



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](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>



Tesis doctoral

Variación del tratamiento quirúrgico del cáncer de mama tras la introducción de la resonancia magnética en la estadificación preoperatoria

Miriam Abellán Lucas

2021

Programa de Doctorado en Cirugía y Ciencias Morfológicas

Departament de Cirurgia General i Digestiva

Universitat Autònoma de Barcelona

Tutor:

Dr. Antonio Moral Duarte

Dirigida por:

Dr. Antonio Moral Duarte

Dr. Xavier Rius i Cornadó



Dr. Antonio Moral Duarte, Doctor en Medicina, Director del Servei Mancomunat de Cirurgia General i Digestiva del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau -Hospital Dos de Maig, Profesor Asociado del Departamento de Cirugía de la Universitat Autònoma de Barcelona

CERTIFICA,

Que este trabajo titulado “Variación del tratamiento quirúrgico del cáncer de mama tras la introducción de la resonancia magnética en la estadificación preoperatoria”, presentado por Miriam Abellán Lucas para optar al título de Doctora por la Universitat Autònoma de Barcelona, ha sido realizado bajo su dirección.

Y, para que así conste y tenga los efectos oportunos, firmo este documento en Barcelona, a doce de Abril de 2021.

Dr. Antonio Moral Duarte



Dedicada a mi familia, especialmente a mis hijos Nweti, Xiluva y Thando.



## AGRADECIMIENTOS

Esta tesis ha sido posible ser realizada con la ayuda de Dra. Laura López de Anatomía Patológica y de la Dra. Montse Clotet de Radiología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

Agradecer al Dr. Ignasi Gich de Epidemiología Clínica, su paciencia para la realización del análisis estadístico, por haberme explicado presencial y electrónicamente los resultados, y por haberme respondido a todas las dudas, que no eran pocas.

Gracias por los ánimos para terminarla de mis compañeros del servicio de Cirugía General y Digestiva del Hospital Joan XXIII de Tarragona, y especialmente a mi jefa, la Dra. Rosa Jorba.

A mis compañeros de la Unidad de Cirugía Endocrina, Manel Castellote con el que he aprendido mucho durante estos años, es una suerte que hayas compartido tus conocimientos conmigo. A Marc Vallvè, recién incorporado a la unidad, pero no por ello menos importante, estos meses han sido muy intensos, gracias por tu ayuda.

Mención especial a mis compañeras de viaje (Tarraco bus), Laia Estalella y Bea Espina. Hace muchos años que nos conocemos, desde que éramos residentes en Sant Pau y es un privilegio haber vuelto a trabajar con vosotras.

Mil gracias al Dr. Antonio Moral porque durante los años que he tardado en hacer la tesis siempre me has animado a acabarla, por las horas que has dedicado a corregirla solo o por teléfono entre los dos y porque tus aportaciones, que no lo dudaba, han sido muy valiosas.

Agradecerle a toda mi familia, con especial cariño a mis padres, Úrsula y Juan, y a mis hermanas Marta y Maribel. Siempre han confiado en mí, me han visto muchas veces desanimarme, y para que yo pudiese dedicarme a avanzar en la tesis hasta han cuidado de mis hijos en vacaciones.

Y como no, a Nataniel, mi pareja de viaje desde hace años con el que comparto tres hijos maravillosos. Gracias por todo.



## LISTADO DE ABREVIATURAS



ACR	American College of Radiology
ACRIN	American College of Radiology Imaging Network
ACD	Apparent Diffusion Coefficient
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AJCC	American Joint Cancer Committee
aLHRH	Análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante
ARN	Ácido ribonucleico
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AUC	Area under the curve
BAG	Biopsia con aguja gruesa
BAV	Biopsia asistida por vacío
BI-RADS	Breast Imaging Reporting and Data System
BRCA 1	Breast Cancer 1
BRCA 2	Breast Cancer 2
BSGC	Biopsia selectiva del ganglio centinela
CA 15-3	Antígeno carbohidratado 15-3
CCM	Cirugía conservadora de la mama
CEA	Antígeno carcinoembrionario
CDIS	Carcinoma ductal in situ
CISH	Hibridación cromogénica in situ
CLIS	Carcinoma lobulillar in situ
COMICE	Comparative effectiveness of MRI in breast cancer
DPI	Datos de pacientes individuales
EBCTCG	Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group
EIBIR	European Institute for Biomedical Imaging Research

ERM	Espectroscopia por resonancia magnética
ESMO	European Society for Medical Oncology
EuroAIM	European network for the Assessment of Imaging in Medicine
EUSOBI	European Society of Breast Imaging
EUSOMA	European Society of Breast Cancer Specialist
FDG	Fluorodesoxiglucosa
FISH	Hibridación fluorescente in situ
FOV	Field of View
Gd-DTPA	Gadopentetato de dimeglumina
HER2/neu	Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano
IBMC	International Breast MRI Consortium
IC	Intervalo de confianza
IMC	Índice de masa corporal
mCi	Milicurio
MIPA	Multicenter International Prospective Meta-Analysis of Individual Woman Data
MONET	MR mammography of nonpalpable breast tumours
NCBD	National Cancer Data Base
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NR	No respuesta tumoral
OSNA	One Step Nucleic Acid Amplification
PAAF	Punción aspiración con aguja fina
PET	Tomografía por emisión de positrones
POMB	Preoperative MRI of the Breast
RC	Respuesta completa tumoral
RCB	Residual Burden Cancer

RE	Receptores de estrógenos
RM	Resonancia Magnética
ROC	Receiver operating characteristic curve
RP	Receptores de progesterona
RpC	Respuesta patológica completa
RPm	Respuesta parcial menor
RPM	Respuesta parcial mayor
RR	Riesgo relativo
RT-PCR	Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results del National Cancer Institute
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TC	Tomografía computerizada
Tc99	Tecnecio 99
TSE	Turbo Spin Echo
UCS	Unión de cuadrantes superiores
UICC	International Union Against Cancer
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo
WHO	World Health Organization



## RESUMEN



**INTRODUCCIÓN.** El cáncer de mama es la patología maligna más frecuente en mujeres. Su diagnóstico se ha basado en la exploración física, la mamografía y la ecografía más biopsia. La inclusión de la resonancia magnética (RM) ha generado gran controversia. Se ha discutido ampliamente su realización de forma sistemática. Por su alta sensibilidad, permite identificar lesiones multifocales, multicéntricas y/o contralaterales que darían lugar a una mejoría en los resultados quirúrgicos a corto plazo y a una mejoría en la supervivencia a largo plazo. Sus potenciales desventajas serían el sobrediagnóstico y sobretratamiento, con la consiguiente realización de pruebas adicionales para evitar falsos positivos. Esto daría lugar a un potencial retraso en los tratamientos, a un aumento de las tasas de mastectomías y a un aumento de los costes sanitarios.

**HIPÓTESIS.** La utilización sistemática de la RM en el estudio preoperatorio del cáncer de mama permite ajustar mejor el tamaño del tumor, el diagnóstico de neoplasias multicéntricas y de tumores sincrónicos en la mama contralateral que permite realizar una técnica quirúrgica más adecuada. Correlacionar los resultados de la RM con los hallazgos inmuno-histoquímicos y anatómo-patológicos del tumor.

**MATERIAL Y MÉTODOS.** Se recogieron de forma prospectiva entre enero de 2011 y junio de 2017, 297 pacientes diagnosticadas de carcinoma ductal in situ o carcinoma infiltrante. El diagnóstico se llevó a cabo por mamografía y/o ecografía más corebiopsia (guiada por ecografía o estereotáctica) a las que posteriormente se les practicó una RM.

Los datos incluyeron la edad de las pacientes, si procedían de un programa de cribado poblacional, las pruebas diagnósticas realizadas con especial atención a la información aportada por la RM y las nuevas exploraciones (ecografía de revaloración con o sin biopsia), el cambio en la actitud terapéutica tras el resultado de la RM y su correlación con la anatomía patológica. Asimismo, se recogieron los datos del tratamiento quirúrgico para cada paciente, la anatomía patológica del tumor y la biología molecular, los márgenes quirúrgicos y las reintervenciones.

**RESULTADOS.** En el 50% de las pacientes la RM proporcionó información adicional, con un cambio de tratamiento en el 27% hacia una resección más amplia, mastectomía o hacia tratamiento sistémico primario. Se realizó cirugía conservadora al 80% de las pacientes, y los márgenes quirúrgicos fueron libres en el 93,3%. La correlación entre el tamaño de la neoplasia medida por RM y la anatomía patológica de la pieza quirúrgica fue correcta en el 87,5%, con infravaloración del tamaño tumoral por RM en el 3,75% y con sobrevaloración en el 8,75% entre las que se incluyen dos pacientes (0,67% del total de la serie) a las que la mastectomía se podía haber evitado. No se encontraron

diferencias estadísticamente significativas entre la información de la RM y la edad de las pacientes, si procedía de un programa de detección precoz, la histología, la expresión de receptores hormonales o Her2/neu, la tasa de márgenes positivos y de reintervenciones.

**CONCLUSIONES.** La RM diagnostica lesiones adicionales a la mitad de las pacientes y modifica el tratamiento en el 27%. Los hallazgos adicionales deben confirmarse con ecografías de revaloración para evitar falsos positivos y tratamientos innecesarios. Es posible realizar cirugía conservadora en el 80% de las pacientes a las que la RM modifica el tratamiento, sin diferencias en la tasa de márgenes positivos o de reintervenciones. Existe una buena correlación entre el tamaño tumoral medido por RM y por anatomía patológica. Las pacientes con tumores multicéntricos, con tumores de mayor tamaño, con expresión elevada de ki67, y con grado tumoral alto se benefician más de su realización.

**INTRODUCCIÓ.** El càncer de mama és la patologia maligna més freqüent en dones. El seu diagnòstic s'ha basat en l'exploració física, la mamografia i l'ecografia amb biòpsia. La inclusió de la ressonància magnètica (RM) ha generat controvèrsia. S'ha discutit àmpliament la seva realització de forma sistemàtica. Per la seva alta sensibilitat, permet identificar lesions multifocals, multicèntriques i/o contralaterals que comportarien una millora dels resultats quirúrgics a curt termini i a una millora en la supervivència a llarg termini. Els seus potencials desavantatges són el sobrediagnòstic i sobretractament, amb la consegüent realització de proves addicionals per tal d'evitar falsos positius. Això comportaria un potencial retard en els tractaments, un augment de les taxes de mastectomia i un augment dels costos sanitaris.

**HIPÒTESI.** La utilització sistemàtica de la RM a l'estudi preoperatori del càncer de mama permet ajustar millor la mida del tumor, el diagnòstic de neoplàsies multicèntriques i de tumors sincrònics a la mama contralateral que permet realitzar una tècnica quirúrgica més adient. Així com correlacionar-la amb les troballes immunohistoquímiques i anatomopatològiques del tumor.

**MATERIAL I MÈTODES.** Es varen recollir de forma prospectiva, entre gener del 2011 i juny del 2017, 297 pacients diagnosticades de carcinoma mamari *in situ* o infiltrant. El diagnòstic es va dur a terme per mamografia i/o ecografia amb *core*-biòpsia (guiada per ecografia o estereotàctica) a les que posteriorment es va realitzar una RM.

Les dades inclogueren l'edat de les pacients, si procedien de programes de cribratge poblacional, les proves diagnòstiques realitzades amb especial atenció a la informació aportada per la RM i les noves exploracions (ecografia de revaloració amb o sense biòpsia), el canvi en l'actitud terapèutica després del resultat de la RM i la seva correlació amb l'anatomia patològica. Així mateix, es varen recollir les dades del tractament quirúrgic per a cada pacient, l'anatomia patològica del tumor i la biologia molecular, els marges quirúrgics i les reintervencions.

**RESULTATS.** En el 50% de les pacients la RM va proporcionar informació addicional, amb un canvi de tractament en el 27% envers una resecció més àmplia, mastectomia o amb tractament sistèmic primari. Es va realitzar cirurgia conservadora al 80% de les pacients, i els marges quirúrgics varen ser lliures en el 93,3%. La correlació entre la mida de la neoplàsia mesurada per RM i l'anatomia patològica de la peça quirúrgica va ser correcta en el 87,5%, amb infravaloració de la mida tumoral per RM en el 3,75% i amb sobrevaloració en el 8,75% entre les quals s'inclouen dues pacients (0,67% del total de la sèrie) a qui la mastectomia s'hauria pogut evitar. No es varen trobar diferències

estadísticament significatives entre la informació de la RM i l'edat de les pacients, si procedien d'un programa de detecció precoç, la histologia, l'expressió de receptors hormonals o Her2/neu, la taxa de marges positius i de reintervencions.

**CONCLUSIONS.** La RM de la mama diagnostica lesions addicionals a la meitat de les pacients i modifica el tractament en el 27%. Les troballes addicionals s'han de confirmar amb ecografies de revaloració per tal d'evitar falsos positius i tractaments innecessaris. Es possible realitzar cirurgia conservadora al 80% de les pacients a les quals la RM modifica el tractament, sense diferències en la taxa de marges positius o de reintervencions. Hi ha una bona correlació entre la mida tumoral mesurat per RM i per anatomia patològica. Les pacients amb tumors multicèntrics, amb tumors de mida més gran, amb expressió elevada de ki67, i amb un grau tumoral alt es beneficien més de la seva realització.

**INTRODUCTION.** Breast cancer is the most common malignant disease among women. Its diagnosis has been based on physical examination, mammography, and ultrasound plus biopsy. The inclusion of magnetic resonance imaging (MRI) has generated great controversy. Due to its higher sensitivity, it allows the identification of multifocal, multicentric and/or contralateral lesions that would lead to an improvement in short-term surgical results and long-term overall survival. Its potential disadvantages would be overdiagnosis and overtreatment, with the subsequent performance of additional explorations to avoid false positives. This could lead to a potential delay in treatment, an increase in mastectomy rates and an increase in healthcare costs.

**HYPOTHESIS.** The systematic use of MRI in the preoperative study of breast cancer enables a better adjusted evaluation of tumour size, the diagnosis of multicentric malignancies and synchronous tumours in the contralateral breast; this will allow to perform a more adequate surgical technique. To correlate the results of the MRI with the immunohistochemical and pathological findings of the tumour.

**MATERIALS AND METHODS.** 297 patients diagnosed of ductal carcinoma in situ or invasive carcinoma were prospectively collected between January 2011 and June 2017. Diagnosis was performed with mammography and/or ultrasound plus corebiopsy (ultrasound-guided or stereotactic), and they subsequently underwent an MRI.

The data included the age of the patients, whether they belonged to a population screening programme, the diagnostic tests performed with special attention to the information provided by the MRI and the additional examinations (relook ultrasound with or without biopsy), the change in surgical planning due to the MRI result and its correlation with pathology. Likewise, data on surgical treatment for each patient, tumour pathology and molecular biology, surgical margins and reinterventions were collected.

**RESULTS.** MRI provided additional information in 50% of the patients, with a change of treatment in 27% of them to a wider resection, mastectomy, or neoadjuvant chemotherapy. 80% of the patients underwent breast conserving surgery, and 93.3% had negative surgical margins. The correlation in tumour size between the MRI and pathology of the surgical specimen was correct in 87.5%, with underestimation of tumour size by MRI in 3.75% and overestimation in 8.75% including two patients (0.67% of the global sample) in whom a mastectomy could have been avoided. No statistically significant differences were found between the MRI information and the age of the patients, if they belonged to a population screening program, the tumour histology, the expression of hormone receptors or Her2/neu, the rate of positive margins and reoperations.

**CONCLUSION.** Breast MRI diagnoses additional lesions in half of the patients and modifies the treatment in 27%. Its additional findings must be confirmed with a relook ultrasound to avoid false positives and unnecessary treatments. Breast conserving surgery is possible in 80% of the patients for whom MRI changes the treatment, with no differences in the rate of positive surgical margins or reoperations. Patients with multicentric tumours, with larger tumours, with elevated expression of ki67 and with high tumour grade benefit more from its use.



## ÍNDICE



AGRADECIMIENTOS.....	6
LISTADO DE ABREVIATURAS.....	9
RESUMEN.....	15
ÍNDICE.....	24
INTRODUCCIÓN.....	29
1. Cáncer de mama.....	31
1.1. Epidemiología, factores de riesgo y presentación clínica.....	31
1.2. Diagnóstico.....	42
1.2.1. Programas de detección precoz.....	42
1.2.2. Pruebas de imagen radiológicas.....	47
1.2.3. Anatomía patológica.....	55
1.2.4. Biología molecular, inmunohistoquímica y genética.....	58
1.2.5. TNM 8th Edition.....	64
1.3. Tratamiento.....	72
1.3.1. Tratamiento quirúrgico.....	72
1.3.1.1 Evolución histórica.....	72
1.3.1.2 Técnicas quirúrgicas en la mama.....	75
1.3.1.3 Técnicas quirúrgicas en la axila.....	84
1.3.2. Tratamiento médico.....	87
1.4. Seguimiento y control.....	94
2. Resonancia magnética.....	97
2.1. Introducción histórica.....	97
2.2. Utilización de la RM en el cáncer de mama.....	100
2.3. Técnica de realización y sistema de información de RM.....	102
2.4. Avances tecnológicos de la RM.....	111
3. Controversias en la utilización de la RM en el cáncer de mama... ..	116
HIPÓTESIS.....	134
OBJETIVOS.....	136
MATERIAL Y MÉTODOS.....	138
Selección y descripción de pacientes.....	140

Pruebas de imagen para el diagnóstico del cáncer de mama.....	146
Descripción de técnica quirúrgica en mama y axila.....	147
Análisis anatómico-patológico e inmunohistoquímica.....	149
Ética y legislación.....	151
Análisis estadístico.....	152
RESULTADOS.....	154
DISCUSIÓN.....	174
CONCLUSIONES.....	200
BIBLIOGRAFÍA .....	204
ANEXO.....	221
Lista de figuras.....	223
Lista de tablas.....	225



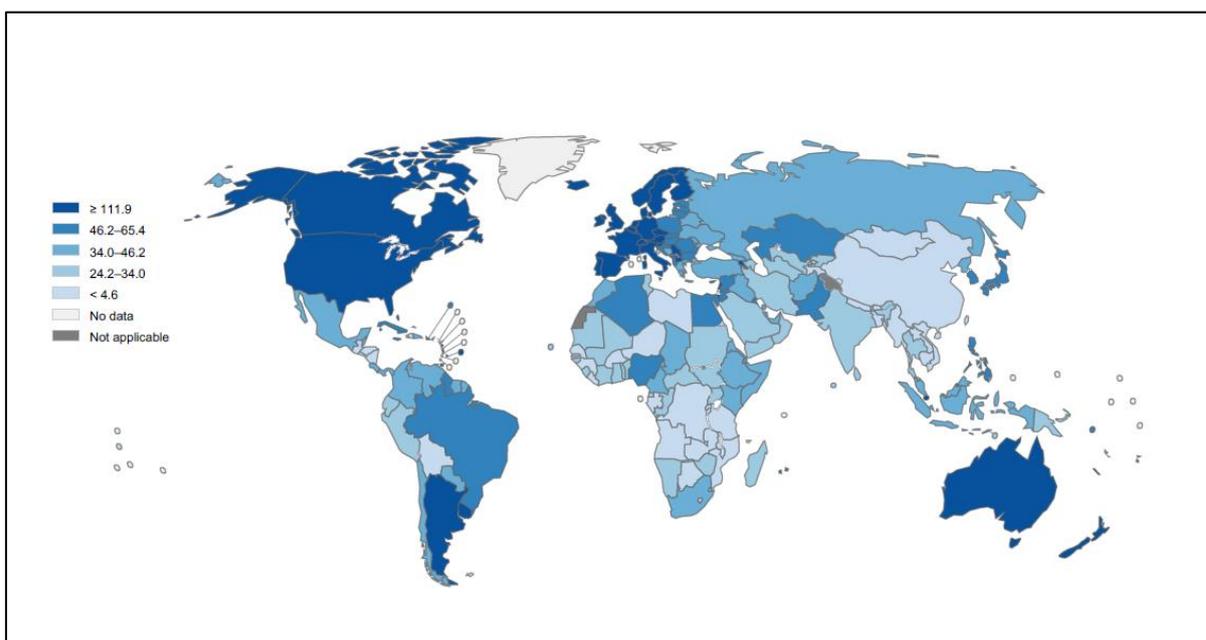
## INTRODUCCIÓN



## 1. CÁNCER DE MAMA

### 1.1. EPIDEMIOLOGÍA, FACTORES DE RIESGO Y PRESENTACIÓN CLÍNICA

El cáncer de mama es la patología maligna más frecuentemente diagnosticada en mujeres, cerca de 1.7 millones de nuevos casos se diagnosticaron en el mundo en 2012 (segundo tipo de cáncer más frecuente tras el de pulmón), esto representa un 12% de todas las neoplasias diagnosticadas y el 25% de los tumores diagnosticados en el sexo femenino. Es el cáncer más frecuentemente diagnosticado en mujeres tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo, la incidencia varía 4 veces entre diferentes regiones del mundo desde 27 casos por 100,000 habitantes/año en países del centro de África y este de Asia hasta 92 casos en América del Norte, como podemos ver en la Figura 1 (1).



**Figura 1.** Incidencia estimada de casos de cancer de mama en mujeres en el mundo en 2012. Imagen adaptada de GLOBOCAN 2012.

