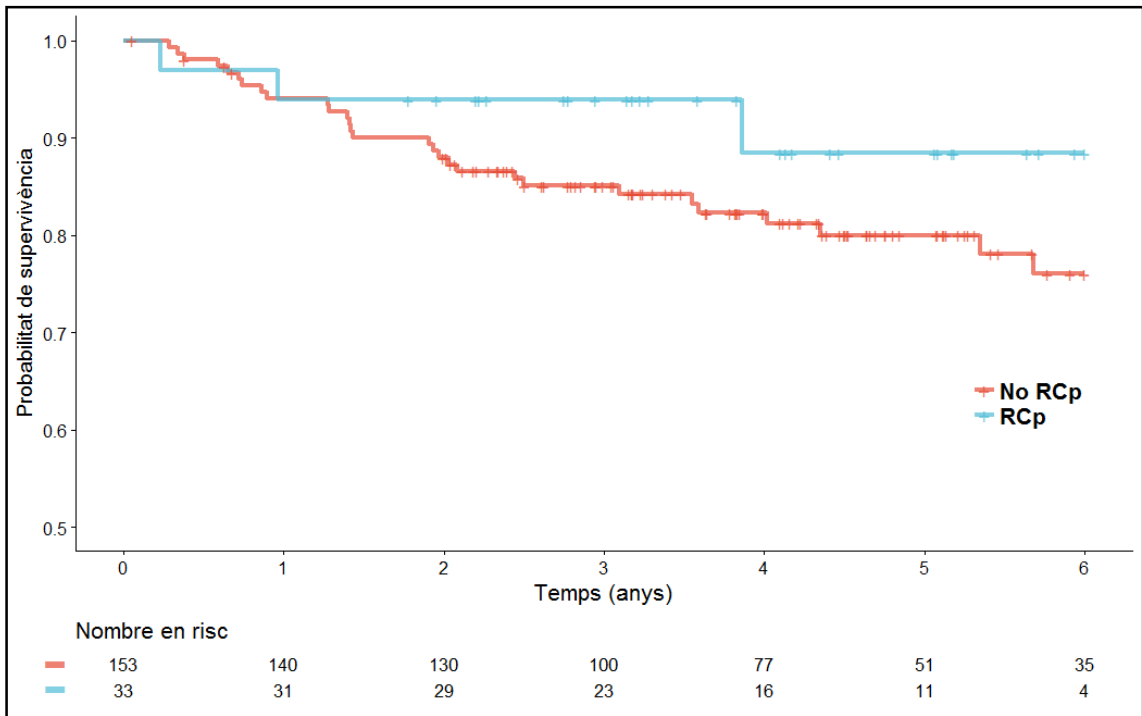
Taula 25. Recaigudes segons localització i immunofenotip

Immunofenotip (n 186)	Recaigudes	Recaigudes locoregional	Recaigudes a distància
Luminal A (n 39)	7 (17.9)	3 (7.7)	5 (12.8)
LuminalB-HER2(-) (n 62)	4 (6.5)	2 (3.2)	3 (4.8)
Luminal B-HER2(+) (n 22)	2 (9.1)	0 (0)	2 (9.1)
HER2(+) (n 21)	3 (14.3)	3 (14.3)	1 (4.8)
TN (n 37)	16 (43.2)	8 (21.6)	14 (37.8)
Desconegut (n 5)	1 (20)	0 (0)	1 (20)
Total (n 186)	33 (17.7)	16 (8.6)	26 (14)

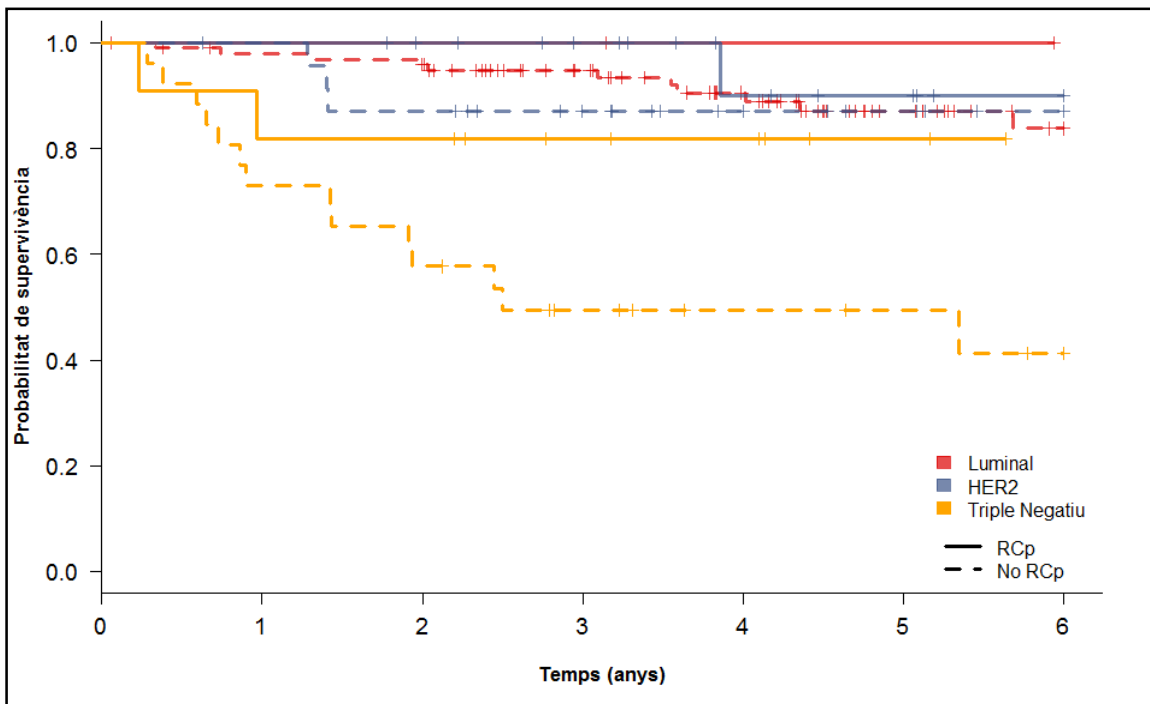
A les següents gràfiques (5 i 6) es reporta la SLR en funció de la resposta patològica i en funció dels diferents immunofenotips.

Resultats

Gràfica 5. SLR en funció de RCp versus no RCp



Gràfica 6. SLR en funció de resposta patològica i d'immunofenotips



Resultats

Taula 26. Relació entre SLR i RCp, global i en funció d'immunofenotips

Variable (Comparació)	HR	IC 95%	p-valor
RC(vs. No RCp)	0.47	[0.14– 1.55]	0.22
- Luminal	NA	[NA – NA]	NA
- HER2	0.32	[0.04 – 2.96]	0.32
- Triple negatiu	0.31	[0.07 – 1.39]	0.13

Observem major SLR en les pacients que assolixen RCp, tot i que la comparació no és estadísticament significativa al tenir poques recaigudes (n=33).

Al fer l'anàlisi per immunofenotips les pacients amb més SLR són aquelles amb tumors luminals (independentment de la resposta, quasi no es donen RCp en aquest subgrup) i aquelles amb tumors HER2(+), sobretot si tenen RCp.

Les pacients amb pitjor SLR són les que tenen tumors TN, sobretot aquelles que no assolixen una RCp, les que assolixen RCp tenen una SLR lleugerament inferior a la dels altres subgrups.

A la taula 26 es confirma la tendència a que les RCp tinguin una major SLR; respecte als immunofenotips, en els TN és on s'observa amb més amb claredat aquesta tendència (més SLR si RCp). En els altres subgrups [HER2(+), luminal] la falta de recaigudes en les RCp ens impedeixen arribar a estimacions robustes.

6. DISCUSSIÓ

6.1 Anàlisi descriptiva de la població de l'estudi

Hem analitzat una cohort de dones afectes de càncer de mama en estadis inicials, tractades amb QNA entre el 2006 i el 2013. Hem inclòs 186 dones, la mediana d'edat és de 53.9 anys, el 70% de les pacients tenien, al diagnòstic, estadis IIB o III, aproximadament el 50% tenien tumors grau 2-3, el 31.2% eren RH(-) i el 23.1% HER2(+).

L'immunofenotip que més freqüentment presentaven aquests tumors era el Luminal B-HER2(-), en un 33.3% dels casos, seguit pel 21% de tumors tipus Luminal A. En els últims anys hem anat adquirint coneixement respecte al paper dels immunofenotips com a factors predictors de resposta. Probablement, en una sèrie de pacients més actual, predominarien els tumors HER2(+) i els TN, ja que són tumors més quimiosensibles que els tumors tipus Luminal (12)(93).

Pel que fa al tractament neoadjuvant, la majoria de pacients van rebre els tractaments considerats com a estàndard en aquell moment (26). El 87.1% de les pacients van rebre antraciclins i taxans. De les 43 pacients amb tumors HER2(+), 88.4% van rebre tractament antiHER2 neoadjuvant, la majoria amb trastuzumab.

Hem analitzat les respostes patològiques segons el sistema de Miller i Payne, ja que un dels principals problemes en els estudis publicats inicialment sobre precisió de RM en valoració de resposta a QNA, és que no s'utilitzaven definicions estandaritzades de resposta radiològica ni de resposta patològica, de manera que era difícil extreure conclusions al intentar analitzar de manera conjunta els diferents estudis. El sistema de Miller i Payne és una gradació que es basa principalment en la reducció de la cel·lularitat tumoral en resposta a la

Discussió

quimioteràpia. En l'estudi de validació publicat per Ogston i col al 2003 (86) el sistema de Miller i Payne va demostrar ser factor pronòstic i predictiu de SLP i de SG. Posteriorment han sorgit altres classificacions per a valorar la resposta patològica, destacant el RCB (*Residual Cancer Burden*) que es calcula com un índex continu combinant mesures patològiques del tumor (mida, cel·lularitat) i dels ganglis (nombre i mida); va de 0 a III i ha demostrat ser factor pronòstic independent (94).

