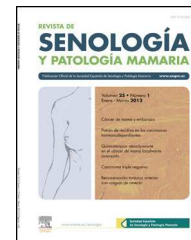




Revista de Senología y Patología Mamaria

www.elsevier.es/senologia



ARTÍCULO DOCENTE

Papel de la resonancia magnética de mama en la valoración de la respuesta a la neoadyuvancia



Carmen García Mur^{a,*}, Silvia Cruz Ciria^a y Alba Castán Senar^b

^a Sección de Radiología Mamaria, Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

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

Recibido el 20 de febrero de 2015; aceptado el 8 de junio de 2015

Disponible en Internet el 4 de septiembre de 2015

PALABRAS CLAVE

Cáncer de mama;
Terapia primaria
sistémica;
Resonancia
magnética;
Perfil
inmunohistoquímico

KEYWORDS

Breast cancer;
Primary systemic
therapy;
Magnetic resonance
imaging;
Immunohistochemical
profile

Resumen La clasificación molecular del cáncer de mama ha permitido predecir su comportamiento biológico, proporcionando información de importancia diagnóstica y terapéutica.

El desarrollo de esquemas específicos en terapia primaria sistémica ha aumentado el porcentaje de cirugías conservadoras, manteniendo unas tasas de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global equivalentes a las de la terapia adyuvante.

En este ámbito, la resonancia magnética mamaria se ha consolidado como la técnica de imagen de elección para la valoración de la respuesta del cáncer de mama tratado con terapia primaria sistémica, presentando una buena correlación radiopatológica y con capacidad para discriminar diferentes niveles de respuesta en función del perfil molecular.

© 2015 SESPM. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Role of breast magnetic resonance imaging in assessing response to neoadjuvant therapy

Abstract Molecular classification of breast cancer has allowed us to predict its biological behaviour, providing important diagnostic and therapeutic information.

The development of specific treatments in primary systemic therapy has increased the percentage of conservative surgery, with disease-free survival and overall survival rates equivalent to adjuvant therapy.

In this setting, breast magnetic resonance imaging has become the imaging modality of choice to evaluate the response of breast cancer treated with primary systemic therapy. This technique has a good radiologic-pathologic correlation and allows discrimination of different types of response according to the molecular profile.

© 2015 SESPM. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: garciamurc@gmail.com (C. García Mur).

Introducción

El cáncer de mama (CM) se clasifica en la actualidad según sus características genéticas o moleculares en 3 grandes grupos con implicaciones pronósticas y terapéuticas diferentes¹.

El papel de la resonancia magnética (RM) en el diagnóstico y estadificación del CM, en la planificación del tratamiento quirúrgico y en el cribado de las pacientes de alto riesgo está bien establecido.

Además de estas indicaciones, hay que resaltar dentro de las recomendaciones para el uso de RM mamaria de la Sociedad Europea de Especialistas en Cáncer de Mama la valoración de la respuesta a la terapia primaria sistémica (TPS) como una de las más aceptadas, con un nivel de evidencia tipo 1 y un grado de recomendación A².

El avance tecnológico de la RM ha permitido que la imagen diagnóstica se aproxime a la imagen molecular, que constituye el punto de partida para la elección de la TPS.

Los radiólogos que formamos parte de las unidades de mama trabajamos con las técnicas de imagen teniendo en cuenta los subtipos tumorales. De este modo, avanzamos en el conocimiento predictivo y pronóstico de la RM en la valoración de la respuesta a la TPS.

Los objetivos docentes son:

- 1 Analizar el papel de la RM en valorar la respuesta a TPS.
- 2 Conocer la respuesta del CM según el perfil inmunohistoquímico (IHQ).