En la figura 2 podemos ver la incidencia estimada de los tumores más frecuentes en mujeres en España en 2015 (3)

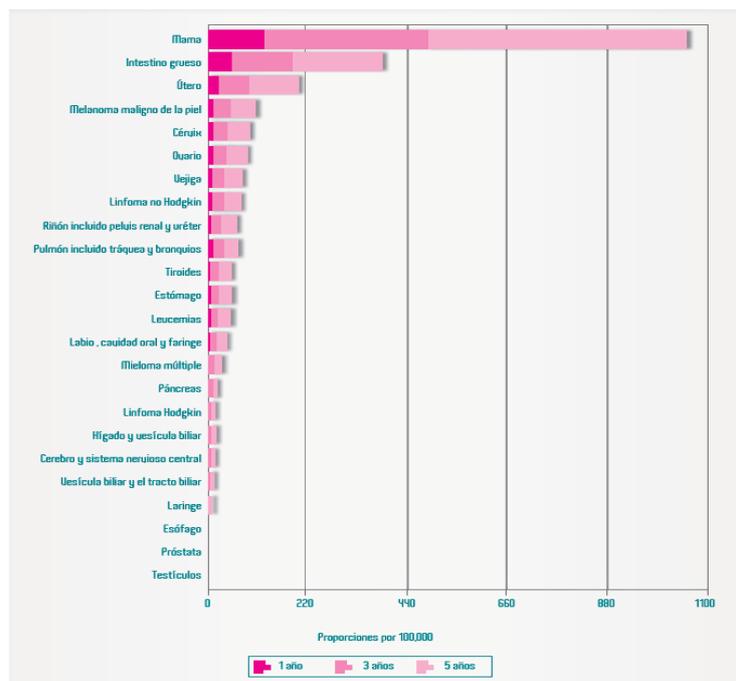
La incidencia del cáncer de mama en España es menor que la de Estados Unidos y Canadá, Reino Unido, Países Bajos, Bélgica, Alemania, Francia y Suiza. Es similar al resto de países de Europa Mediterránea, Centroeuropeos, Portugal e Irlanda. Se

diagnostican unos 26.000 casos al año, lo que representa casi el 30% de todos los tumores del sexo femenino en nuestro país. La mayoría de los casos se diagnostican entre los 35 y los 80 años, con un máximo entre los 45 y los 65. Tanto el número de casos como las tasas de incidencia aumentan lentamente en España y en el mundo, probablemente debido al envejecimiento de la población y a un diagnóstico cada vez más precoz. El aumento de la incidencia se estima en un 1-2% anual y es constante desde 1960 en Estados Unidos. Se estima que el riesgo de padecer cáncer de mama a lo largo de la vida es de, aproximadamente, 1 de cada 8 mujeres. En España existe una distribución geográfica de incidencia notablemente variable según las provincias. Así en Cataluña la tasa de incidencia es de 83,9 casos /100.000 habitantes, mientras que la media nacional se sitúa en 50,9 casos/ 100.000 habitantes (2).



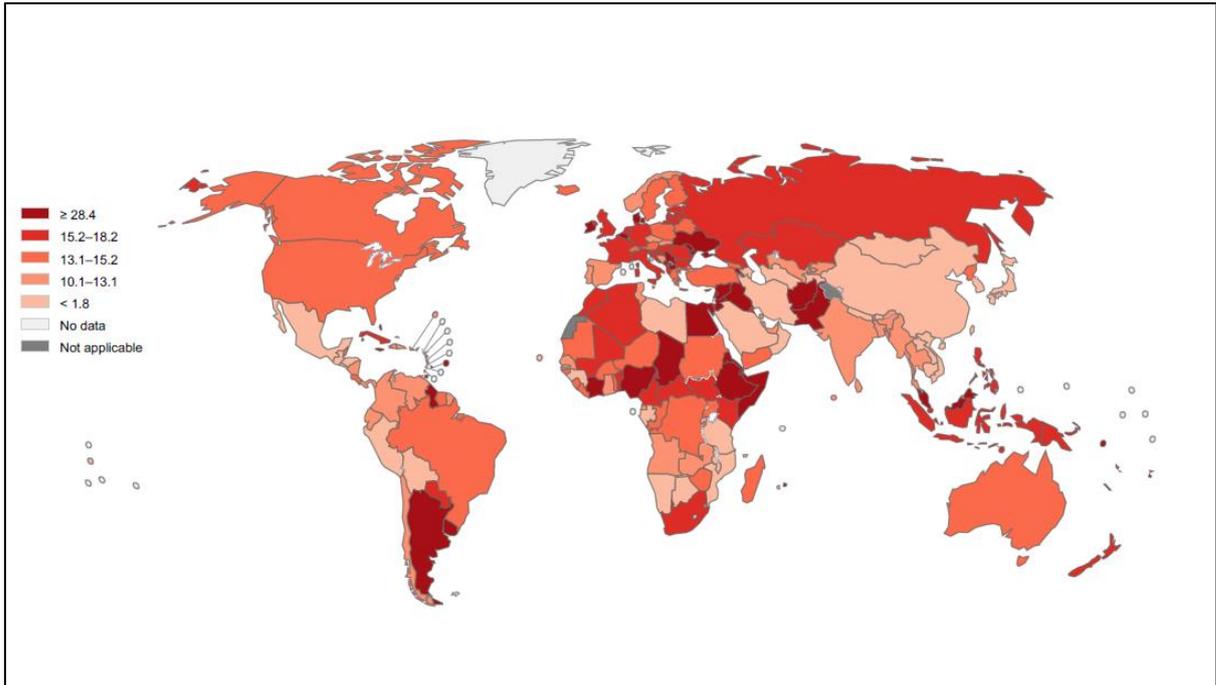
**Figura 2.** Incidencia estimada de los tumores más frecuentes en mujeres en España en 2015. REDECAN. Cancer incidence in Spain 2015.

La supervivencia en España por cáncer de mama ha mejorado notablemente en los últimos 20 años (anualmente se incrementa la supervivencia por este tumor un 1,4%). Cada año disponemos de más información para diagnosticar precozmente y tratar el cáncer de mama, lo que ha permitido que la supervivencia global a los 5 años del diagnóstico de este tumor sea del 82,8% en nuestro país, por encima de la media europea y similar a los países con las mejores cifras de supervivencia. La prevalencia se encuentra determinada por la supervivencia, siendo muy elevada en el cáncer de mama, donde se estima una prevalencia de 104,210 casos en los últimos 5 años como se muestra en la Figura 3 (2).



**Figura 3.** Estimación de prevalencia de tumores en mujeres en España en 2012. Imagen adaptada de GLOBOCAN 2012.

En cuanto a la mortalidad, es la quinta causa de muerte por cáncer (552,000 muertes/año), siendo la causa más frecuente de muerte por cáncer en mujeres de países menos desarrollados (324,000 muertes, 14.3% del total), y la segunda causa en países desarrollados (198,000 muertes, 15.4%) tras el cáncer de pulmón. Las variaciones en la tasa de mortalidad entre las diferentes zonas del mundo son menores que la incidencia debido a la mayor supervivencia por cáncer de mama en zonas más desarrolladas, las variaciones oscilan entre 6 casos por 100,000 en este de Asia a 20 casos por 100,000 en oeste de África como podemos observar en la Figura 4 (1).



**Figura 4.** Tasa estimada de mortalidad por cáncer de mama en mujeres en el mundo en 2012. Imagen adaptada de GLOBOCAN 2012

En España fallecen unas 6000 mujeres al año por cáncer de mama, lo que representa el 16,7% de todos los fallecimientos por cáncer del sexo femenino en nuestro país, y el 3,3% del total de muertes entre las mujeres. La edad media al fallecimiento por cáncer de mama en España es de 66 años. Entre la geografía española es Gran Canaria la provincia con mayor mortalidad y Navarra es la Comunidad Autónoma donde el descenso de la mortalidad desde 1992 es más acusado. Coincide con que Navarra fue la primera Comunidad Autónoma que implantó un programa de diagnóstico precoz, en 1990. Mientras que el número de casos y las tasas de incidencia aumentan lentamente, el número de muertes está estabilizado en nuestro país, y las tasas de mortalidad descienden, debido sobre todo a un mejor resultado de los tratamientos y a la detección precoz de esta neoplasia (2).

En el estudio de Narod y cols. observaron desde 1990 a 2010, que la tasa de mortalidad de cáncer de mama ajustada a la edad disminuía de 33 por 100 000 casos por año a 21,3 por 100 000 casos por año; una disminución del 36% para todos los cánceres de mama, pero solamente del 17% para las neoplasias avanzadas a nivel local o a distancia. La disminución fue del 41% para mujeres menores de 40 años, del 51% para mujeres entre 40-49 años y del 34% para mujeres de 50 años o mayores. Durante el periodo de mayor

disminución en mortalidad (1989-2009) no se observó una disminución en la incidencia de cáncer. La mejora absoluta en la supervivencia a 10 años fue para pacientes con enfermedad localizada (mejoría del 23%), seguido por pacientes con enfermedad regional extensa (10%) y enfermedad a distancia (3%). En 2008, la supervivencia a 5 años para el estadio I era de 97,8% (aumento del 1% desde 1988). El estadio II y III experimentaban un aumento de supervivencia del 6% y 11%, respectivamente. No se observaba un aumento de la supervivencia en el estadio IV. (4)

La combinación de datos de estudios de mayor y menor tamaño ha dado lugar a un mejor entendimiento del riesgo de cáncer de mama y ha permitido la determinación de riesgo con pequeños cambios en diferentes niveles de exposición y en subgrupos de mujeres. La mayoría de los estudios publicados han evaluado los factores de riesgo para carcinoma de mama invasivo. Sin embargo, el carcinoma ductal in situ (CDIS), una enfermedad no invasiva considerada precursora si no se trata, comparte muchos de estos factores de riesgo. Por eso algunos estudios de cáncer de mama incluyen carcinoma invasivo y CDIS. En el caso del carcinoma lobulillar in situ (CLIS) parece más un marcador de susceptibilidad que un precursor por sí mismo, y no comparte muchos de estos factores de riesgo (5).

## FACTORES DE RIESGO

Parece que etiología del cáncer de mama es multifactorial y su aparición sea la etapa final de una secuencia de mutaciones celulares, por lo que es importante conocer los posibles factores de riesgo que aumentan las probabilidades de padecerlo. Los factores de riesgo más importantes incluyen la predisposición genética, la exposición a estrógenos (endógenos o exógenos) y las radiaciones ionizantes, baja tasa de paridad y la historia previa de hiperplasia atípica. El estilo de vida occidental, la obesidad y el consumo de alcohol también contribuyen al incremento en la incidencia del cáncer de mama.

**Sexo, edad y raza.** El 99% de los cánceres de mama se presentan en mujeres. Se estima que el riesgo de padecer cáncer de mama a lo largo de la vida es de, aproximadamente, 1 de cada 8 mujeres. La mayoría de los casos se diagnostican entre los 35 y los 80 años, solamente un 5% antes de los 35 años aumentando la frecuencia progresivamente con la edad con un máximo entre los 45 y los 55 años. En cuanto a la

raza, las mujeres blancas tienen más riesgo que las de raza negra habitando incluso en el mismo país.

**Edad de menarquia y menopausia.** Tanto la menarquia precoz, antes de los 12 años como la menopausia tardía, después de los 50 años han sido considerados factores de riesgo debido al mayor tiempo de exposición del tejido mamario a los estrógenos ováricos. Sin embargo, los datos obtenidos del estudio PLCO (Breast cancer epidemiology according to recognized breast cancer risk factors in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian) observaron una asociación menor de ambos eventos que en estudios previos. Las pacientes con edad de menopausia mayor a 55 años tenían un riesgo relativo (RR) de 1,29 (1,03 a 1,62) con respecto a las pacientes con inicio de menopausia a los 45 años (6).

**Paridad, edad del primer embarazo y lactancia.** La nuliparidad está asociada a un mayor riesgo de cáncer de mama. En cuanto a la reducción del riesgo con la paridad, la edad del primer embarazo antes de los 25 años parece tener un efecto más beneficioso entre mujeres de mayor edad postmenopáusicas. Si se divide por subtipo tumoral, en un estudio observacional casos-control de mujeres entre 20 y 44 años, la paridad se asociaba con un 30% de reducción de riesgo para neoplasias RE positivas y triple negativo, sin encontrar diferencias para tumores que sobreexpresan Her-2. En este mismo estudio, la edad media del primer embarazo era de 27,8 años y solamente el 59% de las pacientes había tenido el primer embarazo antes de los 30 años, observando con el aumento de la edad en el primer embarazo una disminución de riesgo de cáncer de mama triple negativo (7).

La lactancia prolongada reduce el riesgo de cáncer de mama. En el metaanálisis publicado por Zhou y cols. incluía 27 estudios y 13,907 pacientes con cáncer de mama, el riesgo relativo de cáncer de mama en pacientes que no habían dado lactancia materna era de 0,613 (IC 95%, 0,442-0,850). En la comparación de pacientes que habían dado lactancia materna, se observa una asociación inversa con una menor duración de la lactancia (RR=0,471; IC 95%, 0,368-0,602). Además de los beneficios que la lactancia materna aporta, las mujeres pueden disminuir el riesgo de cáncer de mama manteniendo la lactancia durante periodos prolongados (8).

**Antecedentes familiares.** Reconocido como un factor de riesgo tanto por el componente genético como por la exposición medioambiental compartida de los miembros de la familia.

Se podrían clasificar en:

- Esporádico. Sin antecedentes en dos o más generaciones. Es el más frecuente (65-70% de los casos)
  
- Familiar. Se presenta en el 15-25% de los casos y se cree que se debe a factores ambientales, sociales, al azar o por factores genéticos desconocidos. Una historia familiar de cáncer de mama en primer o segundo grado se asocia a un aumento del riesgo relativo de entre 2 y 3 veces.
  
- Hereditario. En este tipo de cáncer de mama los factores genéticos primarios son la etiología más importante. Aproximadamente entre 5% a 10% de los casos se deben a mutaciones autosómicas dominantes en BRCA 1 y BRCA 2, ambos se encargan de la reparación de la doble cadena de ADN por recombinación homóloga, las mutaciones en cualquiera de ellos se corresponden con un aumento del riesgo de cáncer de mama de 10 veces. En el 2% de los casos se asocian a mutación del BRCA 1, tiende a aparecer a edades más tempranas y ser triple negativo. Los tumores por mutación de BRCA 2 suelen ser RE y RP positivos y Her-2 negativos, pero son de mayor grado histológico (9). En el cáncer hereditario de mama existe asociación con otros tumores, como el de ovario al estar incluido en un grupo de enfermedades hereditarias predisponentes (Síndrome de Lynch, Síndrome de Li Fraumeni (p53), Síndrome de Cowden, etc). El campo de la genética en el cáncer de mama está en constante expansión, sobre todo en el descubrimiento de nuevas mutaciones tras la secuenciación de todo el genoma humano. Se han asociado otros genes de baja penetrancia con un aumento del riesgo de cáncer de mama ya que participan en la reparación del ADN y en el control de los ciclos celulares. Se incluyen los genes ATM, BRIP1, CHEK2, NBN, PALB2 y RAD50; cuyas mutaciones están asociadas con un aumento del riesgo entre 2 y 4 veces (10).

**Lesiones benignas de mama y densidad de tejido mamario.** Las pacientes con lesiones benignas tienen un riesgo aumentado de padecer cáncer de mama en los próximos 20 años. Se clasifican en lesiones no proliferativas (67% de todas las lesiones)

que incluyen quistes simples y fibroadenomas, confiere un discreto riesgo; lesiones proliferativas sin atipia (30%) como adenosis, papiloma intraductal o cicatrices radiales que se asocian con un riesgo relativo de 1.88, existiendo además asociación con historia familiar. La hiperplasia atípica (4%) se asocia con un riesgo 4 veces de padecer cáncer de mama en general, y en mujeres premenopáusicas con la hiperplasia lobulillar. El carcinoma lobulillar in situ (CLIS) es un marcador de alto riesgo, confiriendo un riesgo de cáncer de mama entre 20-25% a largo plazo tanto en la mama ipsilateral como en la contralateral (11, 12). La densidad de la mama a su vez es uno de los factores de riesgo más importantes para desarrollar cáncer de mama, las pacientes con más del 75% del tejido mamario formado por tejido denso tienen riesgo aumentado de 4 a 6 veces. Los tumores originados en áreas de tejido denso en la mamografía están más frecuentemente asociados con un alto grado histológico, con invasión linfovascular y con un estadio más avanzado (13). Además, el diagnóstico de lesiones en el tejido mamario denso es más difícil por mamografía convencional, observando una importante mejoría con la mamografía digital y sobre todo con la utilización de la RM.

**Tratamientos hormonales.** La toma de anticonceptivos orales se ha asociado a un aumento del riesgo de presentar cáncer de mama. El riesgo aumentaba un 24% durante la toma de los mismos, pero no era evidente tras 10 años de cesar la toma de anticonceptivos según una revisión de 54 estudios de 1996. Estudios posteriores han sugerido también un aumento del riesgo de cáncer de mama sin diferencias significativas entre subtipos tumorales, hipotetizando que este aumento de riesgo puede ser secundario al aumento de las revisiones médicas. Especial mención para la terapia hormonal durante la postmenopausia con estrógenos más progesterona que ha demostrado un claro aumento del riesgo de cáncer de mama durante el tratamiento con riesgo mínimo tras cesar el mismo. Los efectos del tratamiento solo con estrógenos son menos claros. El American College of Obstetricians and Gynecologists inicia el tratamiento combinado de estrógenos y progesterona con la menor dosis posible para controlar los síntomas de la menopausia tras discutir con las pacientes los posibles riesgos, beneficios y alternativas (14).

**Radiaciones ionizantes.** El aumento del riesgo de cáncer de mama es un efecto adverso conocido de la irradiación del tórax recibida en edad precoz, algunos estudios estiman este riesgo entre 7 y 17 veces. El riesgo relativo de la radiación está inversamente relacionado con la edad de la exposición y la dosis recibida.

**Factores dietéticos, ejercicio físico y obesidad.** Se han publicado varios estudios que sugieren un aumento del riesgo de cáncer de mama en pacientes con dietas ricas en grasas y proteínas de origen animal, como el Nurses' Health Study II. Un Índice de Masa Corporal (IMC) >25 se relaciona con un aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres pre y postmenopáusicas (15). Un estudio de Biblia et cols. mostró que las mujeres postmenopáusicas con un IMC >25 tenían un porcentaje mayor de tumores con RE positivos que las pacientes con peso en rango normal (87% vs 75%), el IMC no estaba asociado con el grado de diferenciación nuclear, sobreexpresión de Her-2, expresión de Ki-67 o con la presencia de invasión linfática. Los mecanismos parecen estar relacionados con el aumento de producción de insulina y factores de crecimiento de la insulina, conocidos como proteínas mitogénicas y antiapoptoicas. La actividad física habitual reduce el riesgo de cáncer de mama, la reducción en la grasa corporal da lugar a una disminución en la conversión periférica de andrógenos en estrógenos además de reducir los niveles de insulina y otros factores de crecimiento (16).

**Alcohol y tabaco.** Aunque no hay datos concluyentes que lo demuestren parece que el consumo prolongado de alcohol se correlaciona con mayor riesgo de cáncer de mama. El mecanismo tampoco queda claro, parece que el alcohol produce una alteración en los niveles hormonales circulantes con aumento de los metabolitos de los estrógenos a través de la supresión del metabolismo estrogénico hepático y por aumentar la conversión de andrógenos a estrógenos. Además, la ingesta de alcohol se asocia con la supresión de la función inmune, con el aumento de la proliferación celular, con la inhibición de la reparación del ADN y con promover la invasión y la migración celular (17). Por otro lado, se ha demostrado que el tabaco aumenta el riesgo tanto para fumadores activos como para exfumadores, siendo el riesgo relativo del 10% para fumadores activos. Además, existe una relación dosis-respuesta con un aumento del riesgo para pacientes que fuman más de 20 paquetes al año, y se ha demostrado que las pacientes que continúan fumando tras el diagnóstico empeoran el pronóstico de su enfermedad (18).

#### MODELOS DE RIESGO DEL CÁNCER DE MAMA

Se han desarrollado diferentes modelos para estimar la probabilidad de que un individuo pueda ser portador de una mutación genética de BRCA 1 y BRCA 2. Sin embargo, la mayoría de las mujeres no son portadoras de mutaciones genéticas en genes de alta

penetrancia y desarrollan neoplasias esporádicas. El modelo de Gail y sus adaptaciones se han usado muy extensamente tanto para aconsejar a las mujeres a entender su riesgo de padecer cáncer de mama como criterio de inclusión de pacientes en estudios randomizados como el del tamoxifeno o el estudio STAR. Es un modelo simple y reproducible, pero le falta información sobre factores de riesgo importantes como la densidad del tejido mamario o la clasificación BI-RADS, que ha sido añadido en estudios realizados posteriormente. Otros modelos serían el BRCAPRO model que incluye la edad de la paciente, de los familiares, la edad de aparición de algunos tipos de cáncer y la herencia étnica; está designado para predecir que pacientes son portadoras de mutaciones genéticas BRCA 1 o BRCA 2, y quien tiene un alto riesgo de desarrollar cáncer de mama y ovario, asumiendo un patrón de herencia autosómica dominante. Otro es el Tyrer-Cuzick model que incluye la herencia familiar y además la edad de la paciente, historia familiar de cáncer de mama y ovario, la edad de menarquia, paridad, la edad del primer embarazo, la edad de menopausia, el uso de terapia hormonal sustitutiva, la herencia de judíos Ashkenazi, la historia de biopsia de mama e hiperplasia atípica, LCIS, la altura y el IMC. Por último, el Claus model que incluye miembros de primera y segunda generación con cáncer de mama y la edad de diagnóstico (19).