Un dels principals temes de discussió a l'hora de valorar la resposta patològica és si es considera RCp quan a la peça quirúrgica trobem CDIS. El sistema de Miller i Payne considera RCp quan no hi ha tumor infiltrant residual. En principi, la presència de CDIS no tindria impacte a nivell del pronòstic d'aquestes pacients (95) però sí que augmentaria el risc de recaiguda local després d'una cirurgia conservadora de la mama. Per contra, algunes publicacions recents (14)(96) suggereixen que la presència de CDIS després de QNA empitjora el pronòstic d'aquestes pacients quan hi ha una desaparició total del tumor infiltrant. Nosaltres, tot i que no tenim en compte la presència de CDIS per a valorar la RP, sí que hem recollit la seva presència o no, per a valorar si aquest pot influir en la fiabilitat de la RM.

Hem obtingut una taxa de RCp en els tumors HER2(+) d'un 44.2%, que augmenta fins a un 66.7% quan el tumor és HER2(+) i RH(-). Els nostres resultats són comparables als dels estudis fase III publicats amb QNA basada en antraciclins i taxans junt amb trastuzumab, com a l'estudi NOAH (34) on es va objectivar una taxa de RCp del 38% o a l'estudi Z1041 (38), on va ser del 56.6% (en aquest cas RCp només a mama). Avui en dia, aquestes pacients es tractarien amb doble bloqueig anti-HER2, basant-nos en els resultats de l'estudi

Discussió

Neosphere, on s'ha reportat una taxa de RCp del 45.8% amb taxans, trastuzumab i pertuzumab (42).

Pel que fa al càncer de mama TN, a la nostre sèrie la taxa de RCp és d'un 29.7%, molt similar a la reportada en els estudis de neoadjuvència amb antraciclins i taxans, però molt inferior a la reportada al afegir carboplatí, on s'han observat RCp de fins al 60% (28)(30).

Hem obtingut una taxa de RCp del 2% en els tumors tipus Luminal-HER2(-), comparable a altres sèries, com per exemple la reportada per Alba i col (27), d'un 1.4%, en una anàlisi de 4 estudis de neoadjuvència del grup GEICAM. En els tumors Luminal A, és a dir tumors RH(+) amb índex de proliferació baix, el tractament hormonal neoadjuvant ha demostrat respostes clíniques significatives, de fins al 58% (97), tot i que amb baixes taxes de RCp. En aquest subtipus tumoral el tractament neoadjuvant s'utilitza principalment per a intentar convertir mastectomies en cirurgies conservadores, ja que obtenir una RCp no s'ha correlacionat amb millor pronòstic (98).

A l'estudi B-18 (99) un 68% de les pacients amb tractament sistèmic preoperatori van ser sotmeses a un tractament conservador de la mama. En els últims anys la tendència ha sigut intentar fer cirurgies el més conservadores possible, gràcies a les noves tècniques quirúrgiques i als abordatges multidisciplinars (100). A l'estudi alemany GEPARDUO (101) el 74.1% de les 607 pacients analitzades es van sotmetre a un tractament quirúrgic conservador, però el 21.1% van requerir reintervenció, demostrant la gran importància que té una predicció acurada del tumor residual post-QNA. Un 74.3% de les nostres pacients han estat tractades amb una cirurgia conservadora de la mama. La taxa

Discussió

de reintervencions per marges afectats ha estat baixa, d'un 4.8%. Hem analitzat aquestes 9 pacients i no hem trobat un patró de característiques comú.

A nivell nacional, sota el nostre coneixement, aquest és l'estudi amb més pacients que analitza la capacitat de la RM per a predir RCp després de la QNA, ja que hem analitzat 186 pacients en comparació amb les 91 analitzades per Bouzon i col (71). A nivell de població asiàtica i nord-americana existeix més evidència científica publicada, tot i que cada estudi amb les seves limitacions. A diferència d'altres estudis, com per exemple l'estudi de la Dra. De los Santos i col (102), la nostra sèrie és una cohort de dones amb una valoració homogènia de les variables analitzades. L'estudi de De los Santos i col és un estudi retrospectiu on es van incloure més de 700 pacients de 8 centres americans. En aquest estudi no es van fer revisions centralitzades de la patologia, ni de les RM, no es van analitzar discrepàncies de mida tumoral entre la RM i la patologia, ni es van recollir dades de proliferació com el ki 67.

6.2 Determinar les variables clínic/patològiques que es correlacionen amb major probabilitat d'obtenir una RCp

Aconseguir una RCp després del tractament amb QNA és un dels seus principals objectius per la seva correlació amb un pronòstic més favorable. Els principals factors predictors de resposta són: estat de HER2 i estat de RH. Tal i com hem vist prèviament, l'immunofenotip determina clarament la taxa de RCp (103).

Hem volgut determinar els factors predictors de RCp en la nostra sèrie i veure si són comparables als de la literatura publicada al respecte. A l'anàlisi univariant els factors que més s'associen a major probabilitat de RCp són: grau histològic 3, RH(-), HER2(+), ki60 \geq 30% i presència de CDIS a la peça quirúrgica. Al fer l'anàlisi multivariant els factors que persisteixen com a factors predictors independents són estat de RH i de HER2. Recordem que a l'anàlisi multivariant no es pot incloure la variable "immunofenotip" perquè depèn d'altres variables incloses.

Només tenim 9 casos on s'ha trobat CDIS a la peça quirúrgica, però en 8 d'aquests s'ha associat RCp. La proporció de RCp associades a la presència de CDIS és molt alta (88.9%), però el número de pacients amb CDIS és molt baix, per tant no es poden extreure conclusions. Inicialment es va detectar CDIS a la biòpsia de 34 pacients. Clàssicament s'ha assumit que el component intraductal no es veia afectat per la quimioteràpia, tot i que alguns autors han reportat el contrari, sobretot en els tumors HER2(+) on von Minckwitz i col van objectivar respostes al tractament sistèmic del CDIS en pacients tractades amb quimioteràpia i trastuzumab (104). En un altre estudi més recent (105), s'han

Discussió

reportat respostes del CDIS a la QNA en tumors HER2(-), els autors destaquen que la desaparició del component intraductal pot no acompanyar-se de la desaparició de les microcalcificacions associades a la mamografia i que, per tant, s'hauria de reconsiderar el tipus de tractament quirúrgic en pacients clàssicament tractades amb mastectomia, ja que la persistència de les microcalcificacions pot no estar associada amb la persistència de carcinoma intraductal. En aquests casos la RM podria fer una valoració més acurada prequirúrgica i els autors suggereixen que es podria utilitzar també en el seguiment.

Hem objectivat que aquelles variables que es correlacionen amb una major probabilitat de RCp són aquelles que confereixen agressivitat tumoral, tal i com està descrit a la literatura prèvia; és ben coneguda l'associació entre elevada proliferació i quimiosensibilitat.

Pel que fa al ki 67, avui en dia encara no està ben establert quin és el punt de tall a partir de quant es considera alt o baix. En càncer de mama, la seva determinació mitjançant IHQ, s'utilitza com a marcador de proliferació cel·lular, tot i això el seu paper com a predictor pronòstic i de resposta no està totalment validat (106) per la limitada reproductibilitat dels seus resultats i per la varietat de punts de tall proposats, els més freqüents entre el 10 i el 25% (107). S'ha reportat una important intervariabilitat en la determinació de ki 67 entre els diferents laboratoris (108). El seu paper pronòstic i predictor de resposta està més ben establert en el context del tractament neoadjuvant hormonal (109) que amb QNA. El canvi en el % del ki 67 està acceptat com a un dels principals objectius en els estudis de neoadjuvència amb tractament hormonal (110). Hi ha estudis retrospectius (111)(112) que han associat ki 67 alt amb més probabilitat de RCp

Discussió

a la quimioteràpia, però també hi ha estudis que no confirmen aquesta associació. Recentment un estudi espanyol (27) ha conclòs que un ki 67 basal > 50% es podria considerar predictor independent de RCp a la QNA. En la nostra població el punt de tall que hem objectivat per a discriminar entre RCp i no RCp és 30%. Els tumors amb ki 67 \geq 30% tenen un 31.8% de RCp versus un 4.2% si el ki67 és < 30%. El ki 67 també l'utilitzem per a classificar els tumors Luminals en A i B i per tant, a la pràctica clínica diària, ens ajuda a l'hora de prendre decisions de tractament. Hem obtingut una RCp de 0% en els Luminals A i una RCp del 4.2% en els Luminals B, dada que apunta a que una major proliferació s'associa a major probabilitat d'obtenir RCp.

El grau histològic també s'ha correlacionat àmpliament amb la RCp; els tumors més indiferenciats tenen més probabilitat d'obtenir una RCp. Aquesta associació s'ha vist més freqüentment en els tumors HER2(+) i en els TN. En un estudi japonès amb 129 pacients (113) amb tumors HER2(+) tractades amb quimioteràpia i trastuzumab neoadjuvants, la RCp s'ha associat a grau histològic 3, RH(-), ki 67 alt i baixa expressió de p27. Un altre estudi recent amb pacients amb càncer de mama TN tractades amb QNA ha objectivat com a predictors de RCp el grau histològic i altres paràmetres morfològics, que actualment s'estan estudiant en aquest àmbit, com la infiltració tumoral limfocitària i el grau de necrosis (114). A les nostres pacients hem objectivat un 38.2% de RCp en els tumors amb grau histològic 3 versus un 7.2% en els tumors amb grau histològic 1 o 2.

Pel que fa a l'immunofenotip, la probabilitat més alta d'obtenir una RCp l'hem vist en els tumors HER2(+), del 66.7%; la majoria de les nostres pacients es van tractar amb QNA i trastuzumab i amb aquesta combinació s'han reportat

Discussió

taxes de RCp de fins al 73% (37). En segon lloc la taxa de RCp més alta l'hem objectivat en els tumors TN, del 29.7%; com ja hem comentat prèviament aquesta taxa de RCp concorda amb la reportada als estudis de neoadjuvència amb antraciclins i taxans.