Clasificación inmunohistoquímica del cáncer de mama

Los subtipos moleculares se definen con base en las características genéticas mediante el estudio de «microarrays». El análisis de los perfiles de expresión génica se considera en la actualidad la mejor forma de clasificar el CM; sin embargo, en la mayoría de los centros su uso se encuentra limitado, al ser una técnica cara y de difícil aplicación. Diversos estudios evidencian que con un número limitado de marcadores IHQ, disponibles en la mayoría de los servicios de Anatomía Patológica, se puede catalogar el CM en subtipos equivalentes a los basados en perfiles de expresión génica. Por este motivo, la clasificación del CM mediante características IHQ ha sido aceptada como una alternativa útil al análisis genético³.

En función de las características IHQ se distinguen los siguientes subtipos de CM: luminal, HER2+ y triple negativo (TN) (fig. 1).

El subtipo luminal se caracteriza por la expresión de receptores hormonales, estrogénicos o de progesterona; el subtipo HER2+, por expresar el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano y presentar receptores hormonales negativos, y el subtipo TN, no expresa receptores hormonales ni HER2. Por otro lado, el tipo luminal se subdivide en función del índice de proliferación celular Ki-67 y de la expresión HER2 en luminal A (HER2- y Ki-67 < 14%), luminal B HER2- (HER2- y Ki-67 > 14%) y luminal B HER2+ (HER2+, independiente del Ki-67)³.

Estos subtipos IHQ presentan unas determinadas características por RM. El subtipo tumoral y el patrón de respuesta

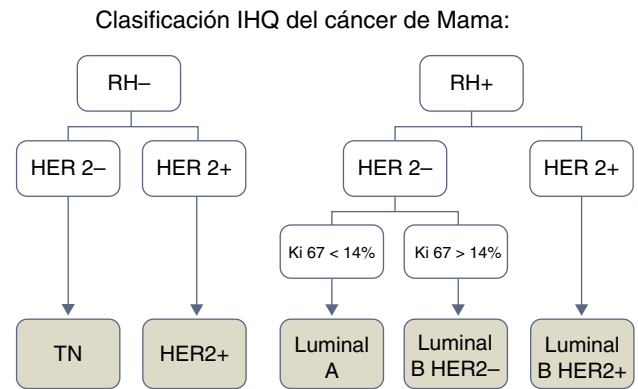


Figura 1 Clasificación inmunohistoquímica del cáncer de mama.

a la TPS influyen en la precisión de la RM para valorar el tumor residual⁴.

El subtipo HER2 ha revolucionado su pronóstico desde la incorporación de los anticuerpos monoclonales y presenta con frecuencia una respuesta completa radiológica y patológica⁵.

El subtipo TN suele presentar realce tipo masa y un patrón morfológico de respuesta tipo reducción concéntrica. Son tumores que responden bien a la TPS, sin embargo, hay que conocer la denominada paradoja de los tumores TN, de manera que a pesar de ser un subtipo con alta quimiosensibilidad, constituyen un grupo de mal pronóstico, a expensas de los casos no respondedores⁶.

El subtipo luminal se presenta frecuentemente como un realce tipo no masa. Es el subtipo que muestra un patrón de respuesta tipo fragmentación con mayor frecuencia. Son tumores poco respondedores a TPS y en este grupo la respuesta completa patológica no es un buen indicador pronóstico⁷.

Terapia primaria sistémica

El desarrollo de la TPS ha conseguido grandes avances en el CM localmente avanzado:

1. Aumentar la tasa de cirugía conservadora mamaria.
2. Aumentar la supervivencia libre de enfermedad.
3. Desarrollar esquemas terapéuticos más eficaces e individualizados basándose en la expresión de determinados marcadores biológicos y genéticos.
4. Evaluar in vivo la quimiosensibilidad tumoral, siendo la respuesta radiológica completa un indicador de supervivencia libre de enfermedad.

Además, determinados subtipos se benefician de terapias específicas. La sobreexpresión del oncogén HER2+ permite el tratamiento con anticuerpos monoclonales dirigidos frente al mismo. Los tumores que presentan receptores estrogénicos y/o de progesterona se benefician de tratamiento hormonal. Estas terapias específicas consiguen una mejor respuesta al tratamiento neoadyuvante y han mejorado la supervivencia libre de enfermedad.