Se recomienda realizar consejo y test genético en mujeres con al menos un 10% de riesgo de ser portadora de mutación BRCA, asociado a un programa de detección precoz apropiado y a intervenciones de disminución de riesgo.

Estos modelos están basados en grupos poblacionales por lo que su nivel de precisión a nivel individual no es muy alto, se continúa trabajando en la mejoría de estos modelos de predicción de riesgo y sus aplicaciones en prevención hormonal y cambio de estilo de vida.

Diferentes guías clínicas en Estados Unidos y Reino Unido como la UK National Institute of Health and Care Excellence recomiendan a mujeres con un riesgo del 30% de padecer cáncer de mama a lo largo de la vida tomar quimio prevención con Tamoxifeno o Raloxifeno, además se considera también la posibilidad de tomarla en pacientes con un riesgo de más del 17%. Se asocia en todos los casos, incluso de bajo riesgo, a consejos sobre cambios de estilo de vida considerados factores de riesgo de cáncer de mama (5).

## PRESENTACIÓN CLÍNICA

El cáncer de mama es una enfermedad poco sintomática, la aparición de una tumoración detectada la mayoría de las veces por la paciente es la manifestación inicial en el 75% de los casos, seguida por la secreción del pezón en el 10%. Actualmente debido a los programas de detección precoz está aumentando el diagnóstico de lesiones no palpables o asintomáticas.

La semiología más frecuente incluye:

- Nódulo mamario palpable. La palpación de un nódulo de consistencia más dura que el tejido circundante y con una mala delimitación es sospechoso de proceso infiltrativo. Se debe realizar una buena historia clínica relacionada con la aparición y sintomatología de este, valorar si existe fijación a piel o a planos musculares profundos.
- Secreción por el pezón. En caso de lesiones malignas la secreción suele ser hemorrágica (telorragia), unilateral y a través de un solo orificio de conducto galactóforo. Se debe realizar también una buena anamnesis de su aparición, evolución, síntomas acompañantes, características de la secreción, etc. Lo más frecuentes es que sea secundaria a patología benigna o alteraciones funcionales, pero su aparición nos obliga a realizar el estudio.
- Dolor mamario. Es un síntoma muy frecuente, pero es raro pensar en patología neoplásica si no se asocia a un nódulo mamario. El 5% de los cánceres de mama son dolorosos.
- Alteraciones del pezón. Debido a enfermedades inflamatorias o infecciosas puede producirse la retracción del pezón, en caso de que presentase un aspecto previo normal, tendremos que sospechar la posibilidad de proceso infiltrativo como una neoplasia retroareolar. Ante la existencia de eczema se debe realizar un diagnóstico diferencial con lesiones dérmicas o enfermedad de Paget, realizando una biopsia en caso de duda.
- Otros signos. Retracciones o depresiones de la piel situada por encima del proceso neoplásico, edema (piel de naranja) o enrojecimiento de la piel. En raras ocasiones el primer síntoma será la palpación de una adenopatía axilar.

## 1.2. DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE MAMA

### 1.2.1 PROGRAMAS DE DETECCIÓN PRECOZ

El diagnóstico temprano es la clave del éxito en el tratamiento del cáncer de mama, es el factor determinante más importante para reducir la mortalidad. La supervivencia relativa a 5 años es del 98% para enfermedad localizada, del 84% para enfermedad regional y 27% pacientes con enfermedad a distancia.

Suponen una importante carga para los sistemas de salud ya que los programas de detección precoz son costosos y difíciles de organizar, necesitan una gran logística y estrictos controles de calidad. Para mujeres con riesgo medio que representan el 80%, se realizan de forma sistemática con mamografía anual o bianual a partir de los 40-44 años dependiendo del país, en España se realiza desde los 50 a los 69 años con mamografía bianual. Está bien establecido en mujeres con riesgo alto de cáncer de mama, incluyendo portadoras de mutaciones genéticas (BRCA 1, BRCA 2) o con un riesgo a lo largo de la vida de 25% o más de sufrir cáncer de mama, el beneficio de la realización anual de resonancia magnética además de mamografía (20).

Los programas de detección precoz han demostrado una reducción en la morbilidad y mortalidad del cáncer de mama, tanto en estudios randomizados como en estudios observacionales poblacionales con una reducción de la mortalidad del 25% (RR 0,75; IC 95%: 0,69 a 0,81) entre mujeres invitadas a participar en el programa y del 38% (RR: 0,62; IC 95%: 0,56 a 0,69) entre aquellas que lo atendieron (21).

Los resultados de la revisión de las guías europeas sobre programas de detección precoz de cáncer de mama indican que por cada 1.000 mujeres de 50-69 años que participan en dichos programas cada dos años, se diagnostican 71 cánceres, 4 más que si no se realizara el cribado, pero se evitan entre 7 y 9 muertes por este tumor (de las 30 esperadas).

Otro beneficio muy importante entre los programas de detección precoz es la reducción de costes asociados al tratamiento, el tratamiento de lesiones diagnosticadas en estadios tempranos es menos invasivo y costoso, lo cual podría reducir la ansiedad de las pacientes y mejorar el pronóstico. Para las pacientes supone un gran beneficio la cirugía conservadora de la mama en vez de la mastectomía, la no necesidad de tratamiento quimioterápico o un menor tiempo de baja laboral. Además, se disminuye la posibilidad

de presentar adenopatías axilares reduciendo en número vaciamientos ganglionares y por tanto el riesgo de linfedema (22). Un estudio realizado en 1996 demostraba que el coste para tratar una neoplasia en estadio avanzado estaba entre 50 000 y 60 000 dólares por paciente, comparado con 18 000 a 25 000 dólares para el tratamiento de estadios iniciales (23).

Los efectos adversos de la realización de mamografía en programas de detección precoz de cáncer de mama incluyen el sobrediagnóstico, falsos positivos y falsos negativos.

-El sobrediagnóstico es el diagnóstico de un cáncer (in situ o invasivo), como resultado de un programa de detección precoz que podría no haberse identificado nunca clínicamente o causado un problema durante la vida de un paciente. Puede resultar en una preocupación innecesaria, realización de pruebas de imagen adicionales y sobretratamiento. En la literatura se documentan tasas de sobrediagnóstico entre 0% y 57%, que ponen en entredicho su validez científica (22).

Puliti y cols. realizaron una revisión de los estudios observacionales publicados que estimaban el rango de sobrediagnóstico del cáncer en mama, incluyendo los carcinomas in situ, en 7 programas de detección precoz con mamografía en Europa occidental. Observaron que las tasas de sobrediagnóstico no ajustado (la población participante o no en el programa de detección precoz no tenía factores de riesgo similares para desarrollar cáncer de mama y se obviaba el sesgo del tiempo entre el diagnóstico de la enfermedad por un programa de detección precoz y el tiempo en el que el diagnóstico se habría realizado por sintomatología de la paciente) y oscilaba entre 0% a 54%; siendo la estimación más plausible entre 1% y 10% tras la corrección de ambos factores (24).

En la mayoría de los casos el sobrediagnóstico se produce por la presencia de carcinoma ductal in situ (CDIS), que se detecta normalmente por mamografía como microcalcificaciones de nueva aparición, aunque también puede presentarse como una masa palpable. La resonancia magnética de la mama ha demostrado tener mayor sensibilidad que la mamografía para la detección de CDIS además de establecer mejor la extensión de la enfermedad (25).

-Un falso positivo se define como la necesidad de realizar otra exploración tras una mamografía patológica, y que determinara si los hallazgos anormales se corresponden con patología tumoral o no. En la mayoría de los casos se resuelven con pruebas de

imagen no invasivas y en un pequeño porcentaje necesita de pruebas invasivas (por ejemplo, core biopsias), dando lugar a un aumento de la ansiedad entre las pacientes que atienden los programas de detección precoz. La variabilidad en las tasas de falsos positivos depende de múltiples factores entre los que podemos citar el uso de tratamiento hormonal durante la menopausia, la mayor densidad del tejido mamario, primera mamografía o falta de mamografías previas para comparar, intervalos entre mamografías más largos y diferencias en la lectura de la mamografía por radiólogos con menos experiencia.

El riesgo acumulado de tener un resultado falso positivo de una mujer de 50/ 51 años que se somete a una mamografía cada 2 años hasta los 68/69años (10 exploraciones consecutivas) es del 20% (8%-21%), del 17% si se consideran las mujeres a las que solo se ha realizado procedimientos no invasivos y del 3% si se consideran a las mujeres a las que se ha realizado algún procedimiento invasivo (biopsia).

-En cuanto a los falsos negativos, la mamografía tiene una sensibilidad del 80%, el 20% de los tumores de mama no diagnosticados mediante esta prueba se suelen detectar por síntomas clínicos como una masa palpable o por secreción sospechosa del pezón. Son de especial interés los carcinomas lobulillares infiltrantes que tienden a crecer de forma lineal hacia la arquitectura normal de la mama con patrón difuso y en las mamas con mayor porcentaje de tejido denso; situaciones en las cuales los porcentajes de falsos positivos por mamografía y ecografía aumentan considerablemente.

Si tenemos en cuenta los métodos utilizados para los programas de detección precoz del cáncer de mama, el papel de autoexploración ha sido propuesto, pero no hay evidencia de que reduzca la mortalidad a pesar de que en muchas ocasiones el diagnóstico de cáncer entre las mujeres que habían practicado la autoexploración se efectuaba en estadios más precoces. Si una mujer elige la autoexploración periódica, debería recibir instrucciones en cuanto a la técnica, que sería revisada en los exámenes médicos rutinarios. Sería advertida de la necesidad de comunicar al médico la detección de cualquier nuevo síntoma; así mismo sería informada sobre los potenciales beneficios, limitaciones y perjuicios (principalmente la posibilidad de falsos positivos). Por otro lado, la exploración clínica, aunque tampoco ha mostrado beneficios en el diagnóstico precoz, es recomendable como parte de la exploración física rutinaria en mujeres entre 20-39 años cada 3 años como mínimo. Las mujeres mayores de 40 años deberían ser exploradas anualmente durante controles médicos periódicos.

En el diagnóstico temprano y sistemático del cáncer de mama, la mamografía tiene varias cualidades clave: es fácil de realizar, necesita mínimas necesidades tecnológicas, es fácil de estandarizar, ofrece la posibilidad para ser revisada y comparada con mamografías previas. Por estos motivos, la mayoría de los países con sistemas de salud desarrollados han introducido programas de detección precoz con mamografía para mujeres entre 50 y 70 años, realizándose cada dos años.

Sin embargo, las publicaciones sobre los programas de detección precoz en la literatura son heterogéneas debido a diferentes niveles de aceptación entre mujeres y a que el acercamiento de los programas de detección ha sido controvertido. Muchas mujeres tienen miedo del procedimiento, que suele ser doloroso y no puede evitarse cierta exposición a radiación.

Se ha desestimado la utilización rutinaria de la ecografía mamaria en los programas de detección precoz debido a que la calidad depende de múltiples variables incluyendo el tamaño de la glándula mamaria, la densidad del tejido mamario, la presencia de cirugías previas, radiación previa y la experiencia del radiólogo.

La RM como prueba de imagen para resolver problemas diagnósticos en los programas de detección precoz con mamografía se describe en el artículo de Bick y cols. en el que 139 pacientes son derivadas para la realización de RM tras hallazgos patológicos en mamografía desde abril 2007 a octubre de 2012, representando un 2% del total de las pacientes que participaron. La edad de las pacientes era de 57,3 años y los motivos de derivación fueron pacientes tributarias a biopsia estereotáctica que no se pudo realizar, resultado positivo o indeterminado de biopsia sin correlación con la imagen radiológica, hallazgo único en mamografía y/o ecografía no visible en diferentes perspectivas, y múltiples hallazgos de baja sospecha en una o ambas mamas por mamografía y/o ecografía sin lesión dominante accesible para biopsia. Tras la realización de RM se diagnosticaron 30 neoplasias en 28 pacientes siendo en el 10% CDIS y el 90% carcinomas infiltrantes incluyendo tres casos de multifocalidad, multicentricidad y dos neoplasias bilaterales. El 86% de los tumores eran estadios iniciales. A todas las pacientes con RM positiva se les realizó una biopsia y en el 35,8% fueron necesarias dos o más; 20 pacientes presentaron lesiones de incierto potencial de malignidad tras la realización de biopsia percutánea y de estas, 16 lesiones fueron positivas por RM por lo que se realizó una segunda biopsia hallando malignidad en 38%. La sensibilidad de la

RM en este estudio fue del 100%, mayor a la descrita en el uso combinado de mamografía y RM de entre 84% y 94% en pacientes de alto riesgo con un valor predictivo positivo del 50% (26).

La mamografía en pacientes jóvenes con mamas densas tiene una sensibilidad baja, entre el 38% y el 50%. La principal ventaja de la combinación de ambas pruebas de imagen es el aumento en la detección del número de neoplasias llegando al 93%; además, la RM tiene una alta sensibilidad tanto en la primera prueba como en las siguientes exploraciones debido al rápido crecimiento de los tumores en esta población y en la detección de lesiones premalignas. Otras ventajas son la detección mediante RM de lesiones de menor tamaño (entre 7 y 18mm), la menor tasa de afectación ganglionar axilar entre un 15% y 16% de las pacientes y la menor tasa de neoplasias de intervalo. Todo esto con unos costes económicos aceptables, necesitando entre el 8% y 17% de los casos la realización de pruebas adicionales, entre el 7% y el 11% de las pacientes seguimiento, y entre el 3% y el 15% biopsia de las lesiones, aquí deberemos tener en cuenta que el 40% de las lesiones aproximadamente no son visibles por ecografía y precisaran la realización de biopsia guiada por RM (27).

Las guías de NCCN recomiendan la realización de RM de mama además de mamografía en los programas de diagnóstico precoz para pacientes de alto riesgo, es decir con un riesgo del 20% o más de desarrollar cáncer de mama. Se incluyen pacientes portadoras de mutaciones genéticas (BRCA 1 y 2) realizando el primer estudio 10 años antes que la familiar más joven que padeció cáncer de mama, pero no antes de los 25 años; y pacientes que han recibido radiación en tórax entre los 10 y los 30 años, iniciando las pruebas de detección precoz tras 10 años del tratamiento, pero no antes de los 25 años (28).

Gran parte de la controversia en la utilización de la RM en pacientes de alto riesgo se debe a la detección de CDIS debido a la diferencia de las características radiológicas entre lesiones de alto y bajo grado, las características de CDIS se corresponden con su agresividad biológica por RM con una sensibilidad del 92% con respecto a la mamografía que tiene una sensibilidad del 56% (29).

En el estudio prospectivo de Riedl y cols. analizaron la utilización de triple abordaje en programas de detección precoz de pacientes de alto riesgo mediante mamografía, ecografía y RM. Se incluyeron 559 pacientes con una media de edad de 44 años, 156

pacientes (28%) eran portadoras de mutaciones genéticas BRCA 1 o BRCA 2. Sus resultados muestran que, en pacientes con alto riesgo de cáncer de mama, la RM tiene una sensibilidad mayor para lesiones invasivas y no invasivas comparadas con mamografía y ecografía, ya que casi la mitad de las neoplasias (45%) fueron encontradas solamente por RM. El 35% de las lesiones diagnosticadas fueron CDIS, la RM consiguió demostrar todas ellas y el 50% se diagnosticaron solamente por RM. La tasa de valor predictivo positivo fue baja para la RM con un 19,7% comparado con mamografía y ecografía (28,3% y 26,8% respectivamente) sobre todo en pacientes no portadoras de mutaciones genéticas (30).

En el estudio retrospectivo de Sung y cols. se incluyeron 7519 pacientes de alto riesgo para desarrollar cáncer de mama entre 2005 y 2010, que participaron en programas de detección precoz con mamografía y RM anuales. La edad media era de 52 años. Se diagnosticaron 222 neoplasias en 219 pacientes incluyendo 144 (65%) carcinomas invasivos y 78 (35%) carcinomas in situ. El 71% de las neoplasias invasivas se diagnosticaron RM en comparación con el 65% de los tumores diagnosticados por mamografía que eran CDIS. El 5% eran tumores de intervalo detectados en el 50% de los casos por mamografía tras 6-12 meses de la realización de una RM de mama; por lo que concluyen que podría ser beneficioso alternar ambas pruebas de imagen cada 6 meses en pacientes de alto riesgo (31).

## 1.2.2. PRUEBAS DE IMAGEN RADIOLÓGICAS

### 1. Mamografía

Se desarrolló en durante la época de 1940 pero la introducción de las unidades de mamografía tal y como las conocemos hoy en día no se realizó hasta los años 60, los primeros estudios randomizados controlados se realizaron en los años 70. Hasta la época de 1990 la única discusión en torno a la mamografía era si la realización de una proyección medio-lateral-oblicua podía reemplazar la proyección mediolateral. El mayor avance se produjo a principios de 2000 con la introducción de la mamografía digital que en menos de una década se convirtió en el estándar de tratamiento debido en parte a la digitalización de muchos departamentos de radiología.

La tomosíntesis digital de mama genera una imagen “casi” tridimensional (no es una mamografía 3D) de la mama por medio de rayos X, difiere de la mamografía en la forma

de realización ya que se toman varias radiografías de cada mama desde diferentes ángulos. La mama se ubica de la misma forma que en una mamografía convencional, pero solo se le aplica un poco de presión, lo suficiente como para mantenerla firme durante el procedimiento. El tubo de rayos X se desplaza a través de un arco alrededor de la mama y toma 11 imágenes en un lapso de 7 segundos. Después la información se envía a un ordenador, donde se reconstruye para generar imágenes tridimensionales de alta definición de toda la mama. Se introdujo entre 2008-2010 para complementar la mamografía digital por ejemplo en casos de dudas diagnósticas y posteriormente se utilizó en programas de detección precoz, los estudios publicados muestran un aumento en las tasas de diagnóstico del 30% al 50% aumentando tanto la sensibilidad como la especificidad de la mamografía convencional; sin embargo, su uso ha sido ampliamente criticado por la dosis adicional de radiación ionizante necesaria para realizarla.

Posteriormente se desarrollaron las mamografías 2D que utilizadas junto con la tomosíntesis digital de mama en el diagnóstico de cáncer de mama, o la mamografía con contraste que se basa en los principios de angiogénesis de la resonancia magnética. Tanto la tomosíntesis digital como la mamografía con contraste se consideran técnicas más inseguras debido a la alta dosis de radiación ionizante necesaria y la utilización del contraste con respecto a la RM con contraste.

Una mamografía convencional incluye una proyección craneocaudal bilateral y otra mediolateral oblicua 45°; en la proyección craneocaudal la mama se comprime de arriba abajo y en la mediolateral de forma oblicua de lado a lado paralela al plano entre la axila y los músculos pectorales. Estas proyecciones complementarias dan lugar a una visualización tridimensional de la localización de una lesión. Los marcadores radiopacos se colocan para indicar lesiones en la piel, lesiones palpables o cicatrices visibles.

Como ya se ha comentado previamente la mamografía se puede realizar en programas de detección precoz y como prueba diagnóstica. La sensibilidad esta entre 63% y 98% y en mamas densas baja a 30%-48%. Las imágenes son revisadas por los radiólogos y es muy importante la posibilidad de compararlas con mamografías previas ya que pueden demostrar la estabilidad de una lesión benigna o cambio de intervalo en una lesión sospechosa de malignidad. En muchos casos las comparaciones disminuirán el número de imágenes radiológicas necesarias para llegar al diagnóstico definitivo.

La primera edición del Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS®) fue publicada en el año 1992 por el Colegio Americano de Radiología (American College of Radiology, ACR) con la finalidad de estandarizar la descripción de las lesiones mamarias en las técnicas de imagen. Las 3 primeras ediciones se dedicaron de forma exclusiva a la mamografía, mientras que las 2 últimas incluyeron la ecografía y la resonancia magnética (RM).

El informe de la mamografía debe incluir el motivo de solicitud, así como los antecedentes quirúrgicos y la presencia de implantes. Es muy importante describir la composición de la glándula mamaria en cuanto a su densidad; existen 4 categorías: a) mamas casi completamente grasas con alta sensibilidad para los estudios con mamografía, b) zonas aisladas de tejido fibroglandular, c) mamas heterogéneamente densas que pueden esconder lesiones pequeñas y, d) mamas extremadamente densas con baja sensibilidad para la mamografía.

En la cuarta edición de BI-RADS® (2003-2013), se indicaban los porcentajes de tejido denso en cada una de las cuatro categorías (aumento del 25% en cada una), no se demostró que hubiese cambios en la práctica clínica por lo que en la quinta edición vigente desde 2013 ya no se incluyen porcentajes. Se ha decidido realizar para enfatizar la descripción en el texto del tejido mamario que refleja el efecto enmascarador del tejido fibroglandular en el diagnóstico de lesiones no calcificadas, la asociación de la densidad estimada con los cambios en la sensibilidad de la mamografía es clínicamente más importante que el efecto del porcentaje de densidad como indicador de cáncer riesgo de cáncer de mama.

Es muy importante la descripción de los hallazgos, en el caso de una masa (tamaño, forma, bordes, densidad, calcificaciones asociadas, características asociadas y localización), si son calcificaciones (morfología, número, distribución, características asociadas, localización, desarrollo de las mismas en el tiempo), distorsión de la arquitectura visible en dos proyecciones y asimetrías (calcificaciones y características asociadas, localización), adenopatías intramamarias, lesiones de piel o dilatación solitaria de conducto en los que hay que identificar la localización (32).