Sabem que l'immunofenotip no és del tot comparable amb els subtipus intrínsecs moleculars i que diversos estudis han reportat diferents taxes de RCp basant-se en els diferents subtipus per expressió gènica (93) i no en el perfil de IHQ. On s'ha reportat una concordança més alta entre subtipus molecular i subtipus IHQ és en el càncer de mama TN, on fins el 86% es podrien incloure en el subtipus basal-like. Lehman i col han objectivat diferents taxes de RCp als mateixos esquemes de QNA entre els diferents subtipus moleculars càncer de mama TN (115): 41% en el subtipus BL1 (basal-like 1, alta expressió de gens implicats en cicle cel·lular i en resposta al dany a l'ADN), 18% el subtipus BL2 (basal-like 2, alta expressió de factors de creixement i de marcadors mioepitelials) i 29% el subtipus LAR (luminal androgen receptor, alta expressió d'aquest receptor). També s'han reportat diferents taxes de RCp entre els subtipus intrínsecs Luminal A i Luminal B (116), del 3% i 16% respectivament, i s'ha suggerit que la RCp podria tenir valor pronòstic únicament en els Luminal B (14). La concordança aproximada dels subtipus Luminal A i B entre IHQ i subtipus molecular és d'un 60%. La taxa de RCp amb tractament anti-HER2 és superior en el subtipus molecular HER2-enriched respecte al no HER2-enriched, tant amb quimioteràpia i trastuzumab (15), com amb doble bloqueig anti-HER2 (17). Dels tumors classificats per IHQ com a LuminalB-HER2(-), únicament el 18.7% es classificarien com a subtipus HER2-enriched. Dels tumors HER2(+), aproximadament el 50% es classificarien com a HER2-enriched. Nosaltres hem

Discussió

reportat una taxa de RCp en el subtipus LuminalB-HER2(+) d'un 22.7%, superior a la objectivada en els tumors Luminal, però molt allunyada del 66.7% objectivada en els tumors HER2(+), potser aquestes diferències es podrien explicar si poguéssim fer l'anàlisi dels subtipus moleculars segons perfils d'expressió gènica.

6.3 Associació i anàlisi entre resposta radiològica i resposta patològica

Inicialment la QNA únicament s'utilitzava en càncer de mama localment avançat amb la intenció de possibilitar o facilitar el tractament quirúrgic d'aquestes pacients. En els últims anys el seu ús s'ha anat ampliant a tumors en estadis més inicials (117), en els que sabem que pel seu immunofenotip, hi ha una alta probabilitat d'obtenir una RCp, que s'associa a millor pronòstic, sobretot en els tumors TN i HER2(+) (118).

D'una valoració de resposta acurada a la QNA en depèn la planificació del tractament quirúrgic. Existeix la teoria de que si podem predir la RCp a la valoració prequirúrgica, potser es podria identificar un subgrup de pacients que es podrien estalviar el tractament quirúrgic i tractar-se de manera local únicament amb radioteràpia. El concepte de tractar un subgrup de pacients amb RCc al tractament sistèmic neoadjuvant únicament amb radioteràpia ja ha estat explorat sense massa èxit, objectivant-se altes taxes de recaiguda local (119)(120) i les conclusions que se n'han tret és que probablement les pacients no estaven ben seleccionades, ja que la valoració de resposta no havia estat suficient acurada al fer-se mitjançant l'exploració física (121).

Les pacients de la nostra cohort tenen una mitjana de mida tumoral post-QNA mesurada per exploració física de 15 mm, mesurada amb RM de 18.5 mm i mesurada per patologia de 12.6 mm. Veient aquestes dades podem dir que sembla que la RM sobreestima la mida tumoral, mentre que l'exploració física la infraestima. Hem analitzat la discrepança entre mides mesurades amb les diferents eines i hem vist que la major discrepança es dona entre l'exploració física i la RM, on és de 13.2 mm. La discrepança entre la RM i la patologia és

Discussió

d'11.6 mm. La millor correlació de mida tumoral entre la patologia i una eina de valoració de resposta es dona amb la RM, ja que en un 61% de casos la discrepança mitjana entre mides és inferior a 10 mm (vs un 53.4% amb l'exploració física).

A l'anàlisi univariant les variables que més influeixen en la discrepança entre mides mesurades per RM i per patologia són: l'estat del RH, l'estat d'HER2, la mida tumoral inicial, el ki 67 i l'immunofenotip. En els tumors > 5 cm, RH(+), HER2(-) i amb ki67 < 30% aquesta discrepança és major.

Bouzon i col (71) van reportar una mitjana de mida tumoral determinada per RM de 14.4 mm i per patologia de 15.3 mm, per tan ells van objectivar que la RM tendia a infraestimar lleugerament la mida tumoral. La mitjana de discrepança entre mides que van objectivar era de 9.6 mm i aquesta discrepança era menor a 10 mm en el 64.04%. Les característiques basals de la seva població eren molt similar a la nostra, tot i que la seva tenia més tumors d'alt grau i una mitjana de mida tumoral basal per RM de 39.9 mm i la nostra era de 48.5 mm. En la seva població, la major discrepança entre mides es va observar en els tumors d'alt grau, en tumors inicials > 5 cm i en tumors RH(+). En una revisió publicada per Lobbes i col (79) es van revisar 35 estudis on es comparaven les mitjanes de mida tumoral mesurades per patologia i per RM i van reportar un bon coeficient de correlació entre aquestes dues mesures (0.698). En aquesta revisió es van reportar dades d'alguns estudis on la RM sobreestimava la mida tumoral i d'altres on la infraestimava, tot i que amb més freqüència s'ha objectivat que la RM tendeix a sobreestimar (122). Altres autors han reportant discrepances mitjanes entre mides desde 10 mm (78) fins a 13.9 mm (72). En la majoria d'estudis on s'ha analitzat la mitjana de discrepança entre mides tumorals

Discussió

mesurades per patologia i per RM s'ha reportat que l'estat de RH influeix en la mesura d'aquesta discrepança. Alguns autors reporten també l'estat d'HER2 com a variable implicada. Menys freqüentment s'han reportat com a variables implicades el tipus histològic, l'estadi al diagnòstic, la morfologia tumoral inicial o l'edat al diagnòstic. Nosaltres no hem analitzat com a possible variable implicada el tipus histològic, tot i que sabem que la RM infraestima la mida en els CLI, ja que només tenim un 7% de CLI i amb un número tan baix no es poden extreure conclusions. L'immunofenotip que més freqüentment s'ha associat amb menys discrepança ente mides en les diferents sèries publicades és el TN, com en la nostra cohort, on la mitjana de discrepança és de 3.2 mm, seguit dels 9.7 mm en els tumors LuminalB-HER2(+). La major discrepança de mides l'hem objectivat en els tumors Luminal A, de 15.4 mm, molt similar als 15.9 mm objectivats per Bouzon i col.

Molts autors reporten el valor de coeficient de correlació de Pearson per a analitzar la relació entre les mides tumorals mesurades per RM i per patologia. Nosaltres no hem calculat aquest valor, ja que aquest coeficient ens diu si les 2 variables a analitzar estan relacionades, però no ens diu si els valors de les diferents variables són similars. En el nostre cas, ja sabem que la resposta patològica i la resposta patològica estan relacionades, per tant no creiem que el coeficient de correlació de Pearson ens aportí informació.

Pel que fa a la precisió de la RM per a detectar RCp total després de la QNA hem objectivat una S del 75.8%, una E del 79.7%, un VPP del 44.6% i un VPN del 93.9%, amb una precisió equilibrada del 77.75%. A la revisió publicada per Lobbes i col, amb 2.359 pacients, es reporten S entre 60 i 97%, E entre 25 i 100%, VPP entre 71 i 100% i VPN entre 47 i 77%

Discussió

A la següent taula (taula 29) es mostren els valors de S, E, VPP i VPN de la RM per a detectar RCp a altres estudis

Taula 29. S,E,VPP i VPN de la RM per a detectar RCp en diversos estudis

Estudi	RCp (%)	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)
Moon i col, 2008(76)	14	94	38	NR	NR
Straver i col, 2010(66)	13	67	78	44	90
De los Santos i col, 2011(74)	32	50	92	80	74
Hayashi i col, 2013(82)	37	44	90	73	73
Ko i col, 2013(84)	24	65	96	84	89
Bouzon i col, 2016(71)	30	78.5	75	57.8	89

. Veiem que els valors són molt variables, però de manera general el que podem dir és que la RM és més precisa quan objectiva que no hi ha RCp, ja que trobem valors més alts d'E i de VPN, que de S i de VPP; resultats que concorden amb l'objectivat a la nostra sèrie. De fet, és ben conegut, que la RM té una alta S per a detectar tumor, però la E és més baixa, ja que no detecta tan bé l'absència de tumor (123). Cal destacar que aquests valors es deuen, en part, a

Discussió

que la taxa de RCp en el global de pacients és baixa, de manera que és més fàcil encertar quan no hi ha RCp que quan n'hi ha.

Al fer l'anàlisi en funció dels diferents immunofenotips hem objectivat els majors valors de S en els TN, del 90.9%, seguit dels HER2(+), del 71.4%. En els tumors tipus LuminalB-HER2(-), la S ha estat del 100% però aquest valor tan alt es deu a que només es donen 2 RCp i que la RM les detecta correctament les dues.

Pel que fa a l'E està per sobre del 75% en tots els immunofenotips, relacionat amb la baixa taxa de RCp en el global de la població analitzada, l'única excepció són els tumors HER2(+) on observem una baixa E (57.1%) i un baix VPN (50%). A l'estudi de De los Santos i col (74) van reportar un VPN del 60%, però una E del 86% en els tumors HER2(+), però no analitzaven per separat HER(+)/RH(+) de HER2(+)/RH(-). Hayashi i col (82) van reportar una E del 45.8% i un VPN del 38.1% en tumors HER2(+)/HER2(-), valors encara més baixos que els que hem objectivat nosaltres en aquest subtipus tumoral.

De manera global, hem obtingut una taxa baixa de VPP, sent els valors més alts del 77% en tumors HER2(+) i del 62% en els TN; això ens indica que quan la RM diu que no hi ha RCp la probabilitat de que això no sigui així és alta, sobretot en els subtipus amb RH(+).

En la nostra població el subtipus on s'observen millors paràmetres de precisió de la RM per a valorar RCp és el TN, seguit dels subtipus amb HER2(+). El subtipus on la RM és menys precisa és en els Luminal A. Aquests resultats són comparables als de De los Santos i col (74) i als de Hayashi i col (82). És important anotar que les importants diferències observades en la precisió, VPP i

Discussió

VPN entre els diferents subtipus, es deuen en part, a la diferent taxa de RCp entre els diferents immunofenotips.

Al fer l'anàlisi per separat a mama i a aixella, hem vist que la precisió de la RM per a detectar RCp a aixella és inferior que a mama amb una precisió equilibrada del 53.5% versus el 78.74% a mama. En la valoració de resposta a la mama la RM té un VPP baix, del 45.2%, però S, E i VPN es troben per sobre del 75%. A la nostra sèrie la detecció de RCp mitjançant RM és més fiable a mama que a aixella. Per a les pacients tractades amb QNA la determinació de l'estat ganglionar axil·lar és de gran importància tant a nivell pronòstic, com a nivell de planificació de tractament pel que fa al tipus de cirurgia i a la necessitat de radioteràpia posterior. Altres estudis han objectivat la dificultat per a valorar la resposta a nivell axil·lar mitjançant la RM, reportant valors moderats de S i E, quan inicialment hi havia afectació ganglionar axil·lar (124). En un estudi amb 272 pacients (70) es va analitzar la capacitat de la RM per a valorar la resposta a l'aixella en pacients amb afectació ganglionar axil·lar al diagnòstic i es va reportar S 58.6%, E 61%, VPP 42% i VPN 75%, mentre que els valors objectivats amb ecografia van ser S 58.1%, E 69.8%, VPP 56.8% i VPN del 71%. Recentment Steiman i col (125) han analitzat la capacitat de la RM per a detectar RCp axil·lar després de QNA en 135 pacients i han reportat S 88%, E 39%, VPP 26% i VPN 93% amb una precisió inferior al 50%. Al fer l'anàlisi en funció dels diferents immunofenotips han objectivat que la precisió més alta es dona en els TN, del 68% i la més baixa en els tumors tipus Luminal, del 36%. A la nostra sèrie, a nivell axil·lar, la major precisió es dona en els tumors TN i la menor en els HER2(+). En els tumor HER2(+) només hi ha un cas en què persisteix afectació ganglionar post-QNA i la RM no el detecta correctament i només hi ha

Discussió

3 casos en què la RM diu que no hi ha RC axil·lar i tampoc ho detecta correctament, per això els valors d'E i de VPN són tan baixos, del 0%. Per contra, els valors de S i VPP són alts, del 80% i 92.3% respectivament, per tant, la RM prediu amb bastanta exactitud la RCp a nivell ganglionar axil·lar en els tumors HER2(+).

Independentment de l'immunofenotip, la RM és menys precisa a aixella que a mama per a valorar la resposta a la QNA, sobretot a expenses d'una E molt baixa, del 24.7% a aixella versus el 77.5% a mama i d'un VPN del 94.4% a mama versus el 59.4% a aixella. Aquestes dades suggereixen que a les pacients amb cN1 inicial és necessari l'estadiatge post-QNA de l'aixella amb BSGS , ja que les proves d'imatge no han demostrat valorar de manera acurada l'estat dels ganglis axil·lars després de QNA i sabem que fins al 45% de les pacients amb ganglis positius al diagnòstic negativitzen l'aixella amb el tractament sistèmic preoperatori.

6.4 Determinar les variables que influeixen en la capacitat de la RM per a detectar RCp

Hem observat que el major problema de precisió de la RM es dona quan aquesta identifica RC, ja que en molts casos no es correspon amb RCp, per això hem volgut analitzar quines són les variables implicades en aquesta situació.

A l'anàlisi univariant veiem que les variables que prediuen que RCr es correspongui amb RCp són: grau histològic 3, RH(-), HER2(+) i Ki67 \geq 30%. Aquest anàlisi també suggereix que la presència de CDIS a la peça quirúrgica i el fet de fer tractament neoadjuvant únicament amb taxans, si ho comparem amb el fer únicament tractament amb antraciclins, també podrien relacionar-se amb més probabilitat d'encert per part de la RM; aquestes últimes dades molt probablement es donin per la baixa n del subgrup que analitzem i no creiem que siguin valorables. Alguns estudis han reportat el contrari, que la presència de CDIS podria augmentar la taxa de FN de la RM en quant a detectar RCp (84).

Quan l'immunofenotip és TN o HER2(+) hi ha més probabilitat de que una RCr sigui també una RCp. Al fer l'anàlisi multivariant es perd la significació estadística i la variable que sembla que més podria influenciar en la capacitat de la RM per a detectar RCp de manera independent és el ki 67. Altres autors han objectivat que l'immunofenotip influeix en la capacitat de la RM per a predir RCp. El Dr.Chen i col (73) van reportar una alta concordança entre RCr i RCp, en pacients HER2(+) tractades amb quimioteràpia i trastuzumab, mentre que en pacients amb tumors HER2(-) i en pacients tractades amb bevacizumab la concordança era molt més baixa. En els tumors HER2(-) s'objectivà una alta taxa de FP, del 31%, degut a que en moltes ocasions la resposta es donava com a tumors residuals en forma de petits focus < 3 mm o de cèl·lules aïllades, que la

Discussió

RM no pot detectar. En la nostra cohort el 87% de les pacients havien fet tractament amb antraciclins i taxans i el 88.4% de les pacients amb tumors HER2(+) van rebre tractament neoadjuvant antiHER2, quasi sempre amb trastuzumab, de manera que és molt difícil valorar que el tipus de tractament pugui afectar la fiabilitat de la RM. A l'estudi de De los Santos publicat al 2011 (74) no van observar relació entre el subtipus molecular, el tipus de tractament i la capacitat de la RM per a predir RCp. En un altre estudi (75) amb 188 dones on s'analitzava la rellevància del subtipus de càncer del càncer mama en la monitorització de resposta per RM a QNA, es va concloure que la RM és altament fiable en els tumors TN i en els HER2(+), però no en els RH(+)/HER2(-). Més recentment un estudi japonès (82) amb 264 pacients ha objectivat major S i E en els tumors TN, respecte als altres immunofenotips. En aquest estudi la taxa de FP ha sigut del 6% i la majoria corresponen a tumors RH (+). En contra al reportat per la majoria d'autors al respecte, en un estudi coreà, Moon i col (76) van objectivar que la RM era més precisa per a valorar RCp en tumors HER2(-) i en dones > 45 anys. Altres sèries, entre les que s'inclou la nostra, no han objectivat que l'edat de la pacient pugui influenciar en la fiabilitat de la RM. Pel que fa a l'estat d'HER2, donen com a possible explicació el fet que la sobreexpressió d'HER2 s'associa a un augment de l'angiogènesis que pot alterar la captació de contrast i dificultar la valoració mitjançant RM. De fet, els mateixos autors publiquen un altre estudi el 2013 (72), on van incloure més de 400 pacients i on conclouen que la RM és menys acurada en tumors RH(+) i que el tractament dirigit amb Ac que bloquegen l'HER2 pot interferir en la valoració de resposta al tractament neoadjuvant mitjançant RM. Justifiquen les troballes pel paper que s'ha vist que té l'HER2 com a activador en la síntesi de VEGF

Discussió

(vascular endothelial grow factor) en càncer de mama (126); el bloqueig d' HER2 sembla ser que pot normalitzar la vasculatura aberrant tumoral (127) i tot això dóna lloc a captacions anòmales de contrast. Straver i col (66) van objectivar que l'eficàcia de la RM per a valorar la resposta a la QNA depenia de l'estat dels RH, de l'HER2, de la mida tumoral inicial i del patró de resposta. A la nostra sèrie no hem recollit el patró de resposta a la quimioteràpia, però diversos autors han objectivat que aquesta pot influenciar en la precisió de la RM per a detectar tumor residual, com Esserman i col (128) que van reportar menys precisió de la RM quan la resposta a la quimioteràpia era difusa, en forma de petits grups tumorals dispersos, en comparació a quan la resposta tumoral era concèntrica.

Si intentem analitzar conjuntament les dades de la nostra sèrie amb els altres estudis publicats, de manera general podem intuir que la RM és més fiable en la detecció de RCp en els tumors amb més proliferació, és a dir aquells que tenen més probabilitat de RCp: TN, HER2(+), G3 i ki 67 alt.

6.5 Analitzar la correlació entre RCc (exploració física) i RCp

Durant molts anys la valoració de resposta a la QNA s'ha dut a terme principalment amb l'exploració física. Avui en dia es continua utilitzant de manera complementària a la valoració de resposta mitjançant proves d'imatge.

De manera global hem reportat uns valors alts de S i VPN, del 81.3% i 94.4% respectivament, però una E del 66% i un VPP molt baix, del 34.2%, és a dir, que si l'exploració física diu que hi ha RC, és probable que no es correspongui amb una RCp.

En quant a l'anàlisi en funció dels diferents immunofenotips, destaca un valor alt de S en els TN, on l'exploració física detecta 10 RCp de les 11 (S 90.9%). Els valors d'E es troben per sota del 70% en tots els immunofenotips. Pel que fa al VPP és molt baix en tots els casos, excepte en els tumors HER2(+) on és del 75%. Per contra, els VPN han estat alts en tots els immunofenotips, excepte en els HER2(+), on és del 60%.

En un estudi publicat al 2006 (121) on es van incloure 189 pacients tractades amb QNA basada en antraciclins es va analitzar la concordança entre mides tumorals mesurades per exploració física i per patologia i es va reportar una baixa concordança amb una mitjana de discrepància entre mides de 2 cm i un coeficient de correlació de 0.41. En la nostra cohort la mitjana de discrepància de mides mesurades per exploració física i per patologia és inferior, de 10.7 mm i aquesta discrepància és menys de 10 mm en el 53.4% dels casos, versus el 61% dels casos al fer la comparació RM-patologia. Yeh i col (65) van reportar una concordança entre resposta clínica i resposta patològica del 19% versus un 71% de concordança entre resposta radiològica valorada mitjançant RM i

Discussió

resposta patològica, en una anàlisi de 41 pacients tractades amb QNA. En un altre estudi amb 43 pacients Schott i col (81) van reportar dades de precisió de l'exploració física per a valorar RCp: S 58.6%, E 61%, VPP 42% i VPN del 75%, amb una precisió global del 75%. Si ho comparem amb la nostra sèrie els valors són relativament similars en quant a E i VPP baixos i VPN alt. Nosaltres hem objectivat una precisió del 68.82%.

De manera global, podem dir que la RM és més precisa que l'exploració física per a valorar RCp després de QNA. La mesura per palpació manual és subjectiva i per tant, té una gran variabilitat interexplorador. Creiem que l'exploració física i la RM s'han d'utilitzar de manera complementària per a fer una valoració pre-quirúrgica el més acurada possible en aquestes pacients.

6.6 Anàlisi de SLR en funció de la resposta patològica i dels diferents immunofenotips

A la nostra població, amb una mitjana de seguiment de 5 anys, hem objectivat 33 recaigudes, un 18.2%. El baix nombre de recaigudes fa que les nostres troballes no puguin assolir la significació estadística. La SLR és major quan s'assoleix RCp. La taxa de recaigudes és superior en les pacients amb càncer de mama TN, sobretot en aquelles que no assoleixen RCp .

Existeix nombrosa evidència publicada en quant a la RCp com a factor de bon pronòstic. Els estudis B-18 i B-27 (26) ja van reportar que les pacients que assolien RCp tenien millor SLR que les que no (HR 0.47) i millor SG (HR 0.32). Von Minckvitz i col (14) van objectivar major SLR quan després de la QNA s'assolia ypT0ypN0 (HR 0.44); aquesta correlació només la van reportar en els subtipus TN, Luminal B-HER2(-) i HER2(+). Van observar que la RCp era factor de bon pronòstic quan hi havia elevada proliferació cel·lular. La Dra.Cortazar i col (44) van publicar una revisió de 12 estudis internacionals que havien inclòs 11.955 pacients i també van concloure que les pacients que assoleixen RCp tenen millor pronòstic que les que no. Aquesta associació era més forta en els tumors TN (SLR, HR 0.24) i en els tumors HER(+)/RH(-) tractats amb trastuzumab (SLR, HR 0.15).

La classificació per IHQ aporta alguns avantatges respecte a la classificació molecular, si valorem cost, senzillesa i requeriment de mostres. La classificació per IHQ ha demostrat dividir els subtipus tumorals en grups amb diferent comportament clínic, patró de recaiguda i pronòstic. Park i col (129) van objectivar que els tumors TN s'associaven a edat més jove al diagnòstic, tumors

Discussió

més grans, major indiferenciació, més proliferació i més afectació visceral quan recaigudes a distància. També van veure que les pacients amb tumors TN i HER2(+) tenien el pic de màxima recaiguda als 12 mesos de la intervenció quirúrgica, mentre que els tumors Luminal A tenien aquest pic als 36 mesos, sent aquests el subtipus IHQ amb millor pronòstic. Pel que fa a la taxa de recaigudes van objectivar: 12% en els Luminal A, 26.6% en els Luminal B [HER2(-) i HER2(+)], 27.5% en els HER2(+) i 23.4% en els TN. L'únic tipus IHQ que va ser pronòstic independent va ser el Luminal A. El subtipus TN no va ser factor pronòstic independent, però es va associar a variables que impliquen agressivitat. En el nostre cas hem objectivat una taxa de recaigudes molt superior en els tumors TN, respecte als altres subtipus, del 43.2% respecte 17.9%, 6.5%, 9.1% i 14.3% en els Luminal A, Luminal B-HER2(-), Luminal B-HER2(+) i HER2(+), respectivament. Cal destacar que l'anàlisi de Parker i col es va fer en una mostra molt més gran de pacients, 1006, respecte a les nostres 186. La majoria de recaigudes en els tumors TN s'han donat durant els primers 2 anys després de la cirurgia. Altres autors, han reportat el mal pronòstic dels tumors TN, respecte als altres immunofenotips (130).

En la nostra cohort, les pacients amb càncer de mama TN que assoleixen RCp, tenen una SLR similar a la de les pacients amb altres subtipus tumorals, per contra les pacients amb càncer de mama TN que no assoleixen RCp tenen la pitjor SLR de tota la sèrie. En una anàlisi retrospectiva (131) de 1055 pacients amb càncer de mama TN que havien participat en diferents assaigs clínics, es va analitzar el seu pronòstic en funció de la RCp i del subtipus molecular i es va veure que en les pacients amb càncer de mama TN basal-like, que eren el 55-81%, la RCp s'associava a millor pronòstic, però aquesta associació no es

Discussió

donava en els no basal-like. Aquesta podria ser una possible explicació dels diferents resultats obtinguts en diferents estudis en quant al pronòstic del càncer de mama TN. És important destacar que en algun d'aquests assaigs s'utilitzava una definició més estricta de càncer de mama TN: IHQ positiva per a citoqueratina 5/6 o per a EGFR (132).

El risc de recaiguda aproximadament de les pacients amb càncer de mama HER2(-) tractades amb QNA i que no assolixen una RCp és del 20-30% (133). Un estudi recent (134) ha analitzat el paper de la capecitabina adjuvant en aquestes pacients i ha objectivat que millora el seu pronòstic. El benefici de la capecitabina adjuvant és major en les pacients amb càncer de mama TN, tant pel que fa a SLR (HR 0.58), com per a SG (HR 0.52). Aquesta pràctica encara no és un estàndard en la pràctica clínica habitual, però probablement es vagi implementant en els pròxims anys. El que està clar, és que s'han d'intentar dissenyar noves estratègies per a millorar el pronòstic de les pacients que no assolixen RCp, especialment en el subtipus de càncer de mama TN.

7. CONCLUSIONS

Conclusions

1. Hem objectivat una taxa de RCp del 17.7%.
2. La taxa de RCp varia en funció dels immunofenotips.
 - a. La taxa de RCp més alta es dóna en els tumors HER2(+), del 66.7% i en els TN, del 29.7%.
 - b. La taxa de RCp més baixa es dóna en els tumors Luminal A, del 0% i en els Luminal B-HER2(-), del 4.2%
3. Els principals factors predictors de RCp són estat de RH i de HER2.
4. La mida tumoral mesurada mitjançant RM té una bona correlació amb la mida tumoral mesurada per patologia, amb una mitjana de discrepància entre mides d'11.6 mm. En un 61% dels casos aquesta discrepància és inferior a 10 mm.
5. Els factors que afecten a la precisió de la RM per a detectar mida tumoral residual són mida tumoral inicial i estat de HER(2). L'immunofenotip on la mitjana de discrepància entre mides és menor és el TN, de 3.2 mm versus 15.4 mm en els tumors Luminal A, on trobem la major discrepància.
6. Hem trobat una S de la RM per a predir RCp del 75.8%, una E del 79.7%, un VPP del 44.6% i un VPN del 93.9%, amb una precisió equilibrada del 77.75%.
7. La precisió de la RM per a detectar RCp és superior a mama que a aixella. Els resultats obtinguts van a favor de la realització de BSGS post-QNA, ja que les proves d'imatge no valoren de forma acurada la resposta a nivell axil·lar.
8. El factor que sembla més associat de manera independent a que la RM detecti correctament RCp és el tenir un $ki\ 67 \geq 30\%$.

Conclusions

- a. Altres factors que hi estan associats són: el grau histològic, l'estat de RH i d'HER2, però no tenen significança estadística per la baixa n del subgrup que analitzem.
 - b. La tendència que s'observa, és que la RM valora correctament la resposta sobretot en els tumors TN.
9. Les nostres troballes suggereixen que:
- a. En les pacients amb tumors TN, la valoració mitjançant RM, és altament fiable de cara a planificar el tractament quirúrgic posterior.
 - b. En les pacients amb tumors HER2(+), la valoració mitjançant RM és fiable quan detecta RC, però no tant quan detecta no RC.
 - c. En els tumors Luminal A i Luminal B-HER2(-) la RM detecta correctament la no RC (que és el més freqüent), però amb una important discrepança de mides, per tant, no seria la millor prova per a planificar el tractament quirúrgic.
 - d. En els tumors Luminal B-HER2(+), la valoració mitjançant RM és fiable, sobretot quan detecta no RCp; en la planificació quirúrgica s'haurà de tenir cautela, sobretot en la valoració dels marges.
10. No hem identificat cap subgrup que avui en dia es pugui estalviar l'estadificació quirúrgica de la mama, en base a la valoració per RM.
11. Les pacients que assolixen RCp tenen major SLR.
12. Les pacients que tenen millor SLR són les que tenen tumors Luminals-HER2(-), independentment de la RCp.
13. Les pacients que tenen pitjor SLR són les que tenen tumors TN, sobretot les que no assolixen RCp.

8. REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

Referències bibliogràfiques

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2016 Jan [cited 2017 Apr 19];66(1):7–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26742998>
2. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. 2015 Sep 26 [cited 2017 Apr 19];26(suppl 5):v8–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26314782>
3. Garcia-Saenz JA, Bermejo B, Estevez LG, Palomo AG, Gonzalez-Farre X, Margeli M, et al. SEOM clinical guidelines in early-stage breast cancer 2015. *Clin Transl Oncol*. 2015;17(12):939–45.
4. El Álamo III. 2001.
5. Macià F, Porta M, Murta-Nascimento C, Servitja S, Guxens M, Burón A, et al. Factors affecting 5- and 10-year survival of women with breast cancer: An analysis based on a public general hospital in Barcelona. *Cancer Epidemiol*. 2012;36(6):554–9.
6. Castells X, Domingo L, Corominas JM, Torá-Rocamora I, Quintana MJ, Baré M, et al. Breast cancer risk after diagnosis by screening mammography of nonproliferative or proliferative benign breast disease: a study from a population-based screening program. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2015 Jan 13 [cited 2017 May 28];149(1):237–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25503778>
7. McTiernan A. Behavioral risk factors in breast cancer: Can risk be modified? *Oncologist* [Internet]. 2003;8(4):326–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12897329>

Referències bibliogràfiques

8. Lumachi F, Santeufemia DA, Fadda GM, Tozzoli R, Chiara GB, Basso SMM. Adjuvant Hormonal Therapy in Women with Early-stage Breast Cancer. *Med Chem* [Internet]. 2016 [cited 2017 May 6];12(3):261–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27056135>
9. Iborra S, Stickeler E. HER2-Orientated Therapy in Early and Metastatic Breast Cancer. *Breast Care* [Internet]. 2016 Dec [cited 2017 May 6];11(6):392–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28228705>
10. Perou CM, Sùrlie T, Eisen MB, Rijn M Van De, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular Portraits Breast Cancer. 2000;533(May):747–52.
11. Koboldt DC, Fulton RS, McLellan MD, Schmidt H, Kalicki-Veizer J, McMichael JF, et al. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* [Internet]. 2012 Sep 23 [cited 2017 May 6];490(7418):61–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23000897>
12. Prat A, Pineda E, Adamo B, Galv??n P, Fern??ndez A, Gaba L, et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *Breast*. 2015;24:S26–35.
13. Sestak I, Cuzick J, Dowsett M, Lopez-Knowles E, Filipits M, Dubsky P, et al. Prediction of Late Distant Recurrence After 5 Years of Endocrine Treatment: A Combined Analysis of Patients From the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group 8 and Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination Randomized Trials Using the PAM50 Risk of Recurrence Score. *J Clin Oncol* [Internet]. 2015 Mar 10 [cited 2017 May 7];33(8):916–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25332252>

Referències bibliogràfiques

14. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer J-U, 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* [Internet]. 2012 May 20 [cited 2017 May 7];30(15):1796–804. Available from:
<http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2011.38.8595>
15. Prat A, Bianchini G, Thomas M, Belousov A, Cheang MCU, Koehler A, et al. Research-based PAM50 subtype predictor identifies higher responses and improved survival outcomes in HER2-positive breast cancer in the NOAH study. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2014 Jan 15 [cited 2017 May 7];20(2):511–21. Available from:
<http://clincancerres.aacrjournals.org/cgi/doi/10.1158/1078-0432.CCR-13-0239>
16. Pogue-Geile KL, Song N, Jeong J-H, Gavin PG, Kim S-R, Blackmon NL, et al. Intrinsic subtypes, PIK3CA mutation, and the degree of benefit from adjuvant trastuzumab in the NSABP B-31 trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2015 Apr 20 [cited 2017 May 7];33(12):1340–7. Available from:
<http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2014.56.2439>
17. Llombart-Cussac A, Cortés J, Paré L, Galván P, Bermejo B, Martínez N, et al. HER2-enriched subtype as a predictor of pathological complete response following trastuzumab and lapatinib without chemotherapy in early-stage HER2-positive breast cancer (PAMELA): an open-label, single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2017 Apr [cited 2017 May 7];18(4):545–54. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28238593>

Referències bibliogràfiques

18. Lehmann BDB, Bauer J a J, Chen X, Sanders ME, Chakravarthy a B, Shyr Y, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest* [Internet]. 2011;121(7):2750–67. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21633166><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3127435&tool=pmcentrez&rendertype=abstract><http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc3127435/>
19. Senkus E, Kyriakides S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Thompson A, Zackrisson S, et al. Primary breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;24(SUPPL.6).
20. 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(8):1736–47.
21. Prat A, Cheang MCU, Martín M, Parker JS, Carrasco 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(2):203–9.
22. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, et al. Tailoring therapies—improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. [cited 2017 May 14]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4511219/pdf/mdv221.pdf>

Referències bibliogràfiques

23. Kaufmann M, Von minckwitz G, Bear HD, Buzdar A, Mcgale P, Bonnefoi H, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: New perspectives 2006. *Ann Oncol.* 2007;18(12):1927–34.
24. Montagna E, Bagnardi V, Rotmensz N, Viale G, Pruneri G, Veronesi P, et al. Pathological complete response after preoperative systemic therapy and outcome: Relevance of clinical and biologic baseline features. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;124(3):689–99.
25. Bear HD, Anderson S, Smith RE, Geyer CE, Mamounas EP, Fisher B, et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National surgical adjuvant breast and bowel project protocol B-27. *J Clin Oncol.* 2006;24(13):2019–27.
26. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, et al. Preoperative chemotherapy: Updates of national surgical adjuvant breast and bowel project protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol.* 2008;26(5):778–85.
27. Alba E, Lluch A, Ribelles N, Anton-Torres A, Sanchez-Rovira P, Albanell J, et al. High Proliferation Predicts Pathological Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Early Breast Cancer. *Oncologist [Internet].* 2016;21(2):150–5. Available from: <http://theoncologist.alphamedpress.org/cgi/doi/10.1634/theoncologist.2015-0312>
28. Ando M, Yamauchi H, Aogi K, Shimizu S, Iwata H, Masuda N, et al. Randomized phase II study of weekly paclitaxel with and without

Referències bibliogràfiques

- carboplatin followed by cyclophosphamide/epirubicin/5-fluorouracil as neoadjuvant chemotherapy for stage II/IIIA breast cancer without HER2 overexpression. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2014 Jun 12 [cited 2017 May 17];145(2):401–9. Available from:
<http://link.springer.com/10.1007/s10549-014-2947-1>
29. von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, Salat C, Denkert C, Rezai M, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2014 Jun [cited 2017 May 17];15(7):747–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24794243>
30. Sikov WM, Berry DA, Perou CM, Singh B, Cirrincione CT, Tolaney SM, et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). *J Clin Oncol* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2017 May 17];33(1):13–21. Available from:
<http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2014.57.0572>
31. Alba E, Chacon JI, Lluch A, Anton A, Estevez L, Cirauqui B, et al. A randomized phase II trial of platinum salts in basal-like breast cancer patients in the neoadjuvant setting. Results from the GEICAM/2006-03, multicenter study. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2012 Nov 9 [cited 2017 May 17];136(2):487–93. Available from:
<http://link.springer.com/10.1007/s10549-012-2100-y>
32. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, Booser DJ, Thomas ES, Theriault RL,

Referències bibliogràfiques

- 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(16):3676–85.
33. Coudert BP, Largillier R, Arnould L, Chollet P, Campone M, Coeffic D, et al. Multicenter phase II trial of neoadjuvant therapy with trastuzumab, docetaxel, and carboplatin for human epidermal growth factor receptor-2-overexpressing stage II or III breast cancer: Results of the GETN(A)-1 trial. *J Clin Oncol.* 2007;25(19):2678–84.
34. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER. *Lancet* [Internet]. 2010;375(9712):377–84. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61964-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61964-4)
35. 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;28(12):2024–31.
36. Untch M, Fasching PA, Konecny GE, Hasmueller S, Lebeau A, Kreienberg R, et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: Results from the TECHNO Trial of the AGO and GBG study groups. *J Clin Oncol.*

Referències bibliogràfiques

- 2011;29(25):3351–7.
37. Pernas S, Gil-Gil M, De Olza MO, Gum?? A, Climent F, Petit A, et al. Efficacy and safety of concurrent trastuzumab plus weekly paclitaxel-FEC as primary therapy for HER2-positive breast cancer in everyday clinical practice. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;134(3):1161–8.
 38. Buzdar AU, Suman VJ, Meric-Bernstam F, Leitch AM, Ellis MJ, Boughey JC, et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide (FEC-75) followed by paclitaxel plus trastuzumab versus paclitaxel plus trastuzumab followed by FEC-75 plus trastuzumab as neoadjuvant treatment for patients with HER2-positive breast cancer (Z1041): A random. *Lancet Oncol* [Internet]. 2013;14(13):1317–25. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70502-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70502-3)
 39. Untch M, Loibl S, Bischoff J, Eidtmann H, Kaufmann M, Blohmer JU, et al. Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, GBG 44): A randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(2):135–44.
 40. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, Di Cosimo S, De Azambuja E, Aura C, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): A randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* [Internet]. 2012;379(9816):633–40. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61847-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61847-3)
 41. Guarneri V, Frassoldati A, Bottini A, Cagossi K, Bisagni G, Sarti S, et al. Preoperative chemotherapy plus trastuzumab, lapatinib, or both in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: Results of the randomized phase II CHER-LOB study. *J Clin Oncol.*

Referències bibliogràfiques

- 2012;30(16):1989–95.
42. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): A randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2012;13(1):25–32. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70336-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70336-9)
 43. Jacobs S, Robidoux A, Garcia J, Abraham J, La Verde N, Orcutt J, et al. Abstract PD5-04: NSABP FB-7: A phase II randomized trial evaluating neoadjuvant therapy with weekly paclitaxel (P) plus neratinib (N) or trastuzumab (T) or neratinib and trastuzumab (N+T) followed by doxorubicin and cyclophosphamide (AC) with postoperati.... *Cancer Res* [Internet]. 2016 [cited 2017 May 20];76(4 Supplement). Available from: http://cancerres.aacrjournals.org/content/76/4_Supplement/PD5-04
 44. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* [Internet]. 2014 Jul 12 [cited 2017 May 17];384(9938):164–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24529560>
 45. Reitsamer R, Menzel C, Glueck S, Rettenbacher L, Weismann C, Hutarew G. Sentinel Lymph Node Biopsy is Precise After Primary Systemic Therapy in Stage II–III Breast Cancer Patients. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2010 Oct 19 [cited 2017 Apr 19];17(S3):286–90. Available from: <http://www.springerlink.com/index/10.1245/s10434-010-1246-2>
 46. Helms G, Kühn T, Moser L, Rimmel E, Kreienberg R. Shoulder-arm

Referències bibliogràfiques

- morbidity in patients with sentinel node biopsy and complete axillary dissection – data from a prospective randomised trial. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2009 Jul [cited 2017 Apr 19];35(7):696–701. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18838245>
47. Rouzier BR, Extra J, Klijanienko J, Falcou M, Asselain B, Vincent-salomon A, et al. Incidence and Prognostic Significance of Complete Axillary Downstaging After Primary Chemotherapy in Breast Cancer. *2005;20(5):1304–10.*
 48. Hunt KK, Yi M, Mittendorf EA, Guerrero C, Babiera G V, Bedrosian I, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy is accurate and reduces the need for axillary dissection in breast cancer patients. *Ann Surg.* 2009;250(4):558–66.
 49. Alvarado R, Yi M, Le-Petross H, Gilcrease M, Mittendorf EA, Bedrosian I, et al. The Role for Sentinel Lymph Node Dissection after Neoadjuvant Chemotherapy in Patients who Present with Node-Positive Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2012;19(10):3177–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-012-2484-2>
 50. Veronesi P, Gentilini O, Fernandez JR, Magnoni F. Breast conservation and sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant systemic therapy. *The Breast* [Internet]. 2009 Oct [cited 2017 May 13];18:S90–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19914551>
 51. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn H-J, et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009. *Ann Oncol* [Internet]. 2009 Aug 1 [cited 2017 Apr 19];20(8):1319–29.

Referències bibliogràfiques

Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19535820>

52. Fontein DBY, van de Water W, Mieog JSD, Liefers G-J, van de Velde CJH. Timing of the sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients receiving neoadjuvant therapy - recommendations for clinical guidance. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2013;39(5):417–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23473972>
53. Orel SG. High-resolution MR imaging for the detection, diagnosis, and staging of breast cancer. *RadioGraphics* [Internet]. 1998 Jul [cited 2017 Apr 20];18(4):903–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9672975>
54. Orel S. Who should have breast magnetic resonance imaging evaluation? *J Clin Oncol*. 2008;26(5):703–11.
55. Mann RM, Kuhl CK, Kinkel K, Boetes C. Breast MRI: Guidelines from the European Society of Breast Imaging. *Eur Radiol*. 2008;18(7):1307–18.
56. Morrow M, Waters J, Morris E. MRI for breast cancer screening, diagnosis, and treatment. *Lancet* [Internet]. 2011;378(9805):1804–11. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61350-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61350-0)
57. Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin* [Internet]. [cited 2017 Apr 20];57(2):75–89. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17392385>
58. Hungness ES, Safa M, Shaughnessy EA, Aron BS, Gazder PA, Hawkins HH, et al. Bilateral synchronous breast cancer: Mode of detection and comparison of histologic features between the 2 breasts. *Surgery*

Referències bibliogràfiques

- [Internet]. 2000 Oct [cited 2017 Apr 20];128(4):702–7. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11015105>
59. Dummin LJ, Cox M, Plant L. Prediction of breast tumor size by mammography and sonography--A breast screen experience. Breast [Internet]. 2007 Feb [cited 2017 Apr 20];16(1):38–46. Available from:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960977606001172>
60. Del Frate C, Borghese L, Cedolini C, Bestagno A, Puglisi F, Isola M, et al. Role of pre-surgical breast MRI in the management of invasive breast carcinoma. Breast [Internet]. 2007 Oct [cited 2017 Apr 20];16(5):469–81. Available from:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960977607000434>
61. Deurloo EE, Peterse JL, Rutgers EJT, Besnard APE, Muller SH, Gilhuijs KGA. Additional breast lesions in patients eligible for breast-conserving therapy by MRI: Impact on preoperative management and potential benefit of computerised analysis. Eur J Cancer [Internet]. 2005 Jul [cited 2017 Apr 20];41(10):1393–401. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15913987>
62. Bedrosian I, Mick R, Orel SG, Schnall M, Reynolds C, Spitz FR, et al. Changes in the surgical management of patients with breast carcinoma based on preoperative magnetic resonance imaging. Cancer [Internet]. 2003 Aug 1 [cited 2017 Apr 20];98(3):468–73. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12879462>
63. Orel SG, Weinstein SP, Schnall MD, Reynolds CA, Schuchter LM, Fraker DL, et al. Breast MR Imaging in Patients with Axillary Node Metastases and Unknown Primary Malignancy. Radiology [Internet]. 1999 Aug [cited

Referències bibliogràfiques

- 2017 Apr 20];212(2):543–9. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10429716>
64. Rieber A, Brambs H-J, Gabelmann A, Heilmann V, Kreienberg R, Kühn T. Breast MRI for monitoring response of primary breast cancer to neo-adjuvant chemotherapy. *Eur Radiol* [Internet]. 2002 Jul 14 [cited 2017 Apr 20];12(7):1711–9. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12111062>
65. Yeh E, Slanetz P, Kopans DB, Rafferty E, Georgian-smith D, Moy L, et al. MRI in Patients Undergoing Neoadjuvant Chemotherapy for Palpable Breast Cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2005;(March):868–77.
66. Straver ME, Loo CE, Rutgers EJT, Oldenburg HS a, Wesseling J, Vrancken Peeters M-JTFD, et al. MRI-model to guide the surgical treatment in breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg*. 2010;251(4):701–7.
67. Wasser K, Sinn HP, Fink C, Klein SK, Junkermann H, Ludemann HP, et al. Accuracy of tumor size measurement in breast cancer using MRI is influenced by histological regression induced by neoadjuvant chemotherapy. *Eur Radiol* [Internet]. 2003;13(6):1213–23. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12764635>
68. Denis F, Desbiez-Bourcier AV, Chapiro C, Arbion F, Body G, Brunereau L. Contrast enhanced magnetic resonance imaging underestimates residual disease following neoadjuvant docetaxel based chemotherapy for breast cancer. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2004 [cited 2017 Apr 21];30(10):1069–76. Available from:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0748798304002136>

Referències bibliogràfiques

69. Kuerer HM, Sahin AA, Hunt KK, Newman LA, Breslin TM, Ames FC, et al. Incidence and impact of documented eradication of breast cancer axillary lymph node metastases before surgery in patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* [Internet]. 1999 Jul [cited 2017 May 31];230(1):72–8. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10400039>
70. Hieken TJ, Boughey JC, Jones KN, Shah SS, Glazebrook KN. Imaging Response and Residual Metastatic Axillary Lymph Node Disease after Neoadjuvant Chemotherapy for Primary Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2013;20(10):3199–204. Available from:
<http://link.springer.com/10.1245/s10434-013-3118-z>
71. Bouzón A, Acea B, Soler R, Iglesias Á, Santiago P, Mosquera J, et al. Diagnostic accuracy of MRI to evaluate tumour response and residual tumour size after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Radiol Oncol*. 2016;50(1):73–9.
72. Moon H-G, Han W, Ahn SK, Cho N, Moon WK, Im S-A, et al. Breast cancer molecular phenotype and the use of HER2-targeted agents influence the accuracy of breast MRI after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* [Internet]. 2013 Jan [cited 2017 May 27];257(1):133–7. Available from:
<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00000658-201301000-00020>
73. Jeon HC, Feig B, Agrawal G, Yu H, Carpenter PM, Mehta RS, et al. MRI evaluation of pathologically complete response and residual tumors in breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Cancer*. 2008;112(1):17–

Referències bibliogràfiques

- 26.
74. 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* [Internet]. 2011;11(5):312–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clbc.2011.06.007>
75. 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(November):1331–8.
76. Moon HG, Han W, Lee JW, Ko E, Kim EK, Yu JH, et al. Age and HER2 expression status affect MRI accuracy in predicting residual tumor extent after neo-adjuvant systemic treatment. *Ann Oncol*. 2009;20(4):636–41.
77. Yuan Y, Chen XS, Liu SY, Shen KW. Accuracy of MRI in prediction of pathologic complete remission in breast cancer after preoperative therapy: A meta-analysis. *Am J Roentgenol*. 2010;195(1):260–8.
78. Chen JH, Bahri S, Mehta RS, Carpenter PM, McLaren CE, Chen WP, et al. Impact of factors affecting the residual tumor size diagnosed by MRI following neoadjuvant chemotherapy in comparison to pathology. *J Surg Oncol*. 2014;109(2):158–67.
79. Lobbes MBI, Prevos R, Smidt M, Tjan-Heijnen VCG, 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. [cited 2017 May 24]; Available from:

Referències bibliogràfiques

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3609956/pdf/13244_2013_Article_219.pdf

80. Warren RML, Bobrow LG, Earl HM, Britton PD, Gopalan D, Purushotham a D, et al. Can breast MRI help in the management of women with breast cancer treated by neoadjuvant chemotherapy? *Br J Cancer*. 2004;90(7):1349–60.
81. Schott AF, Roubidoux MA, Helvie MA, Hayes DF, Kleer CG, Newman LA, et al. Clinical and Radiologic Assessments to Predict Breast Cancer Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat [Internet]*. 2005 Aug [cited 2017 Apr 21];92(3):231–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10549-005-2510-1>
82. 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*. 2012;5(1):83–9.
83. Marinovich ML, Houssami N, MacAskill P, Sardanelli F, Irwig L, Mamounas EP, et al. Meta-analysis of magnetic resonance imaging in detecting residual breast cancer after neoadjuvant therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(5):321–33.
84. Ko ES, Han B-K, Kim RB, Ko EY, Shin JH, Hahn SY, et al. Analysis of Factors that Influence the Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for Predicting Response after Neoadjuvant Chemotherapy in Locally Advanced Breast Cancer. *Ann Surg Oncol [Internet]*. 2013 Aug 6 [cited 2017 May 28];20(8):2562–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23463090>

Referències bibliogràfiques

85. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours. Wiley; 2011. 201 p.
86. 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(5):320–7.
87. Antón A, Ruiz A, Plazaola A, Calvo L, Seguí MA, Santaballa A, et al. Phase II clinical trial of liposomal-encapsulated doxorubicin citrate and docetaxel, associated with trastuzumab, as neoadjuvant treatment in stages II and IIIA HER2-overexpressing breast cancer patients. GEICAM 2003-03 study. *Ann Oncol*. 2011;22(1):74–9.
88. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* [Internet]. 2009;45(2):228–47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>
89. Elizabeth Hammond MH, Hayes DF, Dowsett M, Craig Allred D, Hagerty KL, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer (Unabridged Version). [cited 2017 Apr 21]; Available from: <http://www.archivesofpathology.org/doi/pdf/10.1043/1543-2165-134.7.e48>
90. Wolff AC, Hammond EH, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2006

Referències bibliogràfiques

- [cited 2017 Apr 21];25. Available from: www.jco.org
91. Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* [Internet]. 2013 Nov 1 [cited 2017 Apr 21];31(31):3997–4013. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24101045>
 92. Prat A, Ellis MJ, Perou CM. Practical implications of gene-expression-based assays for breast oncologists. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. 2012;9(1):48–57. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3703639&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 93. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, Ibrahim N, Cristofanilli M, Anderson K, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res*. 2005;11(16):5678–85.
 94. 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(28):4414–22.
 95. Jones RL, Lakhani SR, Ring AE, Ashley S, Walsh G, Smith IE. Pathological complete response and residual DCIS following neoadjuvant chemotherapy for breast carcinoma. *Br J Cancer* [Internet]. 2006 Feb 13 [cited 2017 May 28];94(3):358–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16421590>
 96. Mukai H, Arihiro K, Shimizu C, Masuda N, Miyagi Y, Yamaguchi T, et al.

Referències bibliogràfiques

- Stratifying the outcome after neoadjuvant treatment using pathological response classification by the Japanese Breast Cancer Society. *Breast Cancer*. 2016;23(1):73–7.
97. Alba E, Calvo L, Albanell J, De la Haba JR, Arcusa Lanza A, Chacon JI, et al. Chemotherapy (CT) and hormonotherapy (HT) as neoadjuvant treatment in luminal breast cancer patients: Results from the GEICAM/2006-03, a multicenter, randomized, phase-II study. *Ann Oncol*. 2012;23(12):3069–74.
98. Yeo B, Dowsett M. Neoadjuvant endocrine therapy: Patient selection, treatment duration and surrogate endpoints. *The Breast* [Internet]. 2015;24:S78–83. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960977615001575>
99. Fisher B, Brown A, Mamounas E, Wieand S, Robidoux A, Margolese RG, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol* [Internet]. 1997 Jul [cited 2017 May 25];15(7):2483–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9215816>
100. Morrow M. Progress in the surgical management of breast cancer: Present and future. *The Breast* [Internet]. 2015 Nov [cited 2017 May 25];24:S2–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26249120>
101. Loibl S, von Minckwitz G, Raab G, Blohmer J-U, Costa SD, Gerber B, et al. Surgical Procedures After Neoadjuvant Chemotherapy in Operable Breast Cancer: Results of the GEPARDUO Trial. *Ann Surg Oncol*

Referències bibliogràfiques

- [Internet]. 2006 Nov 17 [cited 2017 May 26];13(11):1434–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16983592>
102. 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. *Cancer* [Internet]. 2013 May 15 [cited 2017 May 27];119(10):1776–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23436342>
103. 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* [Internet]. 2013 Oct 10 [cited 2017 May 7];31(29):3623–30. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2012.45.0940>
104. von Minckwitz G, Darb-Esfahani S, Loibl S, Huober J, Tesch H, Solbach C, et al. Responsiveness of adjacent ductal carcinoma in situ and changes in HER2 status after neoadjuvant chemotherapy/trastuzumab treatment in early breast cancer—results from the GeparQuattro study (GBG 40). *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2012 Apr 12 [cited 2017 Jun 5];132(3):863–70. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10549-011-1621-0>
105. Goldberg H, Zandbank J, Kent V, Leonov-Polak M, Livoff A, Chernihovsky A, et al. Chemotherapy may eradicate ductal carcinoma in situ (DCIS) but not the associated microcalcifications. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2017;1–6. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0748798317304535>

Referències bibliogràfiques

106. Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, et al. American society of clinical oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(33):5287–312.
107. Luporsi E, André F, Spyrtos F, Martin P-M, Jacquemier J, Penault-Llorca F, et al. Ki-67: level of evidence and methodological considerations for its role in the clinical management of breast cancer: analytical and critical review. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2012;132(3):895–915. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10549-011-1837-z>
108. Polley M-YC, Leung SCY, Gao D, Mastropasqua MG, Zabaglo LA, Bartlett JMS, et al. An international study to increase concordance in Ki67 scoring. *Mod Pathol* [Internet]. 2015;28(6):778–86. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/modpathol.2015.38>
109. Dowsett M, Smith IE, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, Griffith C, et al. Short-term changes in Ki-67 during neoadjuvant treatment of primary breast cancer with anastrozole or tamoxifen alone or combined correlate with recurrence-free survival. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2005 Jan 15 [cited 2017 Jun 4];11(2 Pt 2):951s–8s. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15701892>
110. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, Blohmer J-U, et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2005 Aug 1 [cited 2017 Jun 15];23(22):5108–16. Available

Referències bibliogràfiques

from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2005.04.005>

111. Denkert C, Loibl S, Müller BM, Eidtmann H, Schmitt WD, Eiermann W, et al. Ki67 levels as predictive and prognostic parameters in pretherapeutic breast cancer core biopsies: a translational investigation in the neoadjuvant GeparTrio trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* [Internet]. 2013 Nov 1 [cited 2017 Jun 4];24(11):2786–93. Available from: <https://academic.oup.com/annonc/article-lookup/doi/10.1093/annonc/mdt350>
112. Fasching PA, Heusinger K, Haeberle L, Niklos M, Hein A, Bayer CM, et al. Ki67, chemotherapy response, and prognosis in breast cancer patients receiving neoadjuvant treatment. *BMC Cancer* [Internet]. 2011 [cited 2017 Jun 4];11:486. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3262864/pdf/1471-2407-11-486.pdf>
113. Kurozumi S, Inoue K, Takei H, Matsumoto H, Kurosumi M, Horiguchi J, et al. ER, PgR, Ki67, p27Kip1, and histological grade as predictors of pathological complete response in patients with HER2-positive breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy using taxanes followed by fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide concomitant with trastuzumab. *BMC Cancer* [Internet]. 2015 Dec 7 [cited 2017 Jun 4];15(1):622. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26345461>
114. Jung YY, Hyun CL, Jin M-S, Park IA, Chung YR, Shim B, et al. Histomorphological Factors Predicting the Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Triple-Negative Breast Cancer. *J Breast Cancer*

Referències bibliogràfiques

- [Internet]. 2016 Sep [cited 2017 Jun 4];19(3):261. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27721875>
115. Lehmann BD, Jovanović B, Chen X, Estrada M V., Johnson KN, Shyr Y, et al. Refinement of Triple-Negative Breast Cancer Molecular Subtypes: Implications for Neoadjuvant Chemotherapy Selection. *PLoS One* [Internet]. 2016;11(6):e0157368. Available from:
<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0157368>
116. Prat A, Parker JS, Fan C, Perou CM. PAM50 assay and the three-gene model for identifying the major and clinically relevant molecular subtypes of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;135(1):301–6.
117. Harbeck N, Gnant M. Breast cancer. *Lancet* [Internet]. 2017;389(10074):1134–50. Available from:
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31891-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31891-8)
118. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet.* 2014 Jul;384(9938):164–72.
119. Mauriac L, MacGrogan G, Avril A, Durand M, Floquet A, Debled M, et al. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast carcinoma larger than 3 cm: a unicentre randomized trial with a 124-month median follow-up. Institut Bergonié Bordeaux Groupe Sein (IBBGS). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* [Internet]. 1999 Jan [cited 2017 May 27];10(1):47–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10076721>
120. Ring A, Webb A, Ashley S, Allum WH, Ebbs S, Gui G, et al. Is surgery necessary after complete clinical remission following neoadjuvant

Referències bibliogràfiques

- chemotherapy for early breast cancer? *J Clin Oncol* [Internet]. 2003 Dec 15 [cited 2017 May 27];21(24):4540–5. Available from:
<http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2003.05.208>
121. Chagpar AB, Middleton LP, Sahin AA, Dempsey P, Buzdar AU, Mirza AN, et al. Accuracy of Physical Examination, Ultrasonography, and Mammography in Predicting Residual Pathologic Tumor Size in Patients Treated With Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann Surg* [Internet]. 2006;243(2):257–64. Available from:
<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00000658-200602000-00016>
122. Houssami N, Ciatto S, Macaskill P, Lord SJ, Warren RM, Dixon JM, et al. Accuracy and Surgical Impact of Magnetic Resonance Imaging in Breast Cancer Staging: Systematic Review and Meta-Analysis in Detection of Multifocal and Multicentric Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2008 Jul 1 [cited 2017 Jun 5];26(19):3248–58. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18474876>
123. Gupta D, Billadello L. Breast MR Imaging in Newly Diagnosed Breast Cancer. *Radiol Clin NA* [Internet]. 2017; Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.rcl.2016.12.008>
124. Javid S, Segara D, Lotfi P, Raza S, Golshan M. Can Breast MRI Predict Axillary Lymph Node Metastasis in Women Undergoing Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2010;17(7):1841–6. Available from: <http://www.springerlink.com/index/10.1245/s10434-010-0934-2>
125. Steiman J, Soran A, McAuliffe P, Diego E, Bonaventura M, Johnson R, et al. Predictive value of axillary nodal imaging by magnetic resonance

Referències bibliogràfiques

- imaging based on breast cancer subtype after neoadjuvant chemotherapy. *J Surg Res* [Internet]. 2016;204(1):237–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jss.2016.04.048>
126. Blackwell KL, Dewhirst MW, Liotcheva V, Snyder S, Broadwater G, Bentley R, et al. HER-2 Gene Amplification Correlates with Higher Levels of Angiogenesis and Lower Levels of Hypoxia in Primary Breast Tumors. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2004 [cited 2017 May 26];10(12). Available from: <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/10/12/4083.short>
127. Izumi Y, Xu L, di Tomaso E, Fukumura D, Jain RK. Tumour biology: herceptin acts as an anti-angiogenic cocktail. *Nature* [Internet]. 2002 Mar 21 [cited 2017 May 26];416(6878):279–80. Available from: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/416279b>
128. Esserman L, Kaplan E, Partridge S, Tripathy D, Rugo H, Park J, et al. MRI phenotype is associated with response to doxorubicin and cyclophosphamide neoadjuvant chemotherapy in stage III breast cancer. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2001 Jul [cited 2017 May 28];8(6):549–59. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11456056>
129. Park S, Koo JS, Kim MS, Park HS, Lee JS, Lee JS, et al. Characteristics and outcomes according to molecular subtypes of breast cancer as classified by a panel of four biomarkers using immunohistochemistry. *Breast* [Internet]. 2012;21(1):50–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2011.07.008>
130. Cadoo KA, Fornier MN, Morris PG. Biological subtypes of breast cancer: Current concepts and implications for recurrence patterns. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;57(4):312–21.

Referències bibliogràfiques

131. Prat A, Lluch A, Albanell J, Barry WT, Fan C, Chacón JI, et al. Predicting response and survival in chemotherapy-treated triple-negative breast cancer. *Br J Cancer* [Internet]. 2014 Oct 14 [cited 2017 May 7];111(8):1532–41. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/bjc.2014.444>
132. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Cheang M, Karaca G, Hu Z, et al. Immunohistochemical and Clinical Characterization of the Basal-Like Subtype of Invasive Breast Carcinoma. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2004 Aug 15 [cited 2017 Jun 9];10(16):5367–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15328174>
133. Kuroi K, Toi M, Ohno S, Nakamura S, Iwata H, Masuda N, et al. Prognostic significance of subtype and pathologic response in operable breast cancer; a pooled analysis of prospective neoadjuvant studies of JBCRG. *Breast Cancer* [Internet]. 2015 Sep 14 [cited 2017 Jun 15];22(5):486–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24338638>
134. Masuda N, Lee S-J, Ohtani S, Im Y-H, Lee E-S, Yokota I, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2017 Jun 15];376(22):2147–59. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1612645>