En casos de mala respuesta a la TPS es recomendable reevaluar el perfil IHQ, ya que se han descrito variaciones

secundarias al tratamiento neoadyuvante. En los casos en los que se confirme la variación del perfil IHQ, la reorientación de la terapia sistémica puede mejorar la respuesta tumoral^{8,9}.

Evaluación de la respuesta a terapia primaria sistémica

La RM se ha incorporado progresivamente en la práctica clínica de la radiología mamaria y su papel en la monitorización de la respuesta radiológica a la TPS está bien establecido y documentado. Dentro de las recomendaciones para el uso de RM mamaria de la Sociedad Europea de Especialistas en Cáncer de Mama, la valoración de la respuesta a la TPS constituye una de las indicaciones más aceptadas, con un nivel de evidencia tipo 1 y un grado de recomendación A². En el caso de pacientes candidatas a mastectomía según criterios clínicos o establecidos en la RM de estadificación, el estudio de RM pos-TPS es opcional, puesto que no modifica la indicación quirúrgica.

El examen clínico y las técnicas de imagen convencionales (mamografía y ecografía) son métodos reconocidos para cuantificar la respuesta tumoral; sin embargo, la mayoría de los autores describen una mayor correlación radiopatológica en la valoración del tamaño tumoral mediante RM.

En la práctica habitual se realiza un estudio mamográfico al finalizar la TPS para valorar la respuesta tumoral y la localización del marcador, siendo importante la identificación de microcalcificaciones residuales que pueden traducir cambios pos-TPS o carcinoma in situ y que no siempre se valoran correctamente mediante RM. La ecografía también tiene un papel importante en el contexto de la TPS, siendo la técnica empleada para la monitorización del tamaño tumoral durante los ciclos intermedios. Algunos estudios refieren una precisión similar en la valoración del tamaño tumoral tras TPS en ecografía y RM¹⁰.

La RM nos permite una valoración más exacta de la respuesta al tratamiento neoadyuvante y de la extensión tumoral pos-TPS, siendo este dato esencial para planificar el tratamiento más adecuado, aumentando el porcentaje de pacientes que pueden beneficiarse de una cirugía conservadora¹⁰⁻¹².

El protocolo básico de RM debe incluir unas secuencias que permitan una correcta resolución temporoespacial para estudiar las características morfológicas y funcionales y calcular la diferencia del tamaño tumoral de los estudios pos-TPS respecto al realizado pre-TPS.

Protocolo de RM mamaria

Las pacientes son estudiadas en posición de decúbito prono para minimizar los artefactos respiratorios, utilizando una antena de superficie específica.

Las secuencias básicas son:

1. Secuencia FSE potenciada en T2 con o sin supresión grasa precontraste. Nos aporta información morfológica.
2. Estudio dinámico 3D eco de gradiente con supresión grasa:
 - a Secuencia potenciada en T1 basal.
 - b Seis secuencias tras administrar contraste, con una cadencia aproximada de minuto por secuencia: dosis

de 0,1-0,2 mmol/Kg de Gd-DTPA a través de una vía intravenosa, a una velocidad de 2,5-3 ml/seg, seguida de un bolo de suero salino de 20 ml.

3. Secuencia difusión (SE-EPI) que se puede obtener con diferentes factores de corrección, b = 500, 600 y 1.000.

Posteriormente se realiza el posprocesado en la estación de trabajo, que incluye:

- 1 Imágenes en sustracción: se obtienen al restar las secuencias poscontraste de la secuencia sin contraste. Permite valorar únicamente las áreas de realce.
- 2 Proyecciones de máxima intensidad.
- 3 Reconstrucción multiplanar: son importantes para obtener imágenes tridimensionales siguiendo la arquitectura del lóbulo mamario.
- 4 Curvas funcionales o de relación de intensidad de señal en el tiempo: determinan información cuantitativa y cualitativa de la variación en el tiempo de la intensidad de realce de las lesiones.
- 5 Cálculo del coeficiente de difusión aparente (CDA) y del porcentaje de restricción a la difusión. Aporta una valoración cuantitativa del grado de restricción a la difusión de la lesión tumoral.

Se valoran criterios morfológicos y funcionales de acuerdo con la clasificación BI-RADS.

Respuesta radiológica

Para valorar la respuesta radiológica a la TPS se calcula la diferencia del tamaño tumoral del estudio pre-TPS de estadificación locorregional con el estudio pos-TPS realizado tras 10-15 días de haber finalizado la terapia sistémica. Las imágenes multiplanares nos ayudan a establecer el tamaño tumoral mayor en los 3 ejes del espacio. Es importante marcar el tumor antes de iniciar el tratamiento neoadyuvante con uno o 2 marcadores habitualmente con guía ecográfica (si son lesiones nodulares se suele usar uno central, y si son lesiones más extensas, se utilizan 2), para que en los casos con respuesta completa radiológica se pueda colocar un arpón localizador ante un tratamiento conservador de la mama^{12,13}.

Existen diferentes escalas para establecer la respuesta radiológica (RECIST, OMS, etc.). En nuestro centro utilizamos los de la Unión Internacional de Control del Cáncer¹², que distingue 4 tipos de respuesta radiológica local (figs. 2 y 3):

1. No respuesta: sin cambios en el tamaño tumoral.
2. Respuesta parcial menor: el tamaño tumoral disminuye menos del 50% del diámetro mayor.
3. Respuesta parcial mayor: el tamaño tumoral disminuye más del 50% del diámetro mayor.
4. Respuesta completa: desaparición de las lesiones y ausencia de áreas de realce patológicas.

Para valorar la respuesta radiológica se considera la disminución del diámetro tumoral mayor. Algunos autores defienden el uso de la reducción del volumen tumoral como parámetro de respuesta en la RM¹⁴⁻¹⁶. Sin embargo, la reducción del diámetro mayor es el parámetro que determina

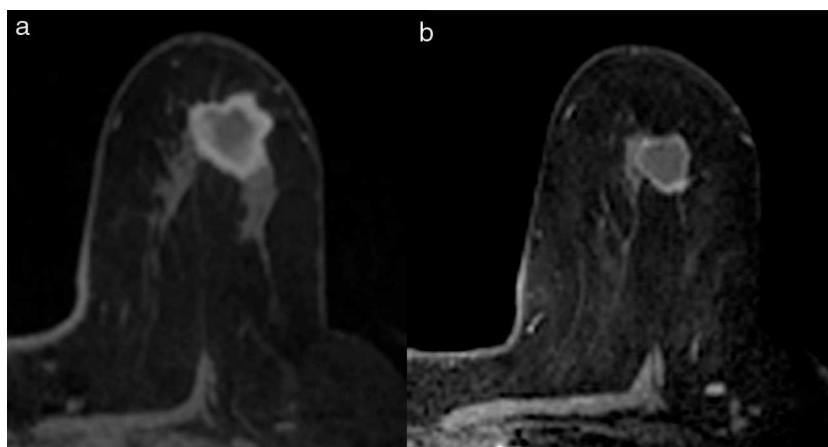


Figura 2 Respuesta radiológica parcial menor. a. RM pre-TPS. b. RM pos-TPS.

la planificación quirúrgica y la estadificación tumoral en la clasificación TNM.

Existe variabilidad en la literatura en cuanto a la definición de respuesta radiológica completa, considerando algunos trabajos la ausencia de realce, mientras que otros la definen como un realce igual o menor que el tejido glandular normal¹⁰.

Desde un punto de vista morfológico la respuesta se clasifica en 3 grupos:

1. Tipo reducción concéntrica: la disminución del tamaño tumoral es circunferencial (el tumor disminuye de la periferia hacia el centro) (fig. 4).
2. Tipo fragmentación: la tumoración presenta rotura o segmentación interna, sin variación del tamaño tumoral (fig. 5).
3. Tipo mixto: se observan ambos patrones de respuesta.

El tipo reducción concéntrica lo observamos con mayor frecuencia en los carcinomas de estirpe ductal, y el tipo fragmentación, en los de estirpe lobulillar. El patrón de reducción concéntrica puede modificar la indicación de mastectomía a cirugía conservadora, mientras que el patrón de fragmentación con frecuencia obliga a realizar mastectomía si el tamaño de la lesión lo requería en la estadificación inicial.

Atendiendo al perfil IHQ, el CM muestra un tipo de realce y de respuesta característico^{17,18}.

Respuesta patológica

Para medir la respuesta patológica debe utilizarse un protocolo estandarizado que indique el tamaño tumoral residual y el porcentaje de celularidad tumoral en la pieza quirúrgica. Los tumores de morfología muy irregular o fragmentados pueden dificultar la medición exacta del tamaño tumoral por parte del patólogo. Existen múltiples clasificaciones, entre las que destacan el sistema de Miller y Payne (fig. 6) y el de la carga tumoral residual (Residual Cancer Burden).

En la práctica clínica se utiliza con mayor frecuencia la escala de Miller Payne, que valora por separado la respuesta patológica local de la regional o ganglionar. A nivel local distingue 5 grados de respuesta patológica en función de la reducción de la celularidad tumoral invasiva y el estado ganglionar lo clasifica en 4 grupos¹⁹.

La clasificación del sistema de carga tumoral residual se desarrolló en 2007 por el MD Anderson Cancer Center. Se trata de un método que valora de manera cuantitativa la respuesta gracias a una fórmula disponible en la red con la que se obtiene un valor numérico que mide de manera conjunta la carga tumoral residual local y ganglionar. Se obtiene un

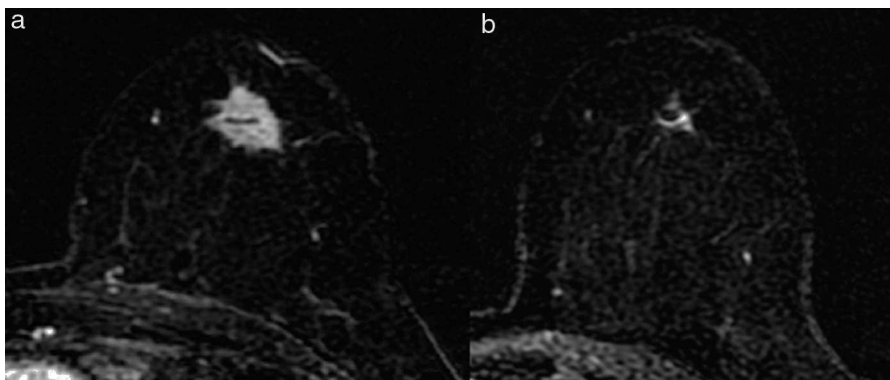


Figura 3 Respuesta radiológica parcial mayor. a. RM pre-TPS. b. RM pos-TPS.

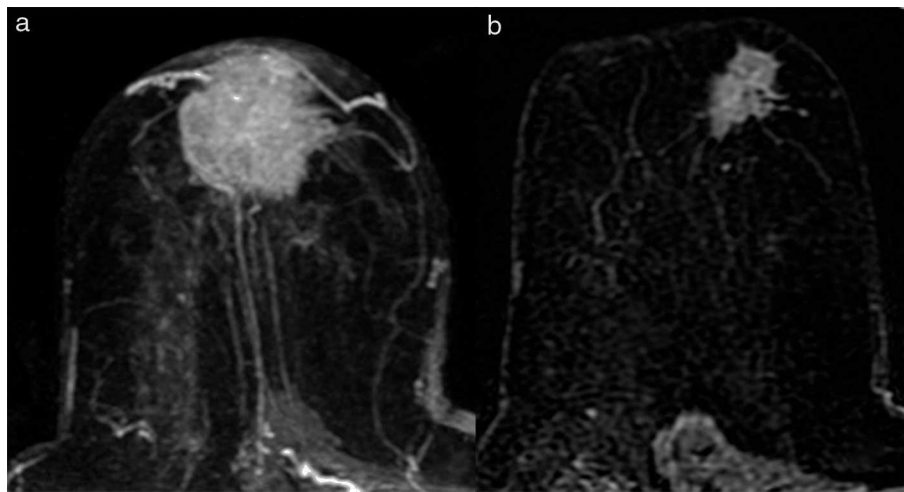


Figura 4 Respuesta radiológica parcial mayor: patrón morfológico tipo reducción concéntrica. a. RM pre-TPS. b. RM pos-TPS.

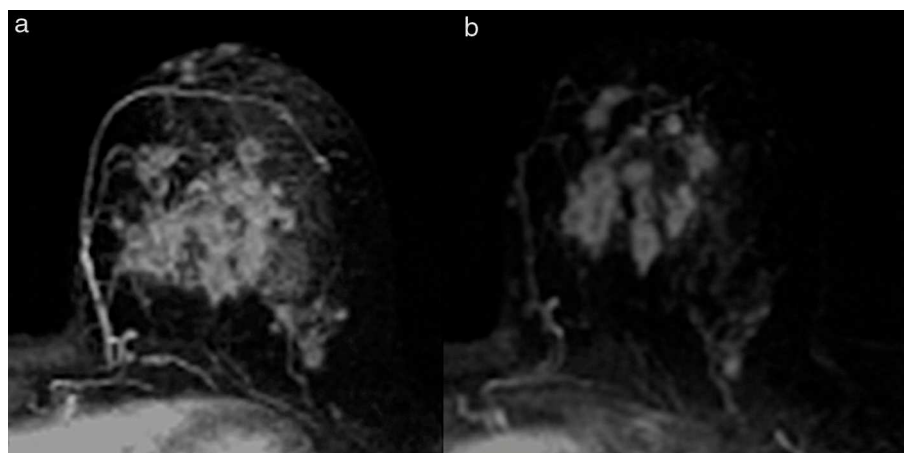


Figura 5 Respuesta radiológica parcial menor: patrón morfológico tipo fragmentación. a. RM pre-TPS. b. RM pos-TPS.

resultado numérico que se extrapola a una escala cualitativa de 4 categorías²⁰.

La respuesta patológica completa a la TPS ha demostrado asociar buenas tasas de supervivencia a largo plazo, y fue

aceptada en 2012 por la FDA como un referente válido para la aprobación acelerada de fármacos en neoadyuvancia²¹. Sin embargo, entre el 60-85% de las pacientes no presenta respuestas patológicas completas, dependiendo la supervivencia en estos casos de la extensión tumoral residual y del pronóstico inicial²².

Clasificación miller y payne: respuesta patológica local

G1	Sin cambios en celularidad tumoral invasiva
G2	Reducción < 30%
G3	Reducción entre 30% - 90%
G4	Reducción > 90%
G5	Ausencia de células tumorales infiltrantes

Figura 6 Clasificación de respuesta patológica de Miller y Payne.

Precisión de la RM

La RM presenta una buena precisión diagnóstica en la valoración de la respuesta tumoral a la TPS, con una excelente correlación radiopatológica¹⁵. La realización de RM antes y después de la TPS, así como la toma de biopsias antes de la TPS y el análisis anatomopatológico de la pieza quirúrgica, han permitido evaluar la precisión de la RM.

Sin embargo, la RM también presenta sus limitaciones, y entre las causas más frecuentes de discordancia radiopatológica encontramos la existencia de falsos negativos: focos de carcinoma infiltrante menores de 5 mm y tumores lobulilares o de estirpe no usual como los mucinosos; y de falsos positivos: focos o áreas de realce por carcinoma in situ (que plantean el diagnóstico diferencial con el carcinoma infiltrante) o cambios fibrosos pos-TPS; la presencia de tumores

con subtipo luminal puede provocar tanto falsos negativos como falsos positivos²³.

Avances en imagen

El futuro de la RM en la enfermedad mamaria señala a la técnica de difusión (DWI) como una secuencia que abre un horizonte en el estudio biológico y funcional del CM. Permite caracterizar y obtener información acerca de sus características histológicas (densidad celular, necrosis y mitosis).

La secuencia de difusión es un método no invasivo de gran utilidad para monitorizar la respuesta a la TPS y para evaluar la masa tumoral residual de forma precoz sin administrar contraste intravenoso.

El CDA permite cuantificar el grado de restricción a la libre difusión de las moléculas de agua en el tejido tumoral. Variaciones en el CDA ayudan a cuantificar la respuesta a la TPS por su efecto citolítico sobre las células tumorales, observando un aumento del CDA en los casos con buena respuesta. Sin embargo, ante una mala respuesta, la estabilidad del CDA constituye un parámetro adicional a favor de un cambio en la línea de tratamiento^{24,25}.

La espectroscopia por RM y las constantes farmacocinéticas son técnicas que también aportan información sobre la respuesta tumoral precoz, sin embargo, en la práctica habitual su uso no está generalizado.

La espectroscopia por RM se utiliza para estudiar el metabolismo mamario, aportando información bioquímica tumoral a través del registro de las señales (picos) de los metabolitos en el área a estudiar. Permite detectar una respuesta precoz basándose en los cambios en la concentración de colina, como marcador de proliferación celular.

La valoración de las constantes farmacocinéticas puede predecir la respuesta tumoral al tratamiento neoadyuvante. En esta línea, distintos trabajos han demostrado que su modificación precoz se asocia con la respuesta tumoral al valorar cambios en los microvasos tumorales²⁶.

Desde los comités de enfermedad mamaria los radiólogos trabajamos en el desarrollo de técnicas de imagen que nos permitan establecer unos biomarcadores consistentes y válidos que lleven a un manejo integrado del CM.

Conclusiones

La RM es la técnica de imagen más adecuada para monitorizar la respuesta tumoral a TPS.

La RM nos permite un mayor conocimiento morfológico y funcional de las características y patrones de respuesta de los subtipos IHQ del CM.

Responsabilidades éticas

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

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

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

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Loo CE, Straver ME, Rodenhuis S, Muller SH, Wesseling J, Vrancken Peeters F M.J., et al. Magnetic resonance imaging response monitoring of breast cancer during neoadjuvant chemotherapy: Relevance of breast cancer subtype. *J Clin Oncol.* 2011;29:660–6.
2. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, Decker T, Federico M, Gilbert FJ, et al. Magnetic resonance imaging of the breast: Recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer.* 2010;46:1296–316.
3. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: Highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol.* 2011;22:1736–47.
4. McGuire KP, Toro-Burguete J, Dang H, Young J, Soran A, Zuley M, et al. MRI staging after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: Does tumor biology affect accuracy? *Ann Surg Oncol.* 2011;18:3149–54.
5. Houssami N, Macaskill P, von Minckwitz G, Marinovich ML, Mamounas E. Meta-analysis of the association of breast cancer subtype and pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Cancer.* 2012;48:3342–54.
6. Carey LA, Dees EC, Sawyer L, Gatti L, Moore DT, Collichio F, et al. The triple negative paradox: Primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Cancer Res.* 2007;13:2329–34.
7. Lee HJ, Song IH, Seo AN, Lim B, Kim JY, Lee JJ, et al. Correlations between molecular subtypes and pathologic response patterns of breast cancers after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2015;22:392–400.
8. Berruti A, Generali D, Kaufmann M, Puztai L, Curigliano G, Aglietta M, et al. International expert consensus on primary systemic therapy in the management of early breast cancer: Highlights of the Fourth Symposium on Primary Systemic Therapy in the Management of Operable Breast Cancer, Cremona, Italy (2010). *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2011;2011:147–51.
9. Kaufmann M, Karn T, Ruckhäberle E. Controversies concerning the use of neoadjuvant systemic therapy for primary breast cancer. *World J Surg.* 2012;36:1480–5.
10. 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;105:321–33.
11. Londero V, Bazzocchi M, del Frate C, Puglisi F, di Loreto C, Francescutti G, et al. Locally advanced breast cancer: Comparison of mammography, sonography and MR imaging in evaluation of residual disease in women receiving neoadjuvant chemotherapy. *Eur Radiol.* 2004;14:1371–9.
12. Wittekind C, Hutter R, Greene FL, Klimpfinger M, Sobin LH. Union for International Cancer Control (UICC). *TNM Atlas.* 5th ed. Heidelberg, Germany: Springer; 2005.
13. Oh JL, Nguyen G, Whitman GJ, Hunt KK, Yu TK, Woodward WA, et al. Placement of radiopaque clips for tumor localization in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy and breast conservation therapy. *Cancer.* 2007;110:2420–7.
14. Partridge SC, Gibbs JE, Lu Y, Esserman LJ, Tripathy D, Wolverton DS, et al. MRI measurements of breast tumor volume predict

- response to neoadjuvant chemotherapy and recurrence-free survival. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;184:1774–81.
15. Hylton N, Blume J, Gatsonis C, Gomez R, Bernreuter W, Pisano E, et al. MRI tumor volume for predicting response to neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer: Findings from ACRIN 6657/CALGB 150007 [Abstract]. *J Clin Oncol.* 2009;27 Suppl 15:A529.
 16. Marinovich ML, Sardanelli F, Ciatto S, Mamounas E, Brennan M, Macaskill P, et al. Early prediction of pathologic response to neoadjuvant therapy in breast cancer: Systematic review of accuracy of MRI. *Breast.* 2012;21:669–77.
 17. Arrechea Irigoyen MA, Vicente García F, Córdoba Iturriagagotia A, Ibáñez Beroiz B, Santamaría Martínez M, Guillén Grima F. Molecular subtypes of breast cancer: Prognostic implications and clinical and immunohistochemical characteristics. *An Sist Sanit Navar.* 2011;34:219–33.
 18. Perou CM, Børresen-Dale AL. Systems biology and genomics of breast cancer. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2011;3, pii: a003293.
 19. Ogston KN, Miller ID, Payne S, Hutcheon AW, Sarkar TK, Smith I, et al. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: Prognostic significance and survival. *Breast.* 2003;12:320–7.
 20. Tresserra F, Martínez MA, González-Cao M, Rodríguez I, Viteri S, Baulies S, et al. Respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante: correlación entre 2 sistemas de gradación histológica. *Rev Senol Patol Mamar.* 2013;26:77–84.
 21. U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for industry pathologic complete response in neoadjuvant treatment of high-risk early-stage breast cancer: Use as an endpoint to support accelerated approval. October 2012. [consultado 12 Ene 2015]. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM305501.pdf>
 22. Sheri A, Johnston S. New developments and future directions in systemic therapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2013;25: 117–26.
 23. Lobbes MB, Prevost R, Smidt M, Tjan-Heijnen VC, van Goethem M, Schipper R, et al. The role of magnetic resonance imaging in assessing residual disease and pathologic complete response in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy: A systematic review. *Insights Imaging.* 2013;4: 163–75.
 24. Wu LM, Hu JN, Gu HY, Hua J, Chen J, Xu JR. Can diffusion-weighted MR imaging and contrast-enhanced MR imaging precisely evaluate and predict pathological response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer? *Breast Cancer Res Treat.* 2012;135:17–28.
 25. Richard R, Thomassin I, Chapellier M, Scemama A, Cremoux P, Varna M, et al. Diffusion-weighted MRI in pretreatment prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *Eur Radiol.* 2013;23:2420–31.
 26. Extano J, García-Lallana Valbuena A, Antón Ibáñez I, Elizalde A, Pina L, García-Foncillas J, et al. Evaluación de la reproducibilidad de un protocolo de resonancia magnética dinámica para el estudio farmacocinético de los tumores de mama. *Radiología.* 2015;57:44-9.