

# Acurácia da ressonância magnética das mamas na avaliação da resposta a quimioterapia neoadjuvante: estudo de 310 casos em um centro oncológico

*Accuracy of breast magnetic resonance imaging in evaluating the response to neoadjuvant chemotherapy: a study of 310 cases at a cancer center*

Erika Marina Solla Negrão<sup>1,a</sup>, Almir Galvão Vieira Bitencourt<sup>2,b</sup>, Juliana Alves de Souza<sup>2,c</sup>, Elvira Ferreira Marques<sup>2,d</sup>

1. Hospital de Câncer de Barretos/Instituto de Prevenção Campinas, Barretos, SP, Brasil. 2. A.C.Camargo Cancer Center – Departamento de Imagem, São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência: Dr. Almir Galvão Vieira Bitencourt. A.C.Camargo Cancer Center – Departamento de Imagem. Rua Professor Antônio Prudente, 211, Liberdade. São Paulo, SP, Brasil, 01509-010. E-mail: [almir.bitencourt@accamargo.org.br](mailto:almir.bitencourt@accamargo.org.br).

a. <https://orcid.org/0000-0001-8080-8787>; b. <https://orcid.org/0000-0003-0192-9885>; c. <https://orcid.org/0000-0002-9828-670X>;

d. <https://orcid.org/0000-0001-7572-9371>.

Recebido para publicação em 28/12/2018. Aceito, após revisão, em 18/2/2019.

*Como citar este artigo:*

Negrão EMS, Bitencourt AGV, Souza JA, Marques EF. Acurácia da ressonância magnética das mamas na avaliação da resposta a quimioterapia neoadjuvante: estudo de 310 casos em um centro oncológico. *Radiol Bras.* 2019 Set/Out;52(5):299–304.

**Resumo Objetivo:** Avaliar a acurácia da ressonância magnética (RM) das mamas na identificação de resposta patológica completa em pacientes com câncer de mama submetidas a quimioterapia neoadjuvante (QTN).

**Materiais e Métodos:** Teste de validação diagnóstica, realizado por meio de estudo observacional, unicêntrico e retrospectivo. As variáveis avaliadas no estudo foram idade, resultado histológico e imuno-histoquímico da biópsia, análise da RM após QTN e análise histológica da peça cirúrgica, com cálculo do índice *residual cancer burden*. Os resultados da resposta radiológica pela RM foram comparados com a resposta patológica na peça cirúrgica (padrão ouro).

**Resultados:** Foram incluídos 310 tumores de 308 pacientes com média de idade de 47 anos (variação: 27 a 85 anos). A acurácia da RM foi 79%, com sensibilidade de 75%, especificidade de 83%, valor preditivo positivo de 75% e valor preditivo negativo de 83%. Estratificando-se por subtipo molecular, a detecção da resposta patológica pela RM obteve os melhores percentuais de acerto no subtipo HER2 superexpresso, com sensibilidade e especificidade de 82% e 89%, respectivamente, seguido do subtipo triplo negativo, com sensibilidade e especificidade de 78% e 83%, respectivamente.

**Conclusão:** A RM demonstrou boa acurácia na predição de resposta patológica completa após QTN. A sensibilidade e o valor preditivo positivo foram mais altos nos subtipos triplo negativo e HER2 superexpresso.

**Unitermos:** Neoplasias da mama; Quimioterapia combinada; Ressonância magnética; Neoplasias de mama triplo negativas; Receptor ErbB-2.

**Abstract Objective:** To evaluate the accuracy of magnetic resonance imaging (MRI) of the breasts in the identification of a pathological complete response in patients with breast cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy (NAC).

**Materials and Methods:** This was a single-center, retrospective, observational study designed to validate a diagnostic test. The following variables were evaluated: age; results of the histological and immunohistochemical analysis of the biopsy; post-NAC MRI findings; and results of the histological analysis of the surgical specimen, using the residual cancer burden index. The radiological response, as assessed by MRI, was compared with the pathological response, as assessed by histological analysis of the surgical specimen (the gold standard method).

**Results:** We evaluated 310 tumors in 308 patients. The mean age of the patients was 47 years (range, 27–85 years). For identifying a pathological complete response, breast MRI had an overall accuracy of 79%, with a sensitivity of 75%, specificity of 83%, positive predictive value of 75%, and negative predictive value of 83%. When that accuracy was stratified by molecular subtype, it was best for the HER2 subtype, with a sensitivity and specificity of 82% and 89%, respectively, followed by the triple-negative subtype, with a sensitivity and specificity of 78% and 83%, respectively.

**Conclusion:** Breast MRI showed good accuracy in the prediction of a pathological complete response after NAC. The sensitivity and positive predictive value were highest for the HER2 and triple-negative subtypes.

**Keywords:** Breast neoplasms; Drug therapy, combination; Magnetic resonance imaging; Triple negative breast neoplasms; Receptor, ErbB-2.

## INTRODUÇÃO

A quimioterapia neoadjuvante (QTN) para o câncer de mama, que inicialmente surgiu como tratamento de resgate ao tumor inoperável, mostrou grandes progressos.

Seu uso aumentou e foi demonstrado que ela era tão eficaz quanto a terapia adjuvante pós-operatória<sup>(1–3)</sup>, apresentando potenciais vantagens como redução do tumor primário, com conversão de candidatas a mastectomia

para cirurgia conservadora, tratamento dos linfonodos axilares podendo converter o tratamento com esvaziamento axilar para biópsia do linfonodo sentinela, avaliação *in vivo* da resposta à QTN e ainda detecção da resposta patológica completa (RPC) pós-QTN. A RPC foi proposta como um objetivo substituto para a previsão de longo prazo de benefício clínico, visto que pacientes que obtiveram RPC tiveram maior sobrevida global e livre de doença, com valor prognóstico maior em subtipos tumorais agressivos (triplo negativo e HER2)<sup>(4)</sup>.

A avaliação da resposta à QTN normalmente é feita usando a combinação de exame clínico e técnicas de imagem. A ressonância magnética (RM) tem sido demonstrada como a modalidade de imagem mais sensível para seguir a resposta da paciente à QTN<sup>(5-7)</sup>. A captação de contraste na RM com avaliação dinâmica pelo contraste pode detectar angiogênese tumoral, mudanças associadas na microcirculação do tumor e, inclusive, aumento da permeabilidade dos vasos neoformados. Assim, fornece uma visão sobre a fisiopatologia da resposta do tumor à QTN, permitindo uma avaliação mais precoce e precisa da resposta à QTN do que a avaliação somente anatômica realizada na mamografia e ultrassonografia<sup>(8)</sup>.

Mesmo sendo excelente teste, a RM não é perfeita. Discrepâncias entre achados de RM e patologia cirúrgica são bem documentadas. Superestimação da doença residual pode resultar em cirurgia maior do que é realmente necessário (cirurgias conservadoras maiores, margens mais amplas e mastectomia)<sup>(9,10)</sup> e a subestimação pode resultar em cirurgia insuficiente, resultando em margens positivas e reexcisões. Portanto, é importante entender quando os achados da RM, particularmente as respostas radiológicas completas (RRCs), são confiáveis e quando elas são menos precisas<sup>(11)</sup>. A literatura demonstrou que a precisão da RM pós-QTN é relacionada ao subtipo de tumor, com a evidência mais forte baseada em ensaios multi-institucionais<sup>(12)</sup>.

O objetivo deste estudo é avaliar a acurácia da RM das mamas na identificação de RPC em pacientes com câncer de mama submetidas a QTN.

## MATERIAIS E MÉTODOS

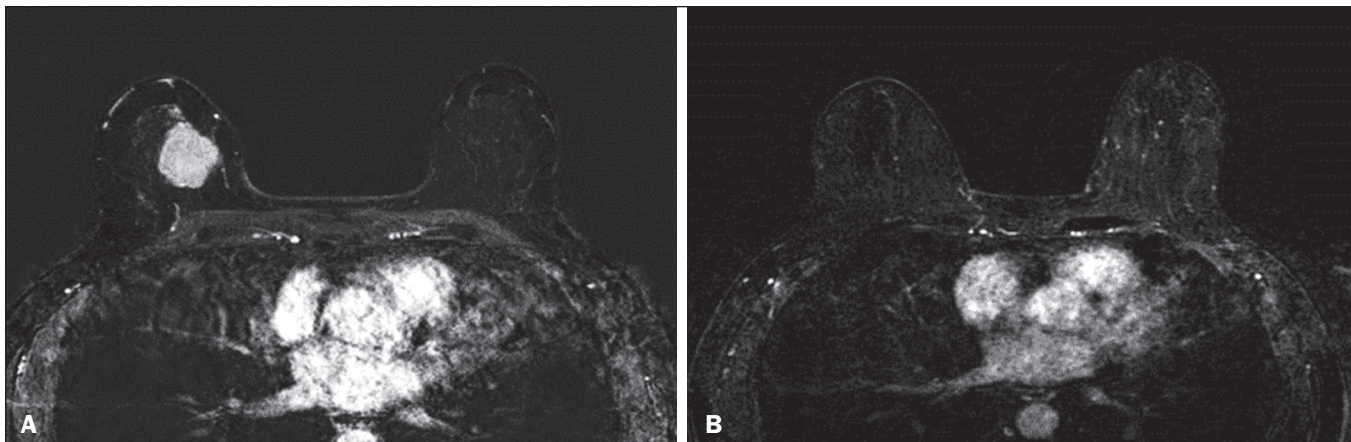
Trata-se de estudo de validação de teste diagnóstico, com análise retrospectiva de dados e imagens e prontuário eletrônico, aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição. Foram incluídas no estudo pacientes com diagnóstico de câncer de mama submetidas a QTN e que realizaram RM das mamas ao final do tratamento, antes da cirurgia, no período de outubro de 2014 a julho de 2017. Foram excluídas do estudo pacientes que não realizaram tratamento cirúrgico na instituição ou que tinham dados incompletos ou insuficientes da análise patológica.

As variáveis avaliadas no estudo foram idade, resultados histológico e imuno-histoquímico da biópsia, dados da análise da RM de mamas após QTN e análise histológica da peça cirúrgica. Os tumores foram classificados

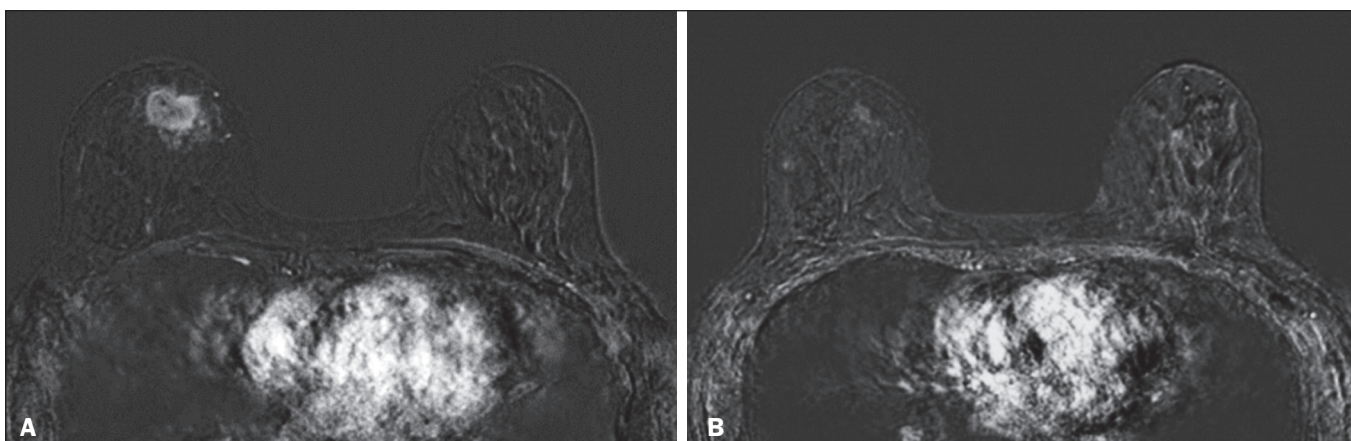
conforme a imuno-histoquímica, usando-se os biomarcadores de receptores hormonais (estrógeno e progesterona), HER2 e o marcador Ki-67, em: luminal A (receptores hormonais positivos e Ki-67 inferior a 20%); luminal B (receptores hormonais positivos e Ki-67 maior ou igual a 20%); luminal B HER2 (receptores hormonais positivos e HER2 positivo); HER2 superexpresso (receptores hormonais negativos e HER2 positivo); e triplo negativo (todos os receptores negativos). O material proveniente da ressecção cirúrgica oncológica foi analisado e classificado conforme o protocolo do departamento de patologia da instituição, com cálculo do índice *residual cancer burden* (RCB)<sup>(13)</sup>. De acordo com o RCB, a resposta patológica foi dividida em: classe 0 (RPC); classe I (doença residual mínima); classe II (doença residual moderada); e classe III (doença residual extensa). Para fins de comparação com os resultados da RM, o critério considerado para RPC foi resolução da doença invasiva mamária. Os casos de componente residual exclusivamente *in situ* (carcinoma ductal *in situ*) ou micrometástase axilar exclusiva foram considerados como resposta completa.

As imagens da RM foram obtidas com as pacientes em decúbito ventral, em aparelhos de 1,5 T Signa HDxt (GE Healthcare; Milwaukee, WI, EUA) e Achieva (Philips Medical Systems; Best, Holanda), usando bobina específica de mama. As imagens da RM pós-QTN foram analisadas, independentemente e cegamente aos resultados cirúrgicos, por duas radiologistas com experiência de 4 anos e 10 anos de radiologia mamária, que determinavam se havia RRC ou não-RRC. As lesões identificadas na mama foram classificadas segundo os critérios estabelecidos pelo Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) MRI. Para avaliação de resposta à QTN na RM, buscou-se por área de realce anômalo na região da lesão prévia ou clipe (quando presente o artefato de suscetibilidade), nas sequências precoce (cerca de 100 segundos da infusão de contraste) e tardia (6 minutos da infusão de contraste), adquiridas nos eixos axial e sagital, respectivamente. Considerou-se identificação de resposta completa e RM negativa para lesão residual pelo realce do contraste igual ou inferior ao tecido mamário normal. Para avaliar o nível de concordância ou reprodutibilidade entre os dados analisados, utilizou-se o cálculo do coeficiente kappa e classificação dos níveis de concordância (ou reprodutibilidade)<sup>(14)</sup>.

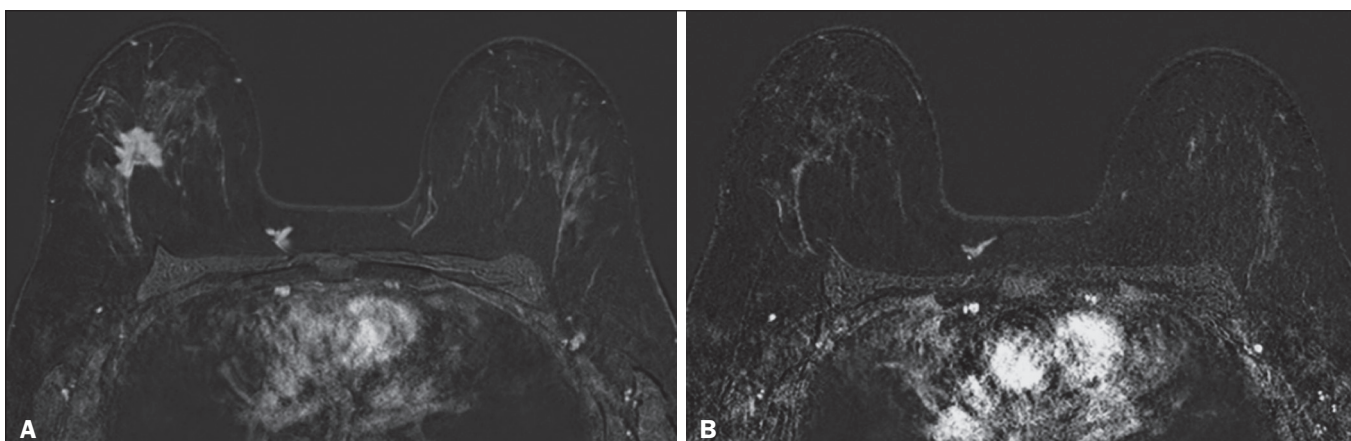
Os resultados da resposta radiológica pela RM após QTN, identificados como RRC e não-RRC, foram comparados com a resposta patológica na peça cirúrgica (padrão ouro), identificados como RPC e não-RPC. Foram considerados concordantes os casos de RRC com RPC (verdadeiro-positivo – Figura 1) e não-RRC com não-RPC (verdadeiro-negativo – Figura 2) e considerados discordantes os casos de RRC com não-RPC (falso-positivo – Figura 3) e não-RRC com RPC (falso-negativo – Figura 4). O conceito de positivo utilizado foi a RPC, sendo assim, a sensibilidade foi calculada com base na razão entre os resultados



**Figura 1.** Exemplo de caso verdadeiro-positivo. RM pré-QTN (A) e pós-QTN (B) de paciente de 73 anos com carcinoma ductal invasivo *not special type* (NST), sub-tipo triplo negativo, grau histológico III, grau nuclear 3, Ki-67 40%. Estadiamento patológico final: ypT0ypN0.



**Figura 2.** Exemplo de caso verdadeiro-negativo. RM pré-QTN (A) e pós-QTN (B) de paciente de 54 anos com carcinoma ductal invasivo NST, subtipo luminal B, grau histológico III, grau nuclear 3, Ki-67 40%. Estadiamento patológico final: ypT2ypN1aypMX.



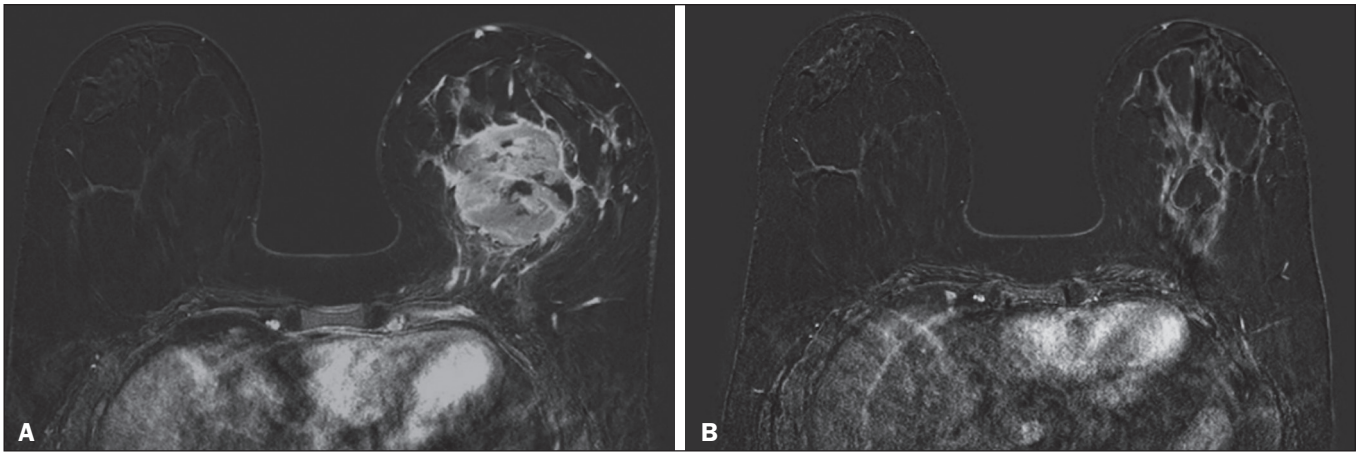
**Figura 3.** Exemplo de caso falso-positivo. RM pré-QTN (A) e pós-QTN (B) de paciente de 37 anos com carcinoma ductal invasivo NST, subtipo luminal B, grau histológico III, grau nuclear 3, Ki-67 30%. Estadiamento patológico final: ypT1bypN0(sn).

verdadeiro-positivos de RRC da RM pelo total de exames com RPC. O conceito de negativo utilizado foi o não-RPC, e dessa maneira, a especificidade foi calculada com base na razão entre os resultados verdadeiro-negativos de não-RRC pelo total de exames determinados como não-RPC. Ainda foram calculados valor preditivo negativo, valor preditivo

positivo e acurácia da RM, considerando a resposta patológica como padrão ouro.

## RESULTADOS

O estudo analisou 310 tumores em 308 pacientes (2 casos foram de tumores sincrônicos). A idade das pacientes



**Figura 4.** Exemplo de caso falso-negativo. RM pré-QTN (A) e pós-QTN (B) de paciente de 34 anos com carcinoma ductal invasivo NST, subtipo triplo negativo, grau histológico III, grau nuclear 3, Ki-67 90%. Estadiamento patológico final: ypT0ypNO.

variou entre 27 e 85 anos (média de 47 anos e mediana de 46 anos). Duzentas e dezenove pacientes possuíam RM pré-QTN e, dessas, o achado predominante foi lesão nodular em 149 casos (68%), lesão não nodular em 27 casos (12%) e ambos os achados em 43 exames (20%). As lesões foram únicas em 137 casos (63%) e multifocal/multicêntrica em 82 casos (37%). Considerando o estadiamento TNM, foram classificadas pela imagem 19 casos (9%) em T1 (T1c), 139 casos (63%) em T2 e 61 casos (28%) em T3. Cento e cinquenta e oito casos (72%) apresentavam linfonodos axilares homolaterais atípicos, considerados suspeitos.

Todos os casos receberam classificação nos subtipos moleculares, sendo predominante o luminal B, com 177 casos (57%), dos quais 55 (18%) foram classificados como luminal B HER2 positivo. Subtipo triplo negativo foi observado em 90 casos (29%) e HER2 superexpresso em 31 casos (10%). Por fim, 12 casos (4%) foram classificados como luminal A.

A avaliação dos exames de RM pós-QTN demonstrou 126 casos (41%) de RRC e 184 casos (59%) de não-RRC. Dos exames com lesão residual, 67 casos (22%) foram classificados como nódulo, 106 casos (34%) como área de realce não nodular ou foco residual, e 10 casos (3%) apresentavam ambos os achados.

A cirurgia predominante após QTN foi mastectomia, em 206 casos (67%), inclusive nos 2 casos sincrônicos. Foi realizada cirurgia conservadora em 102 casos (33%). O percentual de mastectomia foi maior nos subtipos luminais, chegando a 76% (102/134 casos). No subtipo luminal B HER2 e HER2 superexpresso foi 39% (55/141 casos) e no subtipo triplo negativo foi 57% (51/90 casos).

A análise histológica da peça cirúrgica demonstrou neoplasia residual em 184 casos (59%), ausente em 114 casos (37%), presença somente de carcinoma ductal *in situ* em 10 casos (3%) e apenas linfonodos axilares comprometidos, sem lesões residuais na mama em 2 casos (0,6%). A classificação do índice RCB determinou classe 0

para 116 casos (37%), classe I para 35 casos (11%), classe II para 98 casos (32%) e classe III para 61 casos (20%).

Dos 206 casos de tratamento cirúrgico com mastectomia, em 77 (37%) não foi detectada lesão residual na análise da peça. Dos 102 casos submetidos a cirurgia conservadora, em 53 casos (52%) a peça cirúrgica apresentava lesão residual.

Dos 310 tumores analisados, foram identificados corretamente pela RM 94 casos (30%) de ausência de doença invasiva mamária na peça cirúrgica (casos verdadeiro-positivos) e 152 casos (49%) com presença de doença invasiva mamária na peça cirúrgica (verdadeiro-negativos). Foram interpretados como RRC e na análise da peça observou-se doença invasiva residual em 32 casos (falso-positivos), e considerados não-RRC, mas na peça identificou-se RPC em 32 casos (falso-negativos). Desse modo, a acurácia da RM foi 79%, com sensibilidade de 75%, especificidade de 83%, valor preditivo positivo de 75% e valor preditivo negativo de 83%.

Estratificando-se por subtipo molecular, a detecção da resposta patológica pela RM obteve os melhores percentuais de acerto no subtipo HER2 superexpresso, com sensibilidade de 82% e especificidade de 89%, seguido do subtipo triplo negativo, com sensibilidade de 78% e especificidade de 83% (Tabela 1).

Dos 32 casos de falso-positivos, 25 foram do subtipo luminal (78%), sendo 2 casos de luminal A, 14 casos de

**Tabela 1**—Comparação por subtipos moleculares, da acurácia e demais parâmetros de validação.

Subtipo	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN	Acurácia
Todos os casos (n = 310)	75%	83%	75%	83%	79%
Luminais (n = 132)	58%	85%	48%	89%	79%
Luminal B HER2+ (n = 55)	78%	72%	67%	82%	74%
HER2 superexpresso (n = 31)	82%	89%	95%	67%	83%
Tripo negativo (n = 92)	78%	83%	88%	71%	80%

VPP, valor preditivo positivo; VPN, valor preditivo negativo.

luminal B e 9 casos de luminal B HER2. Houve 1 caso de HER2 superexpresso (3%) e 6 casos de triplo negativos (20%). Houve 5 casos de falso-positivos diagnosticados na peça cirúrgica com doença residual extensa (RCB classe III), sendo todos eles subtipos com RE positivo (4 luminais e 1 luminal B HER2). Estes casos foram caracterizados como RRC por ambos os observadores. Catorze casos de falso-positivos foram classificados como RCB classe I (42%) e 13 casos como RCB classe II (41%).

Dos 32 casos de falso-negativos, 16 foram do subtipo luminal (51%), sendo 11 casos de luminal B e 5 casos de luminal B HER2. Houve 4 casos de HER2 superexpresso (12%) e 12 casos de triplo negativos (37%).

Analisando a concordância entre as observadoras, observou-se concordância considerada substancial. Considerando os tipos moleculares, apesar de a concordância ter sido considerada substancial em todos os tipos, ela foi maior nos subtipos luminal A e luminal B (Tabela 2).

**Tabela 2**—Comparação da concordância nos subtipos moleculares.

Subtipo	P	Kappa	IC 95%	Concordância
Luminais	< 0,001	0,780	0,612-0,949	Substancial
Luminal B HER2+ e HER2 superexpresso	< 0,001	0,652	0,442-0,862	Substancial
Triplo negativo	< 0,001	0,626	0,423-0,828	Substancial
Todos os casos	< 0,001	0,713	0,602-0,823	Substancial

IC 95%, intervalo de confiança de 95%.

## DISCUSSÃO

Os resultados do estudo mostram que a RM apresentou acurácia de 79% para identificação de resposta patológica após QTN em pacientes com câncer de mama. A sensibilidade para detecção de RPC foi 75%. Separando os tumores por subtipos, a acurácia e a sensibilidade foram mais altas nos subtipos HER2 superexpresso e triplo negativo.

Metanálise recentemente realizada para pesquisa de detecção pela RM de RPC em pacientes submetidas a QTN encontrou 1560 estudos relevantes pela busca sistemática, restando 57 estudos elegíveis para análise<sup>(15)</sup>. Desses 57 estudos, apenas 2 possuíam número de pacientes superior a 300, um deles com 746<sup>(16)</sup> e o outro com 569 casos<sup>(17)</sup>. Os demais variaram de 21 e 264 pacientes. A sensibilidade combinada encontrada da RM em todos os estudos foi 64% (56–70%), a especificidade agrupada foi 92% (89–94%) e a acurácia foi 88% (85–91%). No presente trabalho foram selecionados 310 casos. A sensibilidade da RM foi superior, com 75%. A especificidade e a acurácia foram ligeiramente inferiores, respectivamente, de 83% e 79%.

Outras metanálises já haviam sido anteriormente realizadas com a intenção de pesquisar o valor da RM em prever a RPC, com variações maiores. Uma delas, que incluiu 35 estudos, encontrou valores de sensibilidade de 25–100% e especificidade de 50–97%<sup>(9)</sup>. Ainda antes, outra com 25 estudos incluídos encontrou 56–70% de sensibilidade e 90–92% de especificidade<sup>(18)</sup>.

Em outra revisão, com 44 estudos e 2050 pacientes, ficou demonstrado que a especificidade da RM foi maior quando o critério utilizado para RRC foi realce igual ou inferior ao parênquima mamário normal – mesmo critério considerado no presente estudo – em comparação com o critério de ausência completa de realce pelo contraste (83% vs. 54%;  $p = 0,02$ ). O uso desse critério pode permitir um melhor planejamento da cirurgia conservadora de mama<sup>(19)</sup>. Segundo o autor, a falsa detecção de malignidade residual pode estar condicionada ao aumento da permeabilidade vascular causada por mudanças inflamatórias ou reacionais pós-QTN. Por outro lado, isso pode potencialmente subestimar a pesquisa de RRC pelo efeito da QTN, em comparação ao critério mais rigoroso.

A diferença de acurácia da RM nos diferentes subtipos moleculares também foi analisada em estudo prévio com 264 casos<sup>(17)</sup>, sendo encontradas sensibilidade e especificidade global de 44% e 90%, respectivamente. Nos casos dos triplo negativos, porém, além da taxa de RPC ser maior (46%), a sensibilidade e a especificidade da RM aumentaram consideravelmente para 60% e 100%, respectivamente. No estudo atual, a RM no subtipo triplo negativo apresentou 83% de sensibilidade e 74% de especificidade.

Outro estudo com pesquisa de fatores que contribuíam significativamente para discrepância entre tamanhos de tumores na RM e na patologia, encontrou fatores significativos como o subtipo molecular, o grau nuclear e o padrão inicial de imagem na RM ( $p = 0,005$ ,  $0,007$ ,  $0,001$ , respectivamente). A discrepância foi menor no subtipo triplo negativo na comparação com tumores com receptor de estrógeno positivo ( $p = 0,005$ )<sup>(20)</sup>.

Os resultados do presente trabalho devem ser considerados no contexto de algumas limitações. O estudo foi retrospectivo, sem acompanhamento específico dos casos, mas sim com análise posterior dos resultados. Além disso, foi realizado num único centro oncológico. Ainda mais, o trabalho não fez correlação entre diferentes métodos como ultrassonografia e mamografia na comparação da acurácia da detecção de resposta após a QTN.

Os resultados aqui apresentados confirmam que a RM apresenta elevada sensibilidade para identificação de RPC à QTN. O alto valor preditivo positivo nos subtipos triplo negativo e HER2 aventa a possibilidade de acompanhamento por imagem dos casos com resposta completa na RM, após confirmação histológica da RPC, como eventual opção à abordagem cirúrgica. Nos casos de subtipos moleculares luminais, foi demonstrada a condição de menor precisão do método para detecção de resposta completa, podendo, nos casos de subestimação, estimular um tratamento cirúrgico conservador inapropriado.

## CONCLUSÃO

A RM demonstrou boa acurácia na predição de resposta à QTN no câncer de mama. A sensibilidade e o valor preditivo positivo da detecção de RPC foram mais altos

nos subtipos triplo negativo e HER2 superexpresso, considerados mais agressivos.

#### REFERÊNCIAS

1. Waldum HL, Sandvik AK, Brenna E, et al. Classification of tumours. *J Exp Clin Cancer Res*. 2008;27:70.
2. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JPA. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:188–94.
3. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, et al. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2001;(30):96–102.
4. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014;384:164–72.
5. Scheel JR, Kim E, Partridge SC, et al. MRI, clinical examination, and mammography for preoperative assessment of residual disease and pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: ACRIN 6657 Trial. *AJR Am J Roentgenol*. 2018;210:1376–85.
6. Weatherall PT, Evans GF, Metzger GJ, et al. MRI vs. histologic measurement of breast cancer following chemotherapy: comparison with x-ray mammography and palpation. *J Magn Reson Imaging*. 2001;13:868–75.
7. Londero V, Bazzocchi M, Del Frate C, 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.
8. Rauch GM, Adrada BE, Kuerer HM, et al. Multimodality imaging for evaluating response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2017;208:290–9.
9. Lobbes MBI, Prevos R, Smidt M, 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.
10. Kuzucan A, Chen JH, Bahri S, et al. Diagnostic performance of magnetic resonance imaging for assessing tumor response in patients with HER2-negative breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy is associated with molecular biomarker profile. *Clin Breast Cancer*. 2012;12:110–8.
11. Price ER, Wong J, Mukhtar R, et al. How to use magnetic resonance imaging following neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer. *World J Clin Cases*. 2015;3:607–13.
12. Mukhtar RA, Yau C, Rosen M, et al. Clinically meaningful tumor reduction rates vary by prechemotherapy MRI phenotype and tumor subtype in the I-SPY 1 TRIAL (CALGB 150007/150012; ACRIN 6657). *Ann Surg Oncol*. 2013;20:3823–30.
13. Osório CABT, Chaves Júnior MA, Soares FA. Avaliação de resposta patológica em câncer de mama após quimioterapia neoadjuvante: padronização de protocolo adaptado. *J Bras Patol Med Lab*. 2012;48:447–53.
14. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977;33:159–74.
15. Gu YL, Pan SM, Ren J, et al. Role of magnetic resonance imaging in detection of pathologic complete remission in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy: a meta-analysis. *Clin Breast Cancer*. 2017;17:245–55.
16. De Los Santos JF, Cantor A, Amos KD, et al. Magnetic resonance imaging as a predictor of pathologic response in patients treated with neoadjuvant systemic treatment for operable breast cancer. *Translational Breast Cancer Research Consortium Trial 017*. *Cancer*. 2013;119:1776–83.
17. Hayashi Y, Takei H, Nozu S, et al. Analysis of complete response by MRI following neoadjuvant chemotherapy predicts pathological tumor responses differently for molecular subtypes of breast cancer. *Oncol Lett*. 2013;5:83–9.
18. Yuan Y, Chen XS, Liu SY, et al. Accuracy of MRI in prediction of pathologic complete remission in breast cancer after preoperative therapy: a meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;195:260–8.
19. Marinovich ML, Houssami N, Macaskill P, et al. Meta-analysis of magnetic resonance imaging in detecting residual breast cancer after neoadjuvant therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105:321–33.
20. Ko ES, Han B, Kim RB, 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*. 2013;20:2562–8.