La evaluación final de las categorías de BI-RADS® 1, 2, 3, 4, 5 y 6 deben basarse en la evaluación de las características mamográficas o tras la determinación que una prueba es negativa o benigna (Tabla 1).

EVALUACIÓN	MANEJO	RIESGO DE CÁNCER
Categoría 0: incompleta	Realización de pruebas de imagen adicionales o comparación con mamografías previas	No aplicable
Categoría 1: negativa	Mamografía rutina	0% riesgo malignidad
Categoría 2: benigna	Mamografía rutina	0% riesgo malignidad
Categoría 3: probablemente benigna	Seguimiento a corto plazo (6 meses) o mamografía vigilancia	<2% riesgo malignidad
Categoría 4: sospechosa de malignidad 4A: baja sospecha 4B: moderada sospecha 4C: alta sospecha	Muestra de tejido para diagnóstico	>2% y <95% riesgo malignidad  >2% a ≤ 10% >10% a ≤ 50% >50% a <95%
Categoría 5: altamente sugestiva de malignidad	Muestra de tejido para diagnóstico	>95% riesgo malignidad
Categoría 6: malignidad comprobada con histología	Exéresis quirúrgica	No aplicable

**Tabla 1.** Concordancia entre categorías de BI-RADS® y recomendaciones de manejo. Adaptado de ACR BI-RADS atlas-reporting system. 5th Edition. 2013

La categoría BI-RADS® 3 es la que presenta mayores dilemas clínicos. La mayoría de las lesiones probablemente benignas se pueden manejar con prueba de seguimiento a corto plazo (6 meses) hasta demostrar estabilidad de la lesión en las pruebas realizadas durante los siguientes 2-3 años. En varios estudios se ha demostrado la seguridad y eficacia de mamografías de vigilancia en vez de realizar biopsia de las lesiones. Se han validado en esta categoría tres hallazgos específicos (masas sólidas circunscritas no calcificadas, asimetría focal, y grupo aislado de calcificaciones puntiformes). Se debería asignar esta categoría tras la comparación con mamografías previas o realización de otras exploraciones para evitar el seguimiento innecesario de lesiones benignas o retrasar el diagnóstico de lesiones malignas de pequeño tamaño y estadios menos avanzado. En cuanto a las lesiones palpables, no deberían encontrarse en esta categoría

ya que en su mayoría requieren biopsias sobre todo nuevas lesiones o aquellas que han aumentado de tamaño o extensión (33).

## 2. Ecografía.

Su introducción se produjo durante la década de 1970 para la diferenciación de lesiones quísticas y sólidas, así como poder caracterizar la composición del parénquima de la glándula mamaria. En Europa, la ecografía de mama fue aceptada rápidamente por cirujanos y radiólogos dentro de la estadificación preoperatoria desde los años 80 tanto de lesiones palpables como diagnosticadas por mamografía. En cambio, en Estados Unidos, la aceptación ha sido mucho más lenta observando desde el 2003 un aumento en su realización, año en el que se establecieron guías de realización de ecografía mamaria, terminología y criterios de interpretación de imagen en el Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS®).

La ecografía de mama emite ondas de ultrasonido a la mama y se crea una imagen por el retorno de las ondas que se reciben en el detector. Tiene como ventajas la alta especificidad, bajo coste y gran disponibilidad; además es una prueba ideal para realizar drenajes guiados o biopsias percutáneas de lesiones. Como desventaja tiene una pobre visualización de las microcalcificaciones que son un signo frecuente de malignidad y supone una carga de trabajo importante si no se realiza de un área concreta de la mama, sobre todo en mamas de gran volumen.

La utilización de terminología BI-RADS® para describir los hallazgos de la ecografía, al igual que para la mamografía, ayuda en la valoración de las lesiones y en la comunicación entre médicos; y entre médico y paciente.

Es importante al igual que en la mamografía, describir la indicación de la prueba, la extensión y técnica utilizada incluida en 3-D. Por ecografía, la composición del tejido mamario se determina por la ecogenicidad. La grasa subcutánea, es el tejido con el que se compara ya que muestra un color gris intermedio siendo más oscuro que el tejido fibroglandular que es gris claro. Las mamas heterogéneas muestran unas zonas más hipocogénicas y otras más ecogénicas. La clasificación de la composición del tejido mamario por ecografía se divide en: a) homogéneo con ecogenicidad grasa, b) homogéneo con ecogenicidad de tejido fibroglandular y c) heterogéneo.

Se debe realizar una descripción detallada de los hallazgos por orden de relevancia, como la forma, bordes y orientación de una masa, así como el tamaño en al menos dos dimensiones, siendo preferible en tres y el volumen para poder compararla con investigaciones previas. La localización de la lesión se debe indicar utilizando un sistema coherente y reproducible, como la posición de las agujas de reloj o la distancia del pezón, siendo muy útil en caso de describir varias lesiones (32).

La ecografía de mama debería ser correlacionada con los hallazgos de la exploración física, mamográficos, RM u otras pruebas de imagen realizadas. En la comparación con ecografías previas, un aumento del 20% o más de máximo diámetro en una lesión probablemente benigna durante 6 meses será candidata a la realización de estudio histológico. El aumento de solamente 1-2mm en tamaño de la lesión puede estar relacionado con diferencias en la técnica o en la posición de la paciente.

Cuando se realizan varias exploraciones en el mismo día y los hallazgos difieren, la valoración global de la que dependerá el posterior manejo de la paciente debería reflejar la valoración individual más patológica (mayor posibilidad de malignidad) siendo la jerarquía de aumento de grado de alteración la que se muestra en la figura 5.

CATEGORÍA BI-RADS	GRADO DE ALTERACIÓN
1	Menor
2	
3	
6	
0	
4	
5	
5	

**Figura 5.** Jerarquía de grado de anomalías. Adaptada de ACR BI-RADS Atlas Reporting System for Breast Ultrasound. 5th Edition. 2013

El informe de la ecografía debe concluir con una valoración final usando una categoría de BI-RADS® de 0 a 6 (ver tabla 1). Si el informe de la ecografía está integrado con el de

una mamografía realizada de forma concomitante, la valoración final debe reflejar la mayor probabilidad de malignidad.

En ecografía para la categoría BI-RADS® 3, existe evidencia fuerte de que una masa sólida con margen circunscrito, forma ovalada y orientación paralela (más comúnmente fibroadenoma), y un quiste aislado complicado tienen una posibilidad de malignidad inferior al 2%, la ecografía de seguimiento a los 6 meses y posteriormente de forma periódica estaría recomendada. Existen datos parecidos para microquistes agrupados, aunque con menor grado de evidencia ya que son lesiones menos frecuentes. La utilización de esta categoría para lesiones diferentes a las descritas previamente debería estar justificado por la experiencia del radiólogo para decidir realizar seguimiento de las lesiones.

Se realizaría ecografía de seguimiento en 6 meses, si no existen cambios en las lesiones descritas se solicitaría un nuevo control en 6 meses y posteriormente en 12 meses. Cuando las lesiones se mantienen estables durante 2-3 años debería modificarse la categoría, pasando a ser una lesión benigna.

La utilización de la ecografía dirigida y biopsia tras el diagnóstico de lesiones por resonancia magnética está establecida en parte porque la realización de biopsias por RM es más costoso, necesita más tiempo y no está ampliamente disponible. En el estudio retrospectivo de Beran y cols. se analizaron 191 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama de las que 52 presentaban lesiones adicionales por RM (total de 75 lesiones) no palpables ni visibles en otras pruebas de imagen. El diámetro medio de las lesiones por RM fue de 11,7mm (rango 4 a 25mm). El 89% de las lesiones fueron visibles por ecografía dirigida pudiéndose realizar biopsia de éstas. El estudio histológico mostraba en el 62% de los casos carcinoma ductal infiltrante, en el 17% carcinoma lobulillar infiltrante, en el 6% CDIS, y en el 17% lesiones benignas (34).

El éxito de la ecografía dirigida es variable en los datos publicados en la literatura, pero es un método fiable para completar el estudio de lesiones diagnosticadas por RM y biopsiarlas si es necesario, si la lesión no es visible por ecografía se puede realizar seguimiento a corto plazo o biopsia guiada por RM si está disponible.

### 3. Medicina nuclear (PET/TC)

La mayoría de las neoplasias de mama tiene un metabolismo aumentado con respecto al tejido normal y concentran fluorodesoxiglucosa (FDG) que es el agente más utilizado en la realización de tomografía con emisión de positrones (PET). Al incluirse en la exploración todo el cuerpo no tiene la resolución espacial necesaria para la imagen de patología mamaria. Aun así, el PET/TC ha demostrado ser útil en la reestadificación de cáncer de mama, en la evaluación de la respuesta al tratamiento y como prueba para resolver dudas diagnósticas ya que se han desarrollado pequeños y dedicados aparatos de PET para patología de la mama que utilizan compresión muy sutil. Se han realizado varios estudios de mamografía en combinación con emisión de positrones en los que se demuestran la mayoría de las lesiones, especialmente la enfermedad multifocal. En combinación con ecografía la sensibilidad es muy alta incluso en mamas densas a diferencia de la mamografía. La desventaja es que los tumores de bajo grado son más difíciles de diagnosticar ya que la técnica se basa en la concentración de FDG.

### 4. Escintimamografía

Es otra forma de prueba de imagen del cáncer de mama que incluye la absorción de radiotrazadores. Utiliza Tc99 que es absorbido por las células tumorales. En un estudio de la Clínica Mayo se utilizó una máquina con doble cabezal, estudiando a más de 600 pacientes durante 6 años. Los resultados no dependen de la densidad del tejido mamario y no se requiere compresión fuerte de la mama. Tiene una sensibilidad en torno al 90% por lo que puede ser útil combinarla con mamografía, además de menor coste que la resonancia magnética.

### 5. Galactografía

La secreción por el pezón es un síntoma frecuente en patología mamaria pero solamente se considera patológica cuando es unilateral y espontánea. Suele ser secreción de líquido seroso, serohemático o hemático y la causa más frecuente es el papiloma intraductal. El cáncer de mama es una causa infrecuente, oscila entre 1% y 15% de los casos. La galactografía es una técnica precisa para indicar la presencia o ausencia de una lesión intraductal y su localización. Se realiza mediante la colocación de un catéter en el ducto, inyección de contraste y posterior mamografía obteniendo un galactograma; también es posible administrar azul de metileno o colocar una guía metálica para la localización preoperatoria de la lesión (35).

### 1.2.3. ANATOMÍA PATOLÓGICA

La confirmación histológica de las lesiones sospechosas por diferentes pruebas de imagen se puede obtener de varias maneras que se detallan a continuación.

#### A) Punción aspiración con aguja fina (PAAF)

Es una técnica diagnóstica que permite obtener material de estudio para citología. Se puede realizar en lesiones palpables o no, guiada por ecografía. Tiene una baja tasa de complicaciones aparte de poder presentar hematomas en el lugar de la punción. El resultado de la citología puede ser normal, benigno, presencia de atipia, sospechoso, malignidad, e insuficiente. La sensibilidad varía entre el 70% y el 90%. En los casos de atipia o sospecha de malignidad siempre se debe confirmar el diagnóstico mediante biopsia. Tiene una tasa de falsos positivos entre el 1% y el 2%, y no puede discriminar entre carcinoma in situ o infiltrante.

Las principales indicaciones son el drenaje de quistes palpables aunque su papel terapéutico debido a las recidivas está muy cuestionado; diferenciación entre lesiones sólidas y quísticas; obtención de citología en lesiones palpables BI-RADS 3 en mujeres jóvenes que suelen ser fibroadenomas, lesiones mal definidas sin correlación radiológica o pacientes con mamas densas; aspiración de adenopatías axilares siendo un procedimiento habitual, al igual que de adenopatías supraclaviculares, infraclaviculares o laterocervicales siempre guiadas por ecografía (35).

#### B) Core biopsias o biopsia con aguja gruesa (BAG)

Es la técnica de elección para obtener el diagnóstico histológico de lesiones palpables y no palpables. Es una técnica segura, rápida, con escasas complicaciones y coste-eficiente. Se realiza con aparatos automáticos o semiautomáticos y aguja trucut de 14G (2,1mm de diámetro), bajo anestesia local y obteniendo entre tres y cinco muestras, aunque se recomiendan más muestras en caso de calcificaciones agrupadas (35).

Se puede realizar mediante:

- Guía estereotáctica, se calculan las coordenadas de la localización de la lesión basándose en los desplazamientos de la lesión en dos imágenes mamográficas obtenidas con un ángulo de  $\pm 15-20^\circ$ . Las mesas digitales en pronación permiten

que la exploración sea más rápida y minimiza el riesgo de que la paciente se mueva, por lo que mejora los resultados. En caso de calcificaciones, la lesión puede ser infraestimada ya que se ha demostrado que en el 30% de los casos, la histología de carcinoma intraductal es finalmente un carcinoma infiltrante dependiendo del lugar donde se toman las muestras y del número de ellas.

- Guiada por ecografía, es la mejor técnica para lesiones visibles por dicha técnica. Sus ventajas son la no necesidad de radiación ionizante, es más efectiva en la localización multidireccional de la lesión, permite la visualización y control de la aguja a tiempo real y es más comfortable para las pacientes. Las complicaciones son raras, siendo los hematomas de pequeño tamaño la más frecuente y el neumotórax muy infrecuente.
- Guiada por RM para las lesiones sospechosas que solamente son visibles por esta técnica de imagen, es una opción segura pero costosa y que no se encuentra disponible en todos los centros hospitalarios debido a la infraestructura y experiencia del radiólogo necesaria.

La mayor ventaja es la obtención de material histológico con muy baja tasa de resultados insuficientes comparado con la aspiración con aguja fina, tiene un valor diagnóstico superior al 95%, pudiéndose diferenciar en la muestra entre carcinoma intraductal e infiltrante. La mayor desventaja se asocia con la biopsia de las calcificaciones, debido a que las muestras se toman de algunas áreas pueden ser no representativas de toda la lesión, en caso de resultado benigno (sobre todo en caso de microcalcificaciones) se puede realizar una segunda biopsia o una biopsia quirúrgica.

La muestra se considera correcta cuando el resultado histológico se correlaciona con los hallazgos radiológicos y la exploración física. Algunas lesiones de alto riesgo pueden ser infraestimadas cuando el resultado revela tumor papilar benigno, cicatriz radial, tumor filodes benigno o carcinoma lobulillar in situ, siendo en algunos casos necesario realizar tratamiento quirúrgico o biopsia asistida por vacío para obtener un diagnóstico definitivo.

Su realización está indicada en lesiones sospechosas o sugestivas de malignidad (BI-RADS® 4 y 5) y también para lesiones probablemente benignas (BI-RADS® 3) que requieren diagnóstico histológico en vez de seguimiento por prueba de imagen. También es posible obtener muestras de adenopatías axilares, siendo esta técnica preferida por

algunos profesionales debido al diagnóstico más preciso que con la punción aspiración con aguja fina y citología.

### C) Biopsia asistida por vacío (BAV)

Surge de la necesidad de obtener biopsias con mayor volumen de tejido y por los errores de infraestimación de las core biopsias. Se realiza por el efecto de succión generado por una potente bomba de vacío conectada al aparato, el efecto cortante se realiza por la rotación de la cuchilla localizada en la luz de la aguja. El tejido obtenido pasa al compartimento de la muestra por efecto del vacío y se secciona del resto del tejido mamario. Se utilizan agujas de 8-14G y se realiza una obtención continua y contigua de tejido para tener una muestra mayor y de mejor calidad.

Se puede realizar de forma estereotáctica que es la más utilizada y la más apropiada para realizar biopsias de calcificaciones. Otra opción es guiada por ecografía, pero no aporta ventajas con respecto a la core biopsia guiada por ecografía excepto la posibilidad de poder realizar una resección completa de la lesión de categoría BI-RADS® 3. La localización guiada por RM es una técnica compleja y cara con escasa disponibilidad, es la técnica de elección para lesiones que solo son visibles por esta prueba de imagen.

Debido a que esta técnica permite la resección completa de pequeñas lesiones, puede ser necesario dejar un marcador no magnetizado para identificar la zona si se requiere posterior tratamiento quirúrgico. La tasa de falsos negativos es baja, pero se ha mostrado que el 20% de las hiperplasias atípicas y el 10% de los carcinomas intraductales, son carcinomas intraductales o infiltrantes tras la intervención quirúrgica. Presenta una tasa significativa de hematomas sobre todo en las técnicas guiadas por ecografía y RM ya que la mama apenas se comprime durante el procedimiento; además de ser una técnica más dolorosa.

La indicación más frecuente para realizarla bajo guía estereotáctica es la sospecha de microcalcificaciones y la distorsión de la arquitectura; bajo guía ecográfica la repetición de biopsia en lesiones de alto riesgo en el resultado histológico o con resultado no definitivo, resección de lesiones benignas como alternativa a la cirugía, y escisión de lesiones papilares intraquísticas e intraductales (35).

#### D) Biopsia quirúrgica

Los estándares de tratamiento médico evolucionan, hoy en día se recomienda que el diagnóstico de neoplasia se haya realizado antes de que la paciente se programe para la intervención quirúrgica. Sin embargo, las biopsias quirúrgicas se pueden necesitar en casos en los que la lesión no sea accesible para biopsia guiada por técnicas de imagen, cuando la core biopsia sea indeterminada o no concluyente, o muestre diagnósticos tales como atipia o papiloma que requieren exéresis de la lesión para confirmar que no hay carcinoma asociado. En muchas ocasiones se pueden realizar con anestesia local y sedación. Se debe elegir la incisión más apropiada para conseguir el mejor resultado estético sobre todo en caso de necesitar una reintervención. Las complicaciones más frecuentes son seroma, hemorragia, infección, parestesias e interferencias con la lactancia (35).

#### 1.2.4 BIOLOGÍA MOLECULAR, INMUNOHISTOQUÍMICA Y GENÉTICA

El cáncer de mama se considera un grupo de enfermedades con diferentes características moleculares (identificación del perfil de expresión genética, inmunohistoquímica, proteómica, secuencias de próxima generación, y otras técnicas moleculares) que se originan en el tejido epitelial de la mama pero que tienen diferente pronóstico, patrones de recidiva, y diseminación tras tratamientos multidisciplinarios; además de tener diferente sensibilidad a las terapias existentes (36).

#### **Histología tumoral**

##### Grado tumoral

El grado histológico o nuclear se clasifica según la evaluación estandarizada realizada por el grupo de Nottingham, valorando el pleomorfismo nuclear, la formación de glándulas o túbulos y la división celular o actividad mitótica. A cada factor se le da una puntuación de 1 a 3 (siendo 1 lo más cercano al tejido normal).

- GX, cuando el grado no puede ser evaluado.
- G1, grado 1 o bien diferenciado, score 3-5, tumores que se parecen al tejido normal
- G2, grado 2 o moderadamente diferenciado, score 6-7

- G3, grado 3 o pobremente diferenciado, score 8-9, tumores muy distintos al tejido sano

Los tumores con mayor grado histológico tienen peor pronóstico que los de bajo grado o bien diferenciados sin tener en cuenta el tratamiento hormonal o quimioterápico. Es un importante factor pronóstico independientemente del tamaño tumoral y del número de adenopatías positivas, aunque su reproducibilidad entre diferentes patólogos se ha cuestionado. Se han realizado cambios según las guías de Elston y Ellis para mejorarlo como el análisis semicuantitativo del número de glándulas o túbulos y el pleomorfismo nuclear en todo el tumor; el recuento de mitosis se realiza en la zona del tumor con más actividad mitótica del carcinoma por cada 10 campos de alta potencia. Se estandarizan midiendo el diámetro y área del campo microscópico y convirtiendo el recuento mitótico a un área estandarizada. Esta actualización se ha aceptado posteriormente en múltiples sociedades y colegios de patólogos (37).

Los tumores de alto grado y con alto índice de división celular responden mejor a tratamientos quimioterápicos no dirigidos. Para tener un valor más preciso de la división celular además de usar el recuento de mitosis se utiliza la expresión de Ki-67 medida por inmunohistoquímica. Aunque no existen puntos de corte para valores bajos, intermedios o altos, los niveles altos de Ki67 reflejan tumores con división celular rápida que responden mejor al tratamiento con antraciclinas.

Por RM los tumores de grado 1 se describen con contornos espiculados o irregulares en la mayoría de las series publicadas en la literatura, mientras que los tumores de grado 3 presentan realce en corona debido a su crecimiento más rápido con extensa angiogénesis y zonas de necrosis o fibrosis central. No hay publicados datos concluyentes en cuanto a los coeficientes de difusión que reflejan la celularidad tumoral para cada grado (38).

Los tipos histopatológicos son:

- Carcinoma in situ, puede ser ductal o enfermedad de Paget.

- Carcinoma infiltrante, puede ser no especificado, ductal, inflamatorio, medular, medular con estroma linfoide, mucinoso, papilar (predominantemente patrón micropapilar), tubular, lobulillar, enfermedad de Paget infiltrante, indiferenciado, de
- Células escamosas, cribiforme, adenoide quístico y secretor.

## **Biología molecular**

### Receptores hormonales

Receptores de estrógenos (RE) y receptores de progesterona (RP). Se conoce desde finales de 1800 que la manipulación hormonal favorece el crecimiento del cáncer de mama. La expresión de RE y RP se mide por inmunohistoquímica, considerando positiva la tinción del 1% o más de las células. Está demostrado que moduladores selectivos de RE como el tamoxifeno reducen o paran la progresión de tumores con receptores de estrógenos y progesterona positivos, siendo mayor el beneficio cuanto mayor es la expresión de ambos. La respuesta es menor en tumores con RE positivos y RP negativos, y todavía más inferior en tumores con RE negativos y RP positivos.

### HER2/neu

Es el oncogén más estudiado y utilizado en el pronóstico del cáncer de mama. Su medición se realiza mediante inmunohistoquímica o por hibridación in situ, siendo las más conocidas la técnica FISH (hibridación fluorescente) o CISH (detección cromogénica) para evaluar el número de copias del gen. La presencia de HER2 tanto por sobreexpresión proteica como por amplificación genética se ha asociado a peor pronóstico tanto en pacientes con adenopatías positivas como negativas, ya que se asocia a pobre diferenciación tumoral. Además, se asocia a alta proliferación celular, aneuploidía del ADN y negatividad de receptores hormonales.

El desarrollo de terapias diana para tratar neoplasias de mama que expresan HER2 ha mejorado dramáticamente el pronóstico de estos tumores. Se utiliza el anticuerpo monoclonal trastuzumab y otros agentes similares, administrado en conjunto con otros quimioterápicos. La relación entre receptores hormonales y HER2 es compleja, se han publicado estudios en los que tumores con receptores hormonales y HER2 positivos responden menos o son más resistentes a tamoxifeno, por lo que parece que la expresión de HER2 está inversamente relacionada con la de RE y RP.

## Antígeno Ki-67

Es un marcador de proliferación ya que está presente en el núcleo de las células durante la fase de proliferación y ausente en el núcleo de células inactivas. Se detecta por el anticuerpo Ki-67 definiendo el índice como el porcentaje de núcleos detectados por el anticuerpo. Se mide por técnicas de inmunohistoquímica, la desventaja en su uso es que no existe concordancia entre laboratorios para establecer el punto de corte entre nivel bajo y alto; siendo el valor más frecuentemente utilizado un índice de 15%.

El análisis genómico del cáncer de mama lo divide en cuatro grupos similar a los subtipos intrínsecos definidos por perfiles de expresión genética. A pesar de que los perfiles de expresión genética se han convertido en una técnica más habitual en los laboratorios, y su coste ha disminuido significativamente, su uso no está validado en todos los sistemas de salud. En vez de utilizar subtipos moleculares basados en expresión genética se usan subtipos definidos clínicamente para estimar el pronóstico y guiar las decisiones terapéuticas, se basan en la expresión de RE, RP, HER2 y Ki67.

Se dividen en:

- Luminal A. Presentan receptores hormonales positivos (RE y RP con valor alto), HER2 negativo y baja proliferación celular (Ki-67 bajo, <15% interpretado por inmunohistoquímica). Normalmente son carcinomas ductales invasivos de bajo grado o tipos especiales de carcinoma como cribiforme, mucinoso y tubular; y tienen un pronóstico excelente. Generalmente tienen una pobre respuesta a tratamiento quimioterápico y muy buena al tratamiento hormonal.
- Luminal B. Receptores hormonales positivos (RE y RP valor bajo), HER2 negativo y alta proliferación celular (Ki-67 alto, >15%). Tienden a ser pobremente diferenciados, responden menos a tratamiento hormonal y más a quimioterapia. Los carcinomas de pacientes portadoras de mutación BRCA 2 suelen pertenecer a este grupo.
- HER2. HER2 positivo y receptores hormonales negativos o positivos. Tumores pobremente diferenciados. Previamente a la introducción del tratamiento anti-HER2 era el subtipo más agresivo, con mayor mortalidad y menor supervivencia, teniendo posteriormente un pronóstico mucho mejor.

- Triple negativo. Son tumores RE, RP y HER2 negativos. Son pobremente diferenciados, con infiltrados linfocitarios, zonas de necrosis tumoral. Es un grupo muy heterogéneo en el que se incluye el 85% de los tumores con mutaciones de BRCA 1 y p53, neoplasias medulares y metaplásicas. Este subtipo se piensa que crece de células mioepiteliales, responden a quimioterapia (excepto antraciclinas) y tienen la mayor tasa de mortalidad.

Estos cuatro subtipos presentan expresiones genéticas, historia natural, patrones de recidiva y metástasis, así como sensibilidad variable a diferentes tratamientos. Aproximadamente entre 30% y 40% de las neoplasias de mama pertenecen a la categoría Luminal A; entre 20% y 30% a Luminal B; y entre 10% y 20% a HER2 y triple negativo. Por lo tanto, se puede administrar terapia hormonal y anti-HER2 entre el 80% y 90% de los casos.

En cuanto a la visualización de las diferentes categorías moleculares por pruebas de imagen existen diferencias destacables. Los tumores con receptores hormonales positivos suelen tener alteración de la arquitectura de tejido mamario (más frecuente en tumores Luminal B), bordes irregulares y espiculados, así como halo ecogénico y sombra posterior por mamografía y ecografía en mayor proporción que los tumores triple negativo. Los tumores HER2 se asocian a la presencia de masa con bordes mal definidos y calcificaciones (polimórficas en la masa o agrupadas con distribución segmentaria) en mamografía, y visualizándose como masas irregulares por ecografía. Los tumores triple negativo se describen por mamografía y ecografía como masas redondeadas, ovaladas o lobuladas con márgenes circunscritos debido normalmente a su rápido crecimiento, podemos tenerlos con mamografías normales entre 0 y 18% según la literatura, suele ser debido a efecto enmascarante de la densidad de la mama que reduce el realce así como su rápido crecimiento que no produce alteración de la arquitectura del tejido mamario circundante. Por ecografía además presentan una marcada hipocogenicidad y heterogeneidad con áreas de necrosis y sombra posterior debido al alto grado tumoral y a la falta de positividad de los receptores hormonales (39).

Con la RM, debido al aumento de la perfusión tumoral por los procesos de angiogénesis dan lugar a una captación fuerte y temprana de contraste, demostrándose que las cinéticas de captación de contraste se correlacionan con el estado de los receptores de estrógenos, HER2, grado nuclear/Ki-67 y la expresión de factores de crecimiento epidérmico (40).

Los tumores con Ki-67 por debajo de 15% se observan como masas espiculadas y; como masas no espiculadas si el índice Ki-67 está por encima de 15% así como la presencia de realce periférico. Los tumores con receptores hormonales negativos presentan captación y lavado de contraste más rápido, mayor tamaño y presencia de adenopatías, en relación con su mayor agresividad. Los tumores Luminal A y B se observan como masas irregulares o espiculadas con captación de realce heterogéneo, sin corona periférica ni edema peritumoral; y sin hiperintensidad marcada en fase T2, los tumores pertenecientes a Luminal B se pueden describir en ocasiones como masas redondeadas con bordes regulares similar a los tumores triple negativo. Los tumores HER2 parecen presentar realce no masa en casi el 30% de los casos, aunque también se presentan frecuentemente como una masa, y sí que prevalece el edema perilesional. Los tumores triple negativo aparecen como masa raramente irregular en forma y bordes, la presencia de realce periférico se observa en el 50% de los casos en fase T2 posiblemente secundario a necrosis tumoral, siendo por sí mismo un factor de mal pronóstico (38).

### **Genética**

La utilización de pruebas multigenéticas para medir la expresión de múltiples genes en el tejido mamario, se realiza la mayoría de las veces leyendo el mensaje ARN presente en el tumor. Proporcionan una información más precisa del pronóstico y predicen la sensibilidad a agentes sistémicos quimioterápicos. Tienen la ventaja de ser fácilmente reproducibles y fiables con la desventaja actualmente del coste de realización.

Los más utilizados son:

- Breast Cancer Index. El perfil de expresión genética se mide y se informa como un resultado numérico en una curva continua delineada por categorías de riesgo alto y bajo.
- EndoPredict. El perfil de expresión genética se mide y se informa como un resultado numérico en una curva continua (de 0 a 15), siendo 5 el punto de corte entre bajo y alto riesgo.
- IHC4. Combina la evaluación inmunohistoquímica de expresión RE, RP, HER2 y Ki-67, se basa en un modelo multivariado que utiliza información semicuantitativa

de los valores de expresión para dar una puntuación de riesgo según un modelo matemático.

- Mammaprint®. Se basa en el nivel de expresión de 70 genes asociados con las recidivas del cáncer de mama. Se mide y se informa mediante perfil de expresión genética, con un nivel de corte entre bajo riesgo (<10%) y alto riesgo de recidiva a 10 años.
- Oncotype Dx®. Es una prueba genómica basada en la evaluación de 21 genes, el resultado depende de una fórmula matemática que combina la expresión de cada gen para dar una puntuación única. Se mide mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) de secciones de tejido fijadas con parafina. Estudios prospectivos muestran una tasa de recidivas muy baja con una puntuación <11. Se utiliza para asignar el estadio pronóstico a pacientes de grupo IA con tumores T1-T2 N0 M0, RE positivo, HER2 negativo y riesgo de recidiva menor a 11.
- PAM50 (ProSigna®). Mide e informa el perfil de expresión como una puntuación única de 0-100 que se correlaciona con la probabilidad de tener metástasis a distancia a los 10 años.

#### 1.2.5 CLASIFICACIÓN TNM 8ª EDICIÓN

El sistema de estadificación TNM comenzó en 1959 por el American Joint Committee for Cancer (AJCC). La octava edición del TNM de cáncer de mama, con implementación a partir del 1 de enero de 2018, incluye algunos cambios realizados por expertos en cáncer de mama tras revisión de literatura basada en la evidencia y grandes bases de datos.

Debido a los avances en la clínica y en laboratorio, a la investigación translacional, se ha cuestionado seriamente la relevancia puramente anatómica de la estadificación TNM en el cáncer de mama. La utilidad clínica de factores biológicos como el grado, la expresión de receptores hormonales, amplificación y/o sobreexpresión de HER2, y paneles genómicos se han convertido en herramientas tan importantes como la extensión anatómica para predecir la supervivencia. Todos estos factores permiten una

determinación del pronóstico precisa y la selección de tratamiento sistémico, además de influir cada vez más en el manejo locoregional. Debido a que en gran parte del mundo no hay acceso al análisis de factores biológicos y genómicos, la clasificación anatómica de TNM sigue siendo relevante y representa una forma de lenguaje común para expresar la extensión de la enfermedad (41,42)

La clasificación anatómica clásica que incluye tumor primario (T), adenopatías regionales (N) y metástasis a distancia (M) aplicada a grupos de pacientes proporciona una predicción precisa de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad; sin embargo, no es tan precisa si se aplicaba sobre pacientes individuales con diferentes subtipos biológicos de cáncer de mama que expresan diferentes biomarcadores.

Se han introducido cambios significativos como que el carcinoma lobulillar in situ (CLIS) se ha retirado de la clasificación y no se incluye en la categoría pTis, se considera una entidad benigna con un riesgo asociado de desarrollar un carcinoma en el futuro, no existe suficiente evidencia en la literatura para la introducción de CLIS pleomórfico. En los casos en que la histología muestre CDIS y CLIS se clasificarán como pTis (CDIS), la otra única categoría pTis (Paget) para enfermedad de Paget pura sin carcinoma in situ o infiltrante concomitante (41,42).

La clasificación del tumor primario (T) (tabla 2), la mayor dimensión es el mejor sustituto para medir el volumen, los focos adicionales de pequeño tamaño no deben alterar el volumen de este relacionado con el diámetro del foco de mayor tamaño. De la misma forma cuando se encuentran tumores sincrónicos, el tamaño de la lesión más grande se utiliza en la clasificación T, en caso de lesiones multifocales se añade (m). En caso de lesiones satélite en la piel deben ser separadas del tumor primario e identificarlas macroscópicamente para clasificarlas como T4b. Las lesiones satélites identificadas microscópicamente y en ausencia de ulceración o edema de la piel (piel de naranja) no se clasifican como T4b. Sin embargo, el carcinoma inflamatorio basándose en diagnóstico clínico se clasifica como T4d por la presencia de eritema difuso o edema en un tercio o más de la mama. La presencia de adenopatías con metástasis de carcinoma o invasión linfática vascular del tejido mamario sin evidencia de carcinoma infiltrante de mama o solamente CDIS, se clasifica como pT0 o pTis (CDIS).

En la clasificación N no se han realizado grandes cambios (tabla 3), solamente se han aclarado los criterios patológicos para evaluar la presencia de metástasis en ganglios

linfáticos. El depósito tumoral contiguo de mayor tamaño se usa para pN, los depósitos tumorales adyacentes no se añaden. Las células tumorales aisladas suelen estar presentes como múltiples depósitos tumorales, bien en proximidad o dispersos en diferentes localizaciones del ganglio linfático, más que un depósito tumoral único. La categoría cNX se debería usar muy poco ya que generalmente no es válida; y la categoría cN0 se debería usar excepto en pacientes con vaciamiento ganglionar previo en las que no se puede realizar una evaluación clínica o radiológica.

La clasificación M (tabla 4) no ha tenido cambios relevantes, la categoría pM0 no es válida, si no que todos los casos se deberían clasificar como cM0 o cM1.

<b>Categoría T</b>	<b>Criterio T</b>
TX	El tumor primario no se puede evaluar
T0	No evidencia de tumor primario
Tis (CDIS)	Presencia de carcinoma ductal in situ
Tis (Paget)	Presencia de enfermedad de Paget del pezón
T1	Tumor ≤20mm
T1mi	Tumor ≤1mm
T1a	Tumor >1mm pero ≤5mm
T1b	Tumor >5mm pero ≤10mm
T1c	Tumor >10mm pero ≤20mm
T2	Tumor >20mm pero ≤50mm
T3	Tumor > 50mm
T4	Tumor de cualquier tamaño con extensión a pared torácica y/o piel
T4a	Extensión a la pared torácica, invasión o adherencias al musculo pectoral sin invasión de la pared torácica no se incluye
T4b	Ulceración y/o nódulos satélites ipsilaterales macroscópicos y/o edema (incluida piel de naranja) que no cumple criterios de carcinoma inflamatorio
T4c	T4a y T4b presentes
T4d	Carcinoma inflamatorio

**Tabla 2.** Definición tumor primario (T) de AJCC. Adaptación de TNM 8th edition. 2017

La estadificación clínica (c) se determina con la información previa a cirugía o neoadyuvancia y la estadificación patológica (p) tras la intervención quirúrgica. Se han incluido en el nuevo manual varias aclaraciones de la clasificación postneoadyuvancia, la categoría T (ypT), cuando existe tumor residual se clasifica según el foco de mayor tamaño, las áreas de fibrosis o necrosis alrededor o adyacentes al tumor residual no se deben incluir. Igual ocurre con ypN en la que se debe incluir el foco tumoral residual de mayor tamaño para determinarla. En el caso de hallar solamente CDIS residual se clasificaría como ypTis. Se puede especificar si la respuesta es completa, parcial o no hay respuesta al tratamiento neoadyuvante. Para neoplasias clasificadas patológica o clínicamente como M1 independientemente de la respuesta al tratamiento, tras la terapia tendrán la misma clasificación.

En la incorporación de factores biológicos en la clasificación TNM, el primer factor pronóstico reconocido por los patólogos fue la diferenciación tumoral. Se clasifican según la evaluación estandarizada del Nottingham Group, valorando el pleomorfismo nuclear, la formación de glándulas o túbulos y la división celular o actividad mitótica. Se clasifican en G1 o bien diferenciado, G2 o moderadamente diferenciado y G3 o pobremente diferenciado.

Se recomienda la utilización de marcadores tumorales (RE, RP y HER2) como prerrequisito para utilizar marcadores pronósticos y predictivos. Se basan en datos obtenidos de largas bases de datos del National Cancer Data Base (NCDB) y el University of Texas MD Anderson Cancer Center; en este último se recogieron datos de las pacientes tratadas de cáncer de mama entre 1997 y 2006, del estado de RE y RP y el grado histológico. Se incluyeron 3728 pacientes sin metástasis conocidas a las que no se les trató con quimioterapia adyuvante. El seguimiento fue de mínimo dos años y se calculó la supervivencia libre de enfermedad con pacientes estadificadas solamente con estadio patológico. Los datos posteriormente se validaron con 26 711 pacientes de la base de datos del SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results del National Cancer Institute). Posteriormente se actualizaron los datos (2007-2013) incluyendo pacientes con HER2 positivo tratadas con trastuzumab y validando los datos con 67 944 pacientes del California Cancer Registry. Se realizaba una determinación de riesgo de las pacientes y la asignación de score (Bioscore) según los marcadores biológicos presentes y el TNM para ajustar el estadio de cada paciente (43).

Categoría N	Criterio N
cN	
cNX	No se pueden evaluar adenopatías regionales
cN0	No metástasis en adenopatías regionales
cN1	Metástasis móviles adenopatías axilares ipsilaterales nivel I y II
cN1mi	Micrometástasis (aprox 200 células, entre 0,2mm y 2 mm)
cN2	
cN2a	Metástasis adenopatías ipsilaterales nivel I y II fijadas entre ellas o a otras estructuras
cN2b	Metástasis en adenopatías de cadena mamaria interna ipsilateral en ausencia de adenopatías axilares
cN3	
cN3a	Metástasis en adenopatías infraclaviculares ipsilaterales con o sin adenopatías axilares
cN3b	Metástasis en adenopatías de cadena mamaria interna ipsilateral y axilares
cN3c	Metástasis en adenopatías supraclaviculares ipsilaterales con o sin afectación de ganglios axilares o de mamaria interna
pN	
pNX	Adenopatías regionales no valorables
pN0	No metástasis en adenopatías regionales o células tumorales aisladas
pN0(i+)	Células tumorales aisladas (menor 0,2 mm)
pN0(mol+)	Hallazgos moleculares por reacción inversa de la cadena transcriptasa-polimerasa
pN1	
pN1mi	Micrometástasis (aprox 200 células, entre 0,2 mm y 2 mm)
pN1a	Metástasis en 1 a 3 adenopatías axilares, al menos un depósito tumoral mayor de 2 mm
pN1b	Metástasis en adenopatías ipsilaterales de cadena mamaria interna
pN1c	Combinación de pN1a y pN1b
pN2	
pN2a	Metástasis en 4-9 adenopatías axilares (al menos un depósito tumoral mayor de 2 mm)
pN2b	Metástasis en adenopatías cadena mamaria interna diagnosticadas clínicamente con o sin confirmación microscópica; adenopatías axilares negativas
pN3	
pN3a	Metástasis en 10 o más adenopatías axilares (al menos un depósito tumoral mayor de 2 mm) o metástasis adenopatías infraclaviculares (nivel III)
pN3b	pN1a o pN2a en presencia de cN2b (adenopatías cadena mamaria interna diagnosticadas por prueba de imagen); o pN2a en presencia de pN1b
pN3c	Metástasis en adenopatías supraclaviculares ipsilaterales

**Tabla 3.** Definición de adenopatías regionales de AJCC-Clinical (cN) y patológica (pN). Adaptación de TNM 8th edition. 2017

<b>Categoría M</b>	<b>Criterio M</b>
M0	No evidencia clínica o radiológica de metástasis a distancia
cM0(i+)	Presencia de células tumorales con depósitos <0,2 mm detectados microscópicamente o con técnicas moleculares de sangre circulante, médula ósea, o tejido adenopático no regional en un paciente sin síntomas o signos de metástasis
M1	Metástasis a distancia diagnosticadas clínica y radiológicamente (cM) o metástasis >0.2mm confirmadas histológicamente (pM)

**Tabla 4.** Definición de metástasis a distancia (M) de AJCC. Adaptación de TNM 8th edition. 2017

En la tabla 5, se ilustran los estadios anatómicos del TNM.

<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>	<b>Estadio</b>
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	IA
T0	N1mi	M0	IB
T1	N1mi	M0	IB
T0	N1	M0	IIA
T1	N1	M0	IIA
T2	N0	M0	IIA
T2	N1	M0	IIB
T3	N0	M0	IIB
T1	N2	M0	IIIA
T2	N2	M0	IIIA
T3	N1	M0	IIIA
T3	N2	M0	IIIA
T4	N0	M0	IIIB
T4	N1	M0	IIIB
T4	N2	M0	IIIB
Cualquier T	N3	M0	IIIC
Cualquier T	Cualquier N	M1	IV

**Tabla 5.** Estadios de TNM anatómico de AJCC. Adaptación de TNM 8th edition. 2017

La prueba multigenética de 21-genes, Oncotype DX®, es la única incluida en la tabla de estadios pronósticos de esta edición ya que está apoyado por un nivel de evidencia I. No se incluirían pruebas multigenéticas para tumores HER2 o triples negativos ya que no aportan valor clínico añadido en estas pacientes. Se han publicado recientemente estudios que aportan datos relevantes para la inclusión de estas pruebas en la

estadificación del cáncer de mama. El estudio TAILORx (Trial Assigning Individualized Options for Treatment) evaluaba de forma prospectiva la prueba multigenética Oncotype DX® en el que se incluyen pacientes en tres grupos; uno de bajo riesgo con receptores hormonales positivos, HER2 negativo, no adenopatías, carcinoma infiltrante, tamaño tumoral entre 1,1cm y 5cm (o entre 0,6 a 1cm si riesgo histológico intermedio); y riesgo de recidiva menor a 11, se les realizó tratamiento solamente con terapia hormonal sin quimioterapia. Otro grupo de riesgo de recidiva  $\geq 25$  fueron asignadas a quimioterapia y tratamiento hormonal y el tercer grupo con riesgo intermedio de recidiva (11-24) fueron asignadas de forma randomizada a terapia hormonal o bien terapia hormonal más quimioterapia. Se han obtenido resultados del grupo de bajo riesgo con una tasa de supervivencia libre de enfermedad a 5 años del 93,8%, una tasa de enfermedad libre a distancia de 99,3%, una tasa libre de recidiva local del 98,7%, y una tasa de supervivencia global de 98% (44).

Se han realizado otros estudios similares incluyendo pacientes en grupo de bajo riesgo de recidiva incluido el realizado por los investigadores del Genomic Health, Inc. (empresa que ha desarrollado el Oncotype DX®) junto con investigadores de la base de datos SEER, en los que se muestra que las pacientes con bajo riesgo en prueba multigenética pueden de forma segura no ser tratadas con quimioterapia adyuvante. Existen datos más limitados en la utilización de otras pruebas multigenéticas como el Mammaprint®, el estudio MINDACT de 2016, mostraba que las pacientes con un riesgo genómico bajo de recurrencia, pero con riesgo clínico alto con RE positivos y HER2 negativo podían no ser tratadas con quimioterapia, mostrando una supervivencia a 5 años similar a las pacientes tratadas con quimioterapia. El riesgo clínico de recurrencia en este estudio se basa en la supervivencia estimada del sistema Adjuvant!OnLine que es una herramienta que puede utilizarse para la predicción de riesgo en la toma de decisiones terapéuticas en pacientes con cáncer de mama basado en el tamaño tumoral, número de adenopatías positivas, estado de RE, edad, menopausia, comorbilidad y terapia adyuvante (41).

Con la información del TNM anatómico y los cuatro biomarcadores las pacientes se estadifican previo al inicio del tratamiento en el Clinical Prognostic Stage; y para las pacientes tratadas primero con cirugía se utiliza la Pathological Prognostic Stage, no puede ser usada en paciente tratadas con radioterapia previa a la cirugía o quimioterapia neoadyuvante (tablas 6 y 7).

<b>TNM</b>	<b>Grado</b>	<b>HER2</b>	<b>RE</b>	<b>RP</b>	<b>Prognostic Stage Group</b>
T2 N2 M0	G1	Positivo	Positivo	Positivo	IB

**Tabla 6.** Ejemplo de 8ª edición de AJCC Pathological prognostic staging con biomarcadores. Giuliano AE y cols. Eighth Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Breast Cancer. Ann Surg Oncol. 2018

<b>TNM</b>	<b>Grado</b>	<b>HER2</b>	<b>RE</b>	<b>RP</b>	<b>Prognostic Stage Group</b>
T2 N0 M0	G2	Negativo	Positivo	Negativo	IA

**Tabla 7.** Ejemplo de 8ª edición de AJCC Pathological prognostic Staging con biomacadores y Oncotype DX® score <11. Giuliano AE y cols. Eighth Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Breast Cancer. Ann Surg Oncol. 2018

### 1.3 TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA

Todas las pacientes diagnosticadas de cáncer de deberían ser tratadas en centros con unidades especializadas en patología de mama para recibir el mejor diagnóstico y tratamiento posible. Las decisiones deben tomarse por equipos multidisciplinares compuestos por cirujanos, oncólogos clínicos, oncólogos radioterápicos, radiólogos, anatomopatólogos y enfermeras especialistas. El tratamiento óptimo se planifica como resultado de las pruebas diagnósticas disponibles, del estadio de la enfermedad, las expectativas de las pacientes, de la logística del hospital, de los costes, de las posibles complicaciones y resultados del tratamiento. Se estima que entre el 30-50% de las pacientes derivadas a una unidad de mama se modifica el tratamiento tras reevaluar el resultado de las pruebas diagnósticas realizadas, sobre todo el tratamiento quirúrgico, también la interpretación de las pruebas de imagen y la histología. La European Society of Breast Cancer Specialist (EUSOMA) ha definido una serie de criterios que deben cumplir las unidades de patología mamaria y las condiciones de idoneidad para su acreditación. El objetivo es mejorar la calidad del diagnóstico, tratamiento y cuidados de las pacientes con cáncer de mama en Europa (45).

#### 1.3.1 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

##### 1.3.1.1 Evolución histórica

El estándar de tratamiento del cáncer de mama hasta finales de 1980 ha sido la mastectomía radical introducida por William Stewart Halsted en 1882 o posteriormente la mastectomía radical modificada con la consiguiente morbilidad y mortalidad asociadas, así como la desfiguración devastadora a la que se enfrentaban las pacientes. En muchos países con sistemas de salud con menos recursos y sin equipos especializados en el cáncer de mama continúa siendo el estándar de tratamiento. Halsted elaboró una teoría basada en principios anatómicos y fundamentada en principios considerados científicos en aquella época, siendo todavía vigentes algunos de ellos (Figura 6).

## TEORÍA DE HALSTED

1. La diseminación de los tumores responde a una manera definida ordenadamente y basada en consideraciones mecánicas.
2. Las células del tumor atraviesan los vasos linfáticos y llegan a los ganglios por extensión directa, justificando la disección en bloque.
3. Un ganglio positivo indica diseminación del tumor.
4. Los ganglios regionales son barreras contra el paso de células neoplásicas.
5. Los ganglios regionales tienen importancia anatómica.
6. La corriente sanguínea tiene poca importancia como ruta de diseminación del tumor.
7. El tumor es autónomo en relación con su huésped.
8. El cáncer de mama operable es una enfermedad locorregional.
9. La extensión y las características de la operación son los factores dominantes que influyen en el estado posterior del paciente.
10. No se tiene en cuenta la multicentricidad del tumor.

**Figura 6.** Fundamentos de la teoría de Halsted.

Las frecuentes recaídas tras la realización de mastectomías promovieron a que los continuadores de las teorías de Halsted realizasen cirugías todavía más agresivas para mejorar los resultados, sin embargo, no fueron los esperados. En 1914 se realizaron los primeros tratamientos con radioterapia sin cirugía y durante la época de 1920 se administraba con o sin tratamiento quirúrgico. Debido a la mejoría de los equipos de radiación y a la sistematización de su empleo en el cáncer de mama hicieron que cada vez las cirugías fuesen menos radicales. A partir de los años 50 se comenzaron a realizar mastectomías radicales modificadas con conservación del músculo pectoral mayor (Mérola, Patey y Dyson) o de ambos pectorales (Madden, Auchincloss) asociada a linfadenectomía axilar. No fue hasta los años 80 con la publicación de dos estudios prospectivos por Turner y Maddox en los que se comparaba la mastectomía radical y la mastectomía radical modificada en pacientes con cáncer de mama operable, que se consiguieron validar ya que presentaban los mismos resultados en relación con el control local de la enfermedad y en supervivencia (46).

Durante los años 60 Edwin y Fisher, investigadores norteamericanos, plantearon una teoría alternativa a la de Halsted en relación con los sistemas vasculares y linfáticos, la diseminación de células tumorales y factores biológicos dependientes del huésped (Figura 7).

## TEORÍA ALTERNATIVA

1. No hay patrón ordenado para la diseminación de las células neoplásicas.
2. Las células del tumor atraviesan los vasos linfáticos por embolización, lo cual cuestiona las virtudes de la diseminación en bloque.
3. Un ganglio positivo es indicador de una relación tumor-huésped que permite el desarrollo de metástasis en lugar de ser el instigador de las mismas.
4. Los ganglios regionales son ineficaces como barreras contra la diseminación de las células neoplásicas.
5. Los ganglios regionales tienen importancia biológica.
6. La corriente sanguínea tiene una trascendental importancia en la diseminación del tumor.
7. Interrelaciones complejas huésped-tumor afectan cada faceta de la enfermedad.
8. El cáncer de mama operable es una enfermedad sistémica.
9. Las variaciones en la terapéutica locoregional no afectan la supervivencia de forma sustancial.
10. Los focos multicéntricos de tumor no son necesariamente precursores de un cáncer clínicamente evidente.

**Figura 7.** Teoría alternativa a la de Halsted

A principios de 1970, Umberto Veronesi en Italia y Bernhard Fisher en Estados Unidos, desarrollaron el concepto de cirugía conservadora de la mama, abogando que la resección del tumor con linfadenectomía axilar seguido de radioterapia tenía las mismas tasas de curación que la mastectomía, para tumores iguales o menores de 2cm y con axila negativa. Siendo publicados ambos estudios randomizados y corroborándose posteriormente por otros cuatro trabajos publicados en la literatura (NCI-Milan, NSABP B-06, Institut Gustave-Roussy, Danish Breast Cancer Group, EORTC 10801 y NCI-USA). Este concepto revolucionario encontró una tremenda oposición en la comunidad científica. En 1991, la National Institutes of Health Consensus Conference, afirmaba que el tratamiento conservador de la mama era un método apropiado para tratar pacientes con neoplasias estadio I y algunos de estadio II. Su éxito ha mejorado de forma importante la vida y la suerte de cientos de miles de mujeres en todo el mundo, sino millones (20).

En una revisión realizada en 2004 por McCready y cols. que incluía 10 estudios randomizados y 3 metaanálisis no se observan diferencias en supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad o supervivencia libre de enfermedad a distancia con un seguimiento de hasta 20 años, entre cirugía conservadora de la mama y mastectomía (47).

Una de las causas fundamentales en la revolución del tratamiento del cáncer de mama se debe a los grandes avances realizados en el estudio radiológico. Los equipos modernos de mamografía y ecografía pueden detectar tumores cada vez más pequeños, como sabemos por los programas de detección precoz que han dado lugar a una reducción significativa de la mortalidad. Cabe remarcar que la RM se ha mostrado más precisa que la mamografía y la ecografía para definir la extensión de la enfermedad independientemente del tamaño de la lesión, la densidad de tejido mamario por mamografía o la edad de la paciente (40).

#### 1.3.1.2 Técnicas quirúrgicas en la mama

El tratamiento y la planificación quirúrgica en pacientes con cáncer de mama se basa en la valoración adecuada de la extensión de la enfermedad: tamaño del tumor y focos tumorales adicionales en el mismo cuadrante (multifocalidad) o en cuadrantes distintos (multicentricidad), o en la mama contralateral; la histología y grado tumoral. Esta información añadida a la edad de la paciente, la relación mama/volumen tumoral y la presencia de enfermedades concomitantes que contraindiquen el tratamiento quirúrgico o uso de quimioterapia neoadyuvante, nos harán llegar a una conclusión para el tratamiento adecuado (46).

El objetivo del tratamiento quirúrgico es conseguir una resección R0 por lo tanto es necesario tener pruebas de imagen que delimiten la extensión de la enfermedad lo más exacto posible, en esta línea la RM ha demostrado ser más sensible que la mamografía y la ecografía mamaria en pacientes tributarias a cirugía conservadora de la mama. Entre el 30% y el 50% de las pacientes necesitan una o más reintervenciones para conseguir unos márgenes adecuados con la posible pérdida del beneficio estético y los costes sanitarios adicionales (48, 49).

En el estudio de Carpenter y cols. la utilización de la RM preoperatoria en 28,5% de las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama durante un periodo de 5 años, dio lugar a un aumento de las pruebas adicionales y biopsias en un 45% y 40% respectivamente, cambiando el tratamiento quirúrgico a cirugía más agresiva al 19% de las pacientes, siendo la mayoría de ellas candidatas borderline para cirugía conservadora (50).

En el estudio multicéntrico prospectivo de Qian y cols. las pacientes fueron divididas en dos grupos, cirugía conservadora de la mama (195 pacientes) o mastectomía (461 pacientes). Se realizó una RM para medir el volumen de la mama, el diámetro mayor del tumor y su volumen. Se correlacionaron posteriormente con las medidas histopatológicas, observando en el grupo de mastectomía una buena correlación con un nivel de significación  $p < 0,001$  al igual que en el grupo de cirugía conservadora (51).

### **A) Cirugía conservadora de la mama**

Las principales indicaciones son la aceptación de la técnica por la paciente, que el tumor sea radiológicamente localizable o palpable para permitir un buen resultado estético tras la exéresis que a su vez depende de la relación entre tumor/mama; y la presencia de un equipo quirúrgico entrenado para su realización.

Está contraindicada en tumores multicéntricos (no en multifocales), radioterapia de la mama previa, imposibilidad para realizar la resección completa del tumor o conseguir un resultado estético aceptable, la no aceptación de la paciente y la presencia de enfermedades del tejido conectivo sobre todo de esclerodermia por el alto riesgo de fibrosis postradiación.

La cirugía conservadora de la mama incluye varios tipos como la cuadrantectomía, tumorectomía o escisión amplia del tumor. Las incisiones de la piel se realizan siguiendo las líneas de Langhans, generalmente concéntricas, aunque en tumores de cuadrantes inferiores y externos puede estar indicada una incisión radial. Se extirpa el tumor con un margen de 1 ó 2 cm de tejido sano y se realiza una reconstrucción posterior para que la mama sea lo más simétrica posible a la contralateral. La colocación de clips o puntos en los márgenes de resección del tumor serán necesarios para la correcta orientación del estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica (46).

El riesgo de recidiva local es del 1% al año y del 10% a los 10 años dependiendo de varios factores, siendo los más importantes la edad de las pacientes (inferior a 35-40 años) y la predisposición genética (mutaciones BRCA 1 y BRCA 2), y los márgenes de resección; mientras que el tamaño del tumor y la afectación ganglionar son más

pronósticos de metástasis a distancia (45). Varios estudios han demostrado tasas de recidiva local a los 10 años tras cirugía conservadora de la mama y radioterapia igual o inferior al 10%, estas tasas disminuyen incluso al 5% en centros con más de una década de experiencia en cirugía conservadora (52, 53, 54).

Los márgenes quirúrgicos positivos se definen cuando las células tumorales están presentes en el borde de sección, negativos cuando no se encuentran células tumorales a una distancia fija del borde de sección y cercanos cuando se encuentran células tumorales entre el borde de sección y el definido como negativo. El punto de corte entre margen cercano y negativo varía entre diferentes instituciones de 1 a 5mm. Se considera suficiente un margen de 2mm para CDIS y que no haya afectación de márgenes en caso de carcinomas invasivos. La afectación del margen de resección aumenta significativamente el riesgo de recidiva local y por tanto está indicada la cirugía de ampliación de márgenes, su indicación en pacientes con bordes cercanos es más controvertida. (55).

En la práctica, la mayoría de los cirujanos realizan una reoperación en pacientes con márgenes positivos o cercanos para conseguir un control radical local de la enfermedad antes del tratamiento radioterápico. Sin embargo, más de la mitad de las piezas histológicas tras la re-operación están libres de tumor residual; sometiendo a estas pacientes a una intervención sin beneficio terapéutico, con mayor defecto estético, aumento de morbilidad y costes. Factores como la edad, tamaño tumoral, presencia de adenopatías, número de márgenes afectados y un componente intraductal extenso se han relacionado con mayor riesgo de tumor residual, sería importante identificar las pacientes de mayor riesgo para evitar re-operaciones innecesarias.

Cabe citar un estudio retrospectivo en el que tras realizar la cirugía conservadora de mama, por decisión del cirujano se ampliaban aproximadamente 1cm los márgenes superior, inferior anterior, posterior, medial y lateral del lecho de la tumorectomía a 67 pacientes de 455, observaron que el 23,9% requerían de reexcisión comparado con el 46,8% del grupo sin ampliación de márgenes, siendo en el 75% de los casos pacientes con afectación cercana del borde mientras que en el grupo control los márgenes eran positivos en 50%. Ninguna paciente necesitó una segunda reintervención en el grupo de

ampliación de márgenes. La histología de la reexcisión mostraba tumor residual en 18,8% en grupo de ampliación y en 44,6% en el grupo control. Las tasas de mastectomía en el grupo de ampliación de márgenes fueron de 4,5% y de 16,5% en grupo control (56).

Estudios previos observaban que la utilización de RM preoperatoria no disminuía las tasas de re-operación tras cirugía conservadora de la mama, con un aumento en la realización de mastectomías tanto en carcinoma invasivo como en CDIS (57, 58, 59). Asumiendo que las lesiones no diagnosticadas por pruebas de imagen convencional (entre 20% y 60%) pueden ser tratadas con radioterapia adyuvante.

Este aumento en las tasas de reoperaciones se asocia a mayor carga emocional y física para las pacientes, además de peor resultado cosmético y mayores costes sanitarios; por todo esto deberían reducirse al mínimo. El efecto cosmético de la cirugía conservadora es muy satisfactorio ya que más del 90% de las pacientes y profesionales lo puntúan como muy bueno o excelente en diferentes estudios, ocurriendo lo mismo con la calidad de vida ya que se preserva la imagen corporal.

Para la resección quirúrgica de lesiones no palpables tributarias a tratamiento conservador se requiere la localización preoperatoria de las mismas mediante la inserción de arpón o aguja guiada por la localización de las coordenadas mamográficas, o bien con el marcaje de la zona de biopsia inyectando una solución de isotopo de carbón o un radiotrazador (35).

A continuación, se detallan las diferentes técnicas:

-Colocación de arpón o aguja fue descrita por primera vez por Gerald Dodd en 1966. Son dispositivos radiopacos y su punta se ha diseñado para evitar desplazarse una vez colocados. Se pueden colocar mediante guía mamográfica estereotáctica, ecográfica o por RM dependiendo de la técnica que permita una mejor visualización de la lesión. Por guía mamográfica produce un “efecto acordeón” con leve desplazamiento al descomprimir la mama. La realización guiada por ecografía se debe hacer siempre que sea posible debido a la comodidad de la paciente, no necesidad de comprimir el tejido mamario y no exposición a radiación ionizante. Se debe elegir la zona que permita el

acceso más corto al cirujano para realizar la exéresis de la lesión, y su localización se confirma mediante la obtención de una imagen craneocaudal y lateral para que el cirujano tenga información de la relación espacial entre el arpón y la lesión, así como de la profundidad. Tiene una precisión cercana al 100% sin embargo entre un 12-40% de las pacientes requiere de una reintervención por afectación de los márgenes de resección.

-Inyección de carbón en la zona de la lesión o “tatuaje” en la zona de la biopsia previa es una técnica poco utilizada, aunque es segura, más barata y se puede realizar varios días antes de la intervención quirúrgica, no está exenta de efectos adversos como los potenciales cambios en la anatomía patológica de la pieza.

-Técnica ROLL (radio-guided occult lesion localization), fue desarrollada a finales de los años 90 y se realiza mediante la inyección de un radiotrazador (Tc99) en la zona de la biopsia guiada por ecografía o estereotáctica. El objetivo es la localización pre y postoperatoria de la lesión utilizando una gamma cámara. La principal ventaja es que se puede utilizar de forma conjunta que la técnica del ganglio centinela, llamándose técnica SNOLL (sentinel node and occult lesion localisation), además de la alta posibilidad de obtener márgenes negativos en el estudio histológico. Se debería realizar una prueba de rayos-x para confirmar la resección de la lesión ya que tiene una tasa de fallos de 2% a 18%, siendo recomendable por debajo del 5%.

## **B) Mastectomía**

Existen varios tipos de mastectomías entre los que tenemos:

- Mastectomía radical en la que se realiza la extirpación de la glándula mamaria con la piel correspondiente, ambos pectorales y vaciamiento axilar; se realizaba con una incisión vertical y los resultados estéticos eran nefastos.
- Mastectomía radical ampliada con extirpación además de los ganglios de la cadena mamaria interna de forma aislada o en bloque con la pared ósea torácica.
- Mastectomía superradical asociada a disección de ganglios supraclaviculares de forma aislada o en bloque con la clavícula y la primera y segunda costillas. En la

versión de Prudente se realizaba además la desarticulación interescapulo-torácica del brazo homolateral.

- Mastectomía radical modificada de Patey en la que se extirpa la glándula mamaria con el pectoral menor y la fascia del pectoral mayor, asociada a vaciamiento axilar. En la técnica descrita por Madden no se extirpa el músculo pectoral. En este caso las incisiones eran horizontales, mejorando el resultado estético.
- Mastectomía simple en la que se extirpa todo el tejido mamario con incisión horizontal.
- Mastectomía subcutánea en la que se extirpa el tejido glandular conservando la piel y el complejo areola-pezones.

Está indicada realizarla de forma general en varones, en aquellos casos en los que no se pueda realizar cirugía conservadora de la mama por motivos dependientes de la paciente, del tumor o de la infraestructura del centro hospitalario para la administración de tratamiento adyuvante.

Está contraindicada realizarla en el tratamiento de tumores inflamatorios, carcinoma local avanzado, presencia de metástasis supraclaviculares, fijación del tumor primario a la pared torácica, edema de brazo ipsilateral, lesiones satélites que se extienden más allá de la incisión planeada, enfermedad metastásica a distancia, o por la presencia de contraindicaciones médicas y anestésicas.

Tiene especial interés la mastectomía profiláctica que debe cumplir varias características ya que se realiza para prevenir con eficacia la enfermedad, para identificar a la población de riesgo y para tener un análisis de coste-beneficio positivo. Puede realizarse de forma uni o bilateral. La indicación más frecuente son pacientes de alto riesgo, sobre todo portadoras de mutaciones genéticas BRCA (46).

El resultado de la RM influencia fuertemente la elección del tratamiento quirúrgico, en los últimos años se ha producido un aumento en las tasas de mastectomías uni y bilaterales debido a varias razones; mayor screening en pacientes portadoras de mutaciones genéticas BRCA1 y BRCA2, avances en las reconstrucciones post-mastectomía, aumento de la preocupación de la población, así como la ansiedad de las pacientes; y la mayor utilización de la resonancia magnética preoperatoria (60, 61).

Se ha descrito a su vez un aumento del número de mastectomías contralaterales profilácticas en pacientes diagnosticadas de cáncer de mama que prefieren esta opción terapéutica durante la primera intervención. En la mayoría de los casos son pacientes sin susceptibilidad genética y se realiza por decisión propia, se ha visto un aumento en pacientes de clase alta, raza blanca y con niveles educativos superiores. Esta descrita en las series una tasa de cáncer en la mama contralateral entre 0,5% a 0,75% por año, la terapia sistémica disminuye el riesgo de padecer cáncer en la mama contralateral. A pesar de que no se ha probado ningún beneficio en la supervivencia sus cifras continúan aumentando (62).

En el estudio realizado por Xia y cols. observaron que las pacientes diagnosticadas de neoplasia de mama más jóvenes, a las que se les recomendaba seguimiento de la mama contralateral tras la realización de RM preoperatoria, se les ofrecía la posibilidad de reconstrucción y presentaban HER2 positivo, optaban por la realización de la mastectomía contralateral profiláctica. Así mismo se discutía específicamente con pacientes portadoras de mutaciones genéticas o que habían recibido irradiación de la pared torácica. La tasa de mastectomías contralaterales profilácticas en esta serie fue de 39,6%, marcadamente superior a las publicadas previamente, el único factor predictor independiente en el análisis multivariado fue la posibilidad de reconstrucción inmediata por lo que parece que el balance estético fue el factor más importante para la decisión y no el diagnóstico de lesiones adicionales contralaterales en RM preoperatoria que requerían seguimiento (63).

En otro estudio retrospectivo realizado por Rahbar y cols. en 2014, se incluyeron 934 pacientes con nuevo diagnóstico de cáncer de mama a las que se les realizó RM preoperatoria que no mostraba patología tumoral en la mama contralateral previo a la

planificación quirúrgica. 86 de las pacientes (9,2%) decidieron someterse a mastectomía contralateral profiláctica, no se encontró una asociación significativa con el resultado de la RM, pero si con los factores dependientes de las pacientes (64).

En cambio, en el estudio observacional de Chandwani y cols. también de 2014 se incluyeron 609 pacientes, el 49,9% recibieron una RM de estadificación preoperatoria. Se observó que la realización de RM preoperatoria se asociaba con un aumento de mastectomías profilácticas contralaterales (16,1% vs 5,2%, respectivamente,  $p < 0,001$ ), del tiempo de espera para la cirugía (35 vs 25,9 días respectivamente) con una  $p < 0,001$ , sin aumentar las tasas de re-operación (65).

### **C) Cirugía oncoplástica**

La cirugía conservadora ha supuesto un desafío con la introducción de la cirugía oncoplástica que requiere un conocimiento profundo de que es posible y de que no lo es, además del conocimiento de la fisiología y la entidad estética de la mama dividida entre la piel y la propia glándula que deberían tratarse de forma separada y reconectarse tras darle la nueva forma a la mama al final de la intervención. Solamente cirujanos especializados en cáncer de mama desarrollan las competencias necesarias para dar soluciones quirúrgicas aceptables en cirugía conservadora en un 70% de las pacientes, en cambio en países sin especialistas en tratamiento de cáncer de mama, el tratamiento habitual será la mastectomía y si es posible la reconstrucción produciendo una fragmentación del tratamiento y haciendo que las decisiones terapéuticas sean innecesariamente complicadas para las pacientes. A mayor habilidad del cirujano y menor tamaño del tumor, menor tasa de mastectomía (46).

La versión más avanzada de mastectomía es la mastectomía ahorradora de piel o la mastectomía ahorradora del complejo areola-pezón que permiten la reconstrucción inmediata con prótesis artificial. Estas técnicas quirúrgicas fueron desarrolladas en los años 90 y de nuevo para su utilización se requiere especialización ya que una resección insuficiente puede dejar mucho tejido subcutáneo o tejido mamario, mientras que una resección muy radical puede dar lugar a piel muy fina y su posterior necrosis.

Las técnicas de reconstrucción antólogas se pueden realizar mediante colgajos de piel vascularizados (colgajo de latissimus dorsi, colgajo TRAMP pediculado) o colgajos libres (TRAMP libre, DIEP, colgajo glúteo superior) permitiendo la reconstrucción tras mastectomías ahorradoras de piel o la reconstrucción plástica tras la pérdida de piel tras mastectomía tradicional (20).

En general las complicaciones de la cirugía de la mama incluyen linforragia, parestesias, seroma, dehiscencia de herida, linfedema, quemadura de la piel, hemorragia e infección de herida o absceso profundo; siendo algunas de ellas evitables con la colocación de drenajes aspirativos al finalizar la intervención.

En la toma de decisiones del tipo de tratamiento del cáncer de mama es esencial la información detallada de las pacientes como se demuestra en un estudio randomizado realizado por Smitt y cols. en el que se valoraba la utilización de instrumentos de ayuda. La descripción de las diferentes opciones de tratamiento es compleja y la decisión se realiza en un momento de gran carga emocional en el que la comunicación entre médico y paciente puede ser difícil. La herramienta de ayuda era un panel escrito y visual con las diferentes opciones de tratamiento quirúrgico basadas en la evidencia para que las pacientes pudiesen decidir el tratamiento de elección tras recibir la información, se informaba de los diferentes efectos adversos asociados a cada opción de tratamiento, así como la supervivencia a largo plazo y la calidad de vida. Se eligieron al azar cirujanos (randomización en parejas dependiendo del sexo y la edad) de diferentes ciudades de Canadá a los que se les enseñaba a utilizar el panel para el grupo experimental mientras el grupo control los cirujanos discutían las opciones de tratamiento en su forma habitual y sin panel visual de ayuda. La muestra incluía pacientes diagnosticadas de cáncer de mama estadio I o II, 94 pacientes en grupo experimental y 107 en grupo control. Se observó que las pacientes en el grupo experimental tenían mayor nivel en la escala de conocimiento para entender que la cirugía conservadora y mastectomía tienen la misma supervivencia ( $p < 0,001$ ), también tenían menor puntuación en la escala de conflicto para la toma de decisión ( $p = 0,006$ ) y mayor puntuación en la escala de satisfacción ( $p = 0,05$ ). No se observaron diferencias entre grupos a los 6 y 12 meses tras la cirugía. Las pacientes en el grupo experimental elegían más la cirugía conservadora ( $p = 0,03$ ) y percibían que se les ofrecían claramente las opciones de tratamiento para preferir de forma intensa su elección ( $p = 0,05$ ). Los niveles de ansiedad eran altos tras la consulta,

pero disminuían a los 6 y 12 meses, sin observar diferencias entre grupos. El conflicto decisional se ha definido como un estado de incertidumbre en el curso de la toma de decisiones, los factores que contribuyen son la falta de información sobre las diferentes opciones y sus resultados, valores poco claros, estrés emocional y no sentirse apoyado. Mejorando la comunicación, las mujeres tienen más poder para elegir el tratamiento que refleje sus propios valores, la elección de la cirugía conservadora de la mama percibida por las pacientes como mejor opción es un importante indicador de calidad en el cáncer de mama (66).

#### 1.3.1.3 Técnicas quirúrgicas en la axila

##### **A) Linfadenectomía axilar**

Las pacientes con carcinomas invasivos han sido tratadas históricamente con vaciamiento axilar ganglionar mediante la disección de los diferentes niveles anatómicos definidos por el músculo pectoral menor como una parte importante para la estadificación de la enfermedad y como tratamiento de pacientes con metástasis ganglionares axilares en los que se ha visto una reducción tras la cirugía del número de recidivas y un impacto favorable en la supervivencia a largo plazo.

Es una técnica asociada a alta morbilidad, sobre todo linfedema de extremidades superiores, alteraciones en movimiento y sensibilidad del hombro, dolor o quilotorax prolongado. Estas complicaciones pueden ocurrir hasta en el 80% de las pacientes siendo un número muy considerable teniendo en cuenta que en el 60% de las pacientes el resultado histológico del vaciamiento axilar es negativo. Posteriormente grandes estudios prospectivos han dudado de los beneficios terapéuticos del vaciamiento axilar considerado hoy en día diagnóstico.

En la actualidad las indicaciones de la linfadenectomía axilar se han visto reducidas tras la introducción de la técnica del ganglio centinela. La extensión de la linfadenectomía ha sido un tema de debate, se considera correcta la resección del nivel I mediante la extirpación de toda la grasa por debajo de la vena axilar, asociada a la extirpación de la grasa retropectoral del nivel II. En las pacientes con afectación clara de estos niveles

durante la cirugía se puede ampliar la disección al nivel III para garantizar un control adecuado de la enfermedad y evitar en lo posible la radiación de la axila. Los criterios de calidad aceptados en el vaciamiento axilar son un mínimo de 10 ganglios identificados, ablación de nivel I y II; y preservación del músculo pectoral menor y de los nervios torácico largo y del dorsal ancho (46).

## **B) Biopsia selectiva de ganglio centinela**

La aplicación de la técnica del ganglio centinela se comenzó a utilizar a principios de los años 90 y es el estándar hoy en día en el tratamiento de la enfermedad axilar del cáncer de mama. El éxito en la identificación oscila entre el 80 y el 100% de las pacientes con una incidencia de falsos negativos entre el 0 y el 13%. Su utilización se basa en que las células tumorales en el cáncer de mama se diseminan ordenadamente a través del sistema linfático desde el tumor hasta la primera estación ganglionar. Se define como el primer ganglio de la cadena linfática que recibe el flujo linfático desde el tumor primario. Tiene valor predictivo sobre el estadio ganglionar axilar, ya que si es negativo se acepta que el resto de las adenopatías axilares no contienen enfermedad metastásica (46).

Implica el muestreo selectivo de uno o varios ganglios linfáticos axilares a los que drenan los canales linfáticos del lugar del cáncer de mama mediante varias técnicas:

- Marcaje con colorante. Fue la técnica inicial con inyección de azul patente o azul de isosulfán. Entre sus peculiaridades cabe destacar, alergia y anafilaxis como complicación más importante, coloración cutánea y tatuaje durante las primeras dos o tres semanas postoperatorias, coloración de la orina. Sus limitaciones son la necesidad de mayor disección axilar para localizar el ganglio teñido y la imposibilidad para localizar un ganglio extraaxilar.
- Marcaje con isótopo. Se utilizan partículas coloidales marcadas con Tc-99 permitiendo la identificación del ganglio centinela a las 2-3 horas de la inyección en una gammagrafía de control. Esto permite al cirujano localizar más fácilmente la adenopatía permitiendo una exploración mínima de la axila, así como identificar adenopatías extraaxilares. Existe una cierta limitación para las lesiones localizadas en el cuadrante superoexterno o cola de Spence debido a la superposición de la dosis inyectada y el propio ganglio centinela. Es actualmente

la técnica estándar para su localización a pesar de requerir mayor complejidad organizativa con el servicio de Medicina Nuclear.

- Marcaje con fluorescencia con inyección de verde de indocianina endovenosa. Se utiliza de forma combinada con la técnica nuclear, y se ha visto un aumento en la detección del ganglio centinela siendo también válido para identificar ganglios extraaxilares.

La eficacia técnica depende de la experiencia del equipo y de su curva de aprendizaje, de la técnica de marcaje y de la realización de masaje postinyección, de las características de las pacientes como presencia de biopsia previa, edad, localización tumoral y bloqueo axilar metastásico. Está asociado a pocas complicaciones siendo la principal la presencia de un falso negativo que ha disminuído con la utilización de técnicas de inmunohistoquímica.

En el estudio ACOSOG Z001 (The American College of Surgeons Oncology Group Z0011 trial) publicado en 2011, se incluyeron 891 pacientes con carcinoma infiltrante sin adenopatías palpables (estadio I y IIA) y con resultado positivo de ganglio centinela; se demostró que las pacientes con ganglio centinela positivo a las que no se les realizaba vaciamiento tenían tasas de recidiva local, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global a los 10 años similares a pacientes a las que si se les realizaba vaciamiento axilar. Cabe destacar que las pacientes habían sido tratadas con cirugía conservadora y radioterapia también en la región axilar (67).

De nuevo la importancia de las técnicas de imagen para diagnosticar adenopatías axilares aumentadas de tamaño, realizándose mediante ecografía o RM, a pesar de que el pronóstico del cáncer de mama cada vez depende más de su perfil molecular y las decisiones terapéuticas y menos del estado de los ganglios axilares; el concepto de tratamiento futuro del cáncer de mama se podrá realizar sin ningún tipo de exploración del compartimento axilar (20).

### 1.3.2 TRATAMIENTO MÉDICO

#### **A) Radioterapia**

La radioterapia utilizada durante los años 70 tras mastectomía mejoraba el control de la enfermedad loco-regional y la supervivencia, basado en los mismos principios la radioterapia es actualmente una parte integral en la cirugía conservadora de la mama para la erradicación de focos microscópicos tumorales (54). Hasta principios del 2000, se realizaba la radiación de toda la mama con una dosis cumulativa de 50Gy, fraccionada en 6 semanas y hasta los años 90 si la tumoración se encontraba en los cuadrantes internos también recibían irradiación paraesternal profiláctica.

Entre los potenciales efectos secundarios de la radioterapia se incluían los cardiacos, neurológicos como la plexopatía braquial en menos del 0,5% de las pacientes, musculo esqueléticos, cambios en piel y tejidos blandos, segundas neoplasias y, pulmonares entre los que encontramos la pneumonitis cuya probabilidad dependía del volumen pulmonar incluido, de la presencia de patología pulmonar de base, hábito tabáquico y quimioterapia. Las fracturas costales espontáneas ocurren entre el 1% y el 2% de las pacientes.

La técnica habitual incluye los potenciales campos que se pueden usar como campos tangenciales para la mama y la pared torácica, un campo de refuerzo o boost para el lecho de resección tumoral, y otro campo para las adenopatías axilares, supraclaviculares y de la cadena mamaria interna (estos dos últimos se consideran linfáticos periféricos). La selección del campo y la dosis administrada depende de la extensión de la neoplasia y sus características patológicas. En la mayoría de las instituciones se administra una dosis total de 45-50Gy en la mama dividida en 25 a 28 dosis diarias de 1.8-2.0Gy. También muchas instituciones administran radiación adicional a la zona del lecho tumoral con un campo de refuerzo reducido y cuya dosis depende en parte de los márgenes quirúrgicos obtenidos. Esta dosis puede ser de 15-20Gy en pacientes de alto riesgo de recidiva locorregional como menores de 40 años, grado nuclear alto, presencia de CDIS y reacción de células linfocíticas (54).

El metaanálisis publicado en 2011 por el Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG) sobre el efecto de la radioterapia tras cirugía conservadora que incluía

10 801 pacientes y 17 estudios randomizados, se reducía el riesgo de recurrencias locorreregionales y a distancia a los 10 años del 35% al 19,3%, así como el riesgo de mortalidad por cáncer de mama a los 15 años del 25,2% al 21,4%. Tanto en pacientes con enfermedad pN0 como pN+ se observaron mayores tasas de recidiva locorregeional en el grupo de cirugía conservadora sin radioterapia. En el grupo de pacientes pN0 la tasa de recidiva anual se correlaciona con la edad (de forma inversa), el grado tumoral, tamaño tumoral, receptores de estrógenos (sobre todo si se ha realizado tratamiento con tamoxifeno) y también de forma inversa con la extensión del tratamiento quirúrgico; la reducción absoluta producida por la radioterapia depende de forma intensa de estos factores. Se puede decir que, en las pacientes incluidas en estos estudios, una muerte por cáncer de mama se evita a los 15 años por cada cuatro recurrencias evitadas a los 10 años (68).

Dado que el lugar donde más frecuentemente se producen las recidivas locales es el lecho de resección del tumor primario, se ha desarrollado la radioterapia parcial acelerada de la mama (se administra el tratamiento durante 5 días fraccionándolo en dos veces al día) o radioterapia intraoperatoria (dosis única durante el tratamiento quirúrgico). El tratamiento radioterápico tras cirugía conservadora reduce las recidivas de un 30% (sin radiación) a menos de 5% a los 10 años. El 85-90% de las recurrencias se localizan directamente en el lugar de resección del tumor primario (recidiva verdadera), tras seis años de tratamiento se observa un aumento de la incidencia de neoplasias en otras zonas de la mama. Para conseguirlo de nuevo es importante una buena estadificación preoperatoria de las lesiones, en mujeres con tumores multifocales o multicéntricos identificados por RM no requieren un tratamiento específico; pero si en pacientes tratadas con irradiación parcial de la mama (40, 49).

La radioterapia intraoperatoria se ha desarrollado de forma lenta debido a los problemas logísticos por el transporte de las pacientes de la mesa de quirófano a las unidades de radioterapia, la prolongación inaceptable de los tiempos quirúrgicos y el aumento de fenómenos inflamatorios en la zona intervenida. Se han diseñado máquinas portátiles que se pueden transportar fácilmente a quirófano y acoplarlas a la mesa operatoria, además producen un nivel de protección de radiación adecuado. Existen datos en la literatura en los que entre el 15% y el 30% de las pacientes sometidas a cirugía conservadora de la mama no reciben posteriormente radioterapia debido al tiempo prolongado del

tratamiento que da lugar a problemas de comodidad, acceso y costes; la distancia al centro para realizarse el tratamiento, falta de transporte, poco soporte social, etc. Las principales ventajas de la radioterapia intraoperatoria serían: la irradiación de células tumorales (focos tumorales subclínicos), permitir un mejor aporte de sangre y oxígeno al tejido irradiado convirtiéndose más sensible al tratamiento, permite una visualización directa del sitio quirúrgico ajustando la radiación a los márgenes de resección, la dosis que recibe el corazón y los pulmones se reduce ya que el campo de radiación está rodeado por tejido subcutáneo y piel, se elimina la posibilidad de retrasar el tratamiento con quimioterapia así como la reducción de los costes y de la lista de espera para recibir el tratamiento. Existen multitud de datos publicados en la utilización del sistema de kilovoltaje "Intrabeam" ya que hay más de este tipo de máquinas que aceleradores lineales portátiles ya que son más baratos. Sin embargo, su valor radiobiológico ha sido criticado ya que la dosis administrada se ha observado que falla considerablemente a 1 cm de la superficie del aplicador (45).

## **B) Quimioterapia adyuvante**

El tratamiento quimioterápico fue introducido en la década de 1950 para el tratamiento de tumores no sólidos como la leucemia, siendo el tratamiento menos beneficioso en tumores sólidos avanzados. Durante 1970 utilizando el cáncer de mama como modelo, se desarrolló el concepto de terapia adyuvante siendo actualmente uno de los pilares del tratamiento, aunque el mecanismo de acción permanece sin explicación. Uno de los misterios oncológicos en el cáncer de mama es porque la enfermedad local curada tiene el potencial de dar a lugar a recidiva tras uno, dos, o incluso diez años como enfermedad metastásica incurable, podríamos preguntarnos en que parte del cuerpo se esconden esas células, como sobreviven y porque finalmente metastatizan. En el 20% de los tumores con adenopatías negativas se desarrollan metástasis a distancia por lo que la diseminación hematogena ocurre de forma independiente a la diseminación linfática (54).

La teoría de las células tumorales micrometastatizantes que dejan el tumor primario se extiende por el resto del organismo nos lleva al concepto de terapia adyuvante. Dependiendo de factores pronósticos como el tamaño tumoral, presencia de adenopatías ganglionares, positividad de receptores hormonales, HER2, y el grado tumoral, un porcentaje de estas pacientes inicialmente curadas presentarán una recaída al tratamiento sistémico en el curso de 5-10 años, que varían entre 5% y 10% dependiendo

de los factores mencionados. Estudios randomizados han demostrado una disminución en las recidivas a largo plazo, así como en la mortalidad de entre 10% y 20% en pacientes tratados con quimioterapia adyuvante, aunque hasta ahora ha sido imposible determinar exactamente que pacientes se benefician, dando lugar a sobretratamiento de miles de pacientes en todo el mundo y a una búsqueda de los perfiles genéticos que se benefician del tratamiento quimioterápico o del tratamiento local (20).

Durante los años se han desarrollado diferentes regímenes quimioterápicos, desde el CMF (ciclofosfamida, metotrexate y 5-Fluorouracilo) hasta el estándar hoy en día con epirrubicina y ciclofosfamida seguido de paclitaxel, especialmente en mujeres jóvenes y con adenopatías positivas. Se han utilizado otros agentes quimioterápicos como terapia adyuvante y tras diagnóstico de metástasis viscerales sobre todo hepáticas como docetaxel, capecitabina; o cisplatino, vincristina, gemcitabina, eribulina, doxorubicina, etc.

Durante la primera década del siglo XXI, se ha introducido otro revolucionario avance en el tratamiento del cáncer de mama para el 15% de las pacientes con receptores positivos HER2/neu, tratadas con trastuzumab (Herceptin®) que es un anticuerpo anti-HER-2 recombinante humanizado dirigido contra el dominio extracelular de la oncoproteína HER-2. Presenta importante cardiotoxicidad por lo que su empleo está contraindicado en asociación con antraciclinas. En monoterapia ha demostrado alcanzar respuestas del 35% como primera de línea de tratamiento frente a cáncer de mama avanzado, situándose la actividad en un 18% para pacientes previamente tratadas. Otros agentes introducidos posteriormente para tratamiento de tumores metastásicos con sobreexpresión de HER2 son lepatinib, pertuzumab y TDM1 (ado-trastuzumab emtamsina)

### **C) Quimioterapia neoadyuvante**

Se produjo un gran avance a finales de los años 90 tras la publicación de los estudios NSABP B-18 y EORTC 10902 que confirmaban el valor equivalente entre la terapia neoadyuvante y adyuvante en términos de tiempo libre de recurrencia de enfermedad y supervivencia global. Los principales objetivos de la quimioterapia neoadyuvante son controlar la posible diseminación de la enfermedad, reducir el tamaño del tumor primario

y por tanto permitir la realización de cirugía conservadora de la mama. La cirugía conservadora de la mama tras terapia neoadyuvante es un reto para el cirujano ya que los bordes del tumor son más difíciles de diferenciar ya que disminuye de tamaño o incluso desaparece; por lo que sería importante realizar una localización y marcaje precisa de la lesión previo al inicio del tratamiento neoadyuvante. Otro tema en debate es la realización de biopsia selectiva de ganglio centinela, su realización antes del tratamiento neoadyuvante serviría para estadificar la enfermedad y tendría un impacto en la elección del tratamiento además refieren que realizarla tras el tratamiento puede dar lugar a una tasa de identificación más baja y por tanto mayor número de falsos negativos, debido a los cambios que se producen en los canales linfáticos de la axila con la quimioterapia. Por otro lado, los estudios que defienden la realización de la técnica del ganglio centinela tras quimioterapia neoadyuvante refieren una tasa de conservación de las adenopatías axilares entre el 20% y el 30% de las pacientes (45).

Existe la duda de hasta qué punto es necesario realizar cirugía tras lograr la remisión completa con quimioterapia neoadyuvante, que alcanza el 30% de los casos y que en el 13% son remisiones patológicas. Las recidivas tras cirugía conservadora en pacientes con tumores iniciales de gran tamaño siguen siendo un tema controvertido, sobre todo en mujeres menores de 40 años que prefieren esta técnica a la mastectomía. El objetivo de las pruebas de imagen en esta situación es delinear la extensión de la enfermedad residual, en la que podemos encontrar fibrosis como tejido cicatricial difícil de ser visualizada por mamografía y ecografía que son técnicas puramente morfológicas y estructurales. En los años 90 se comprobó que la RM con contraste tenía una alta sensibilidad para detectar enfermedad residual, sin embargo los regímenes de quimioterapia actuales que contienen taxanos (docetaxel y paclitaxel) han mostrado un efecto directo antiangiogénico independiente de su efecto citotóxico, dando lugar a una menor correlación entre la RM con contraste y la eficacia citotóxica, pudiéndose sin embargo utilizar para demostrar falta de respuesta porque los falsos positivos en realce del lugar de la lesión son bastante inusuales.

En la década de los 90 se desarrolló el término de quimioterapia neoadyuvante para monitorizar la respuesta tumoral al tratamiento administrado con la posibilidad de cambiarlo o adaptarlo dependiendo de la respuesta obtenida. Las indicaciones más frecuentes son tumores de gran tamaño (T3 o T4) y con afectación ganglionar regional. Esta es una aplicación ideal de la RM porque los cambios en los procesos moleculares y

celulares que indican la repuesta tumoral al tratamiento, ocurrirán antes que los cambios en el tamaño tumoral en pruebas de imagen morfológicas, se ha observado que mediante la RM se pueden observar cambios incluso tras dos días de la administración de la terapia sistémica mediante espectroscopia de protones, valores de área de difusión o cambios en cinética. La precisión de la RM para evaluar la presencia de tumor residual parece depender del tipo molecular, siendo más sensible en tumores triple negativo y HER2 que en subtipos Luminal. La utilización de la RM en la evaluación del tratamiento quirúrgico tras terapia neoadyuvante permite un mayor y más precisa elección de cirugía conservadora (49).

Las pacientes que no tienen tumor residual tras completar el tratamiento neoadyuvante que consiguen una respuesta patológica completa (RpC) tienen mejor pronóstico con un menor riesgo de presentar metástasis a distancia. La RpC se ha convertido en un marcado pronóstico cada vez más utilizado para la estratificación terapéutica y para evaluar nuevos agentes quimioterápicos, utilizando también cada vez más la RM para este propósito (40).

#### **D) Terapia hormonal**

El efecto de la ooforectomía en la progresión de la enfermedad metastásica se estableció en 1890. La introducción de la terapia hormonal ha sido un gran avance en el tratamiento del cáncer de mama, existen varias opciones entre las que tenemos los moduladores selectivos de receptores de estrógenos o antiestrogenos como el tamoxifeno y el fulvestrant, análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante (aLHRH), los inhibidores de la aromatasa como el anastrozol o letrozol; y en menor medida estrógenos, progestágenos y andrógenos. Con más del 60% de pacientes con receptores de estrógeno y progesterona positivos, el tratamiento hormonal ha probado ser tan eficaz como la quimioterapia adyuvante. La indicación más importante es el tratamiento de micrometástasis que daría lugar a una reducción de la recidiva sistémica en paciente con tumores con RE positivos; otra indicación sería la prevención de un nuevo cáncer de mama en pacientes de alto riesgo debido a la edad, historia familiar, genética, o hallazgos histológicos. En mujeres premenopáusicas el tratamiento de elección es el tamoxifeno asociado o no a aLHRH mientras que en mujeres postmenopáusicas se prefiere utilizar los inhibidores de aromatasa por su menor toxicidad. Se reduce el riesgo de recaída a cinco años en un 47% y el de muerte hasta en un 47% a diez años. Existe la opción de

terapia hormonal neoadyuvante en pacientes ancianas o frágiles que expresan receptores hormonales.

Las principales complicaciones de la terapia hormonal son el mayor riesgo de cáncer de endometrio, sangrado vaginal, aumento de flujo vaginal, eventos isquémicos cerebrovasculares, trombosis venosas profundas, sofocos y ganancia de peso. En cuanto a la utilización de inhibidores de la aromataasa la pérdida de masa ósea es una complicación frecuente comparada con tamoxifeno.

En cuanto a la secuencia de los diferentes tratamientos, la terapia hormonal se aplaza hasta que finaliza la quimioterapia y radioterapia. Debido a que la quimioterapia tiene sus mayores efectos en los primeros ciclos suele ser el primer tratamiento tras la cirugía. El retraso en el inicio de la radioterapia ha mostrado mayores tasas de recidiva local, haciendo fracasar el propósito de la cirugía conservadora de la mama. El tratamiento concomitante desde el inicio con radioterapia y quimioterapia puede presentar ventajas en pacientes con márgenes positivos en las que se espera un mayor riesgo de recidiva.

En la mayoría de los casos de recidiva tumoral es posible de nuevo realizar cirugía conservadora de la mama y tratamiento sistémico, o en caso contrario mastectomía obteniendo los mejores resultados en recidiva local o a distancia; y supervivencia cuando el tamaño es menor de 2 cm. Las pacientes con cirugía conservadora de la mama previa no se les ofrecen de nuevo radioterapia para reducir el riesgo de recidiva local debido a las dosis de radiación recibidas previamente. Las pacientes con recidiva local extensa y afectación de piel, cambios inflamatorios, o afectación de pared torácica tienen una supervivencia menor a 20% a 5 años.

#### 1.4 SEGUIMIENTO Y CONTROL

Las guías de la ASCO y NCCN recomiendan a las pacientes realizarse autoexploración mamaria cada mes. Es importante aconsejar a las pacientes sobre posibles signos de recurrencia y estilo de vida saludable. Entre el 70% y 90% de las recidivas se diagnostican mediante anamnesis y exploración física. Se realiza examen físico de mama y axila cada 3-6 meses durante los primeros tres años, después cada 6-12 meses durante 2 años o cada 4-6 meses durante 5 años; y posteriormente cada 12 meses.

El seguimiento con mamografía debería comenzarse a los 6 meses de finalizar el tratamiento radioterápico ya que permite que los cambios tras cirugía y radiación se hayan resuelto o estabilizado, pasando a realizarse posteriormente cada año. Así mismo se aconseja la realización de exploraciones pélvicas en pacientes en tratamiento con tamoxifeno por el riesgo aumentado de cáncer de endometrio y la realización de densitometrías óseas en pacientes tratadas con inhibidores de aromatasa. La realización de analíticas con marcadores tumorales como CA 15-3 o CEA, pruebas de imagen craneal, TC o PET solo se realiza en pacientes sintomáticas ya que no hay evidencia de mejoría de la supervivencia con el diagnóstico temprano de metástasis a distancia. A los 10 años el riesgo de recidiva local es muy bajo, pero continúa existiendo riesgo de segunda neoplasia ipsilateral o contralateral por lo que se puede continuar el seguimiento con exploración física y mamografía (69).

En varios estudios con seguimiento a largo plazo (hasta 20 años) se han observado mayores tasas de recidiva en pacientes jóvenes, tumores de gran tamaño, adenopatías positivas y no realización de quimio u hormonoterapia, siendo factores predictivos independientes (52, 53).

Según las guías de las ESMO se debería tener en cuenta la calidad de vida de las pacientes, si presentan dolor o disfunción residual del hombro, brazo o mama; y que tratamientos se han ofrecido para tratarlos. Pueden tener depresión, efectos secundarios de la terapia hormonal como osteoporosis o dislipemia. Se les debe dar información y consejo sobre los riesgos y signos tempranos de linfedema, medidas preventivas y el beneficio del tratamiento precoz en caso de presentarlo con vendajes compresivos,

tratamiento físico, masaje e informar de los signos y síntomas para reconocer de forma temprana la celulitis (70).

Debido al gran número de pacientes que necesitan seguimiento los costes de este son muy altos, se han hipotetizado en varias guías clínicas diferentes opciones de seguimiento basadas por ejemplo en la biología molecular del tumor que modificarían la programación e intensidad con las que se realizarían las pruebas de imagen. Las pacientes con mutaciones genéticas, especialmente p53 tienen mayor riesgo de recidivas tempranas y tardías por lo que sería adecuado un seguimiento personalizado. Las células tumorales circulantes en sangre periférica han demostrado ser un factor pronóstico independiente de recidiva y supervivencia, pudiendo indicar resistencia a quimio y hormonoterapia, por lo que su monitorización en el seguimiento puede ser útil. Los análisis de expresión genética podrían permitir una estratificación más precisa de las pacientes con formas más agresivas de cáncer de mama. El análisis de los microRNAs circulantes (pequeños ARN no codificados que regulan la expresión genética a nivel post transcripcional) podrían proporcionar información adicional individualizada sobre el pronóstico y el potencial metastásico en cada paciente en el momento del diagnóstico primario.

En países desarrollados con sistemas de salud avanzados, entre el 80% y el 85% de las pacientes con cáncer de mama se curan. Debido a la posibilidad de recidiva a largo plazo, el seguimiento se convierte en un asunto importante ya que las pacientes con un cáncer de mama tienen un riesgo alto de desarrollar otro en el futuro, como en la mama contralateral. La detección de recidivas aisladas locorreregionales o en la mama contralateral; o de una nueva neoplasia por mamografía en pacientes asintomáticas da lugar a una reducción de la mortalidad del 17 al 28%. El seguimiento se puede realizar mediante ecografía y/o RM se realiza en pacientes jóvenes con mamas densas, con historia familiar importante o mutaciones genéticas que han sido derivadas para consejo genético, y para resolver dudas diagnósticas (71).

Solamente entre el 1% y el 3% de las supervivientes a largo plazo han presentado metástasis a distancia que ocurren en múltiples localizaciones en el 20% de las pacientes; las más frecuentes son óseas en el 41% (predominantes en tumores con

receptores hormonales positivos), pulmonares en el 22,4%, hepáticas y cerebrales en el 7,3% en pacientes con estadios más avanzados durante el diagnóstico, negatividad de receptores hormonales y HER2 positivo. El pobre pronóstico de las pacientes diagnosticadas con recidiva a distancia justificaría un esfuerzo para identificar una estrategia de seguimiento sistémico efectivo y así mejorar los resultados.

## 2. RESONANCIA MAGNÉTICA

### 2.1 INTRODUCCIÓN HISTÓRICA

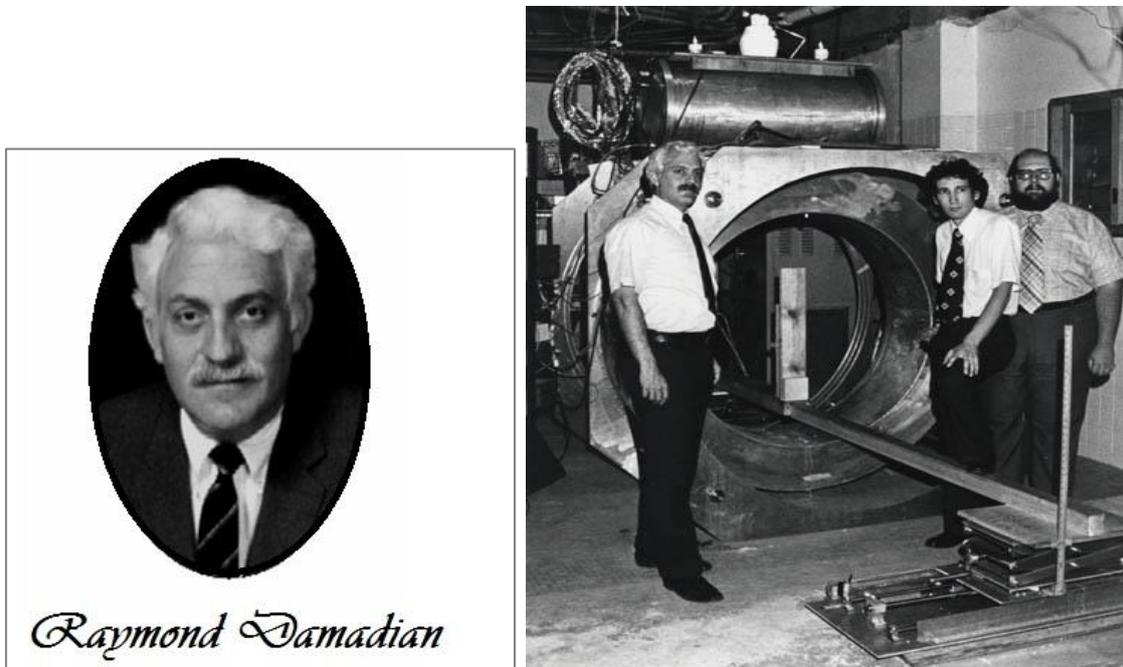
La resonancia magnética (RM) es una prueba de imagen relativamente nueva. Los primeros estudios sobre resonancia magnética datan de 1938, cuando Isidor Rabi envió un haz de moléculas a través de un campo magnético y demostró que se les podría hacer emitir ondas radiales a diferentes frecuencias; por este trabajo fue galardonado con el Premio Nobel de Física en 1944. En 1946, Félix Bloch y Edward Mills Purcell refinan la técnica usada en líquidos y en sólidos, por lo que compartieron el Premio Nobel de Física en 1952.

Posteriormente y anticipando futuras aplicaciones médicas Raymond Damadian Vahan, un médico americano-armenio fue el inventor de la primera máquina de RM. Su investigación en sodio y potasio en las células vivas lo llevó a sus primeros experimentos con RM, que le llevó a proponer el primer escáner en 1969. Damadian descubrió que los tumores y el tejido normal se pueden distinguir a causa de los tiempos de relajación de la RM, fue el primero en realizar una exploración completa del cuerpo de un ser humano en 1977 para diagnosticar un cáncer, 6 años después de la realización de la primera tomografía computerizada. El primer estudio humano por RM tardó unas 5 horas en realizarse (Figura 8).

Peter Mansfield, físico británico, es catedrático emérito de física de la Universidad de Nottingham. Cuenta entre otros con el Premio Europeo de Resonancia Magnética y la Medalla de Oro del Congreso Europeo de Radiología y de la Asociación Europea de Radiología, otorgadas en 1995. Fue pionero en la utilización de las imágenes de la resonancia magnética en el campo de la medicina. En la década de los setenta empezó a investigar en este campo en la Universidad de Nottingham. Desarrolló el proceso necesario para aprovechar los gradientes en un campo magnético, demostrando cómo las señales podían ser evaluadas matemáticamente y analizadas informáticamente para poder plasmarlas en imágenes.

Paul Lauterbur recibió el Premio Nobel de Medicina y Ciencias Fisiológicas en el 2003, compartido con Peter Mansfield, por el desarrollo de la técnica de la imagen por resonancia magnética. Lauterbur fue uno de los primeros científicos en utilizar la

espectroscopia de resonancia magnética nuclear en el estudio de moléculas, soluciones y sólidos (72).



**Figura 8.** Imagen de Raymond Damadian y de la primera máquina de RM.

La RM es un fenómeno físico basado en las propiedades mecánico-cuánticas de los núcleos atómicos. Desde los años 20, se sabía que muchos núcleos atómicos tenían un momento angular derivado de su propiedad intrínseca de rotación, el spin. Por estar los núcleos eléctricamente cargados, dan lugar a un flujo de corriente en torno al eje del spin, que genera a su vez un pequeño campo magnético, de manera que los protones con propiedad de spin se comportan igual que un pequeño imán, con un polo N y un polo S. Las características de este imán se representan por medio de un vector llamado "momento magnético" que define simultáneamente la dirección y sentido del eje magnético de orientación de cada pequeño imán y su grado de magnetización. En ausencia de campo magnético externo, los momentos magnéticos de los protones estarán orientados de forma aleatoria. Con la aplicación de un campo magnético externo se produce una orientación de los momentos magnéticos particulares de cada protón, haciendo que la suma de todos sea de la misma dirección que el campo magnético externo. Los núcleos en rotación, protones con spin, se comportan de forma similar a un

giroscopio, para inclinar el vector del spin macroscópico y alejarlo de su propio eje (movimiento de precesión), la frecuencia de la radiación electromagnética aplicada debe ser igual a la frecuencia de la precesión natural de los núcleos de la muestra, de ahí el nombre de “resonancia magnética nuclear”. Mediante una selección apropiada de la frecuencia, pueden sintonizarse especies nucleares específicas y observar su respuesta individual. Las imágenes médicas de resonancia magnética producidas se han obtenido principalmente utilizando la resonancia de los núcleos de hidrógeno; otros núcleos con capacidad de resonancia tienen una menor sensibilidad intrínseca y se encuentran en el cuerpo humano en concentraciones mucho menores, por lo que son más difíciles de excitar, por ejemplo, el carbono o el nitrógeno.

Los cambios en la dirección o en la magnitud del vector de magnetización global, producen una corriente que se detecta en un receptor y que representa la señal básica para la obtención de imágenes procesadas posteriormente en un ordenador (73).

Las primeras publicaciones científicas se realizaron en 1980 en las que se reconocía que la obtención de imágenes mediante RM presentaba múltiples barreras tecnológicas, abogaban por la precaución en la utilización prematura con propósitos diagnósticos, y propugnaban la investigación técnica y clínica relacionada con RM. Al mismo tiempo se introdujo el primer sistema comercial de imagen de la RM, basado en la técnica de campo magnético centrado en la técnica de resonancia magnética nuclear. Posteriormente se publicaron múltiples artículos relacionados con la utilización de esta para el estudio de cerebro, columna, tórax, mama, abdomen y pelvis. El crecimiento ha sido exponencial tanto en el número de publicaciones como en la utilización de la RM, llegándose a realizar en 2010 aproximadamente 30 millones de pruebas en todo el mundo.

La resonancia magnética es insuperable en su capacidad para combinar la imagen anatómica con la evaluación cuantitativa de la función tisular en múltiples escalas (macroscópica, microscópica y molecular). Varias técnicas funcionales de RM se utilizan de forma habitual (espectroscopia, difusión de imagen, monitorización cardíaca, etc.) así como emergen nuevas técnicas con gran potencial clínico como la elastografía, imagen molecular, fase de contraste en cuatro dimensiones, etc.).

Los mayores avances en la RM se han producido gracias al rápido desarrollo de las técnicas de imagen que se pueden dividir en hardware (imanes, gradientes, bobinas de radiofrecuencia, transmisores y receptores de radiofrecuencia, aparatos compatibles de biopsias guiadas por RM) y a las propias técnicas de imagen (imágenes paralelas, pulso de secuencias, etc)

## 2.2 UTILIZACIÓN DE LA RM EN EL CÁNCER DE MAMA

La RM con contraste se comenzó a utilizar para estudiar la patología mamaria a finales de los años 80 en mujeres con biopsias positivas para carcinoma. Durante los años 90, el International Breast MRI Consortium realizó el primer estudio internacional multicéntrico de imagen digital, que posteriormente dio lugar a la creación de ACRIN (American College of Radiology Imaging Network), siendo hoy en día uno de los principales patrocinadores de estudios de alto nivel multicéntricos en el campo del diagnóstico por imagen. Hubo dos corrientes de utilidad clínica de la RM de mama en Europa y Estados Unidos desde los años 90 debido a la utilización de esta para el estudio unilateral o bilateral que dependía a su vez de la calidad de los equipos de resonancia desarrollados en ambas regiones. Los primeros artículos en el uso de la RM preoperatoria (unilateral) provienen de Estados Unidos y los primeros estudios de su utilidad en programas de diagnóstico precoz de cáncer de mama provienen de grupos europeos (40).

En la utilización exponencial de la RM de mama, un estudio basado en una encuesta realizada entre cirujanos en Estados Unidos en 2013 para la utilización de la RM en pacientes con nuevo diagnóstico de cáncer de mama. Se analizaron las respuestas de 1012 cirujanos (46% del total) correspondientes a hospitales de diferentes grados de especialización en tratamiento de patología mamaria. El 41% de los encuestados refirieron la utilización sistemática de RM, siendo los cirujanos pertenecientes a hospitales de mayor volumen o con mayor grado de especialización en patología de la mama los que solicitaban de forma rutinaria la RM preoperatoria, con un 57% vs 30% en hospitales de menor volumen. El 49% de los cirujanos con mayor especialización solicitaba RM preoperatoria de rutina comparado con el 26% de los cirujanos con menor especialización. El mayor consenso en cuanto a la solicitud de RM preoperatoria se obtuvo en el grupo de pacientes con mamas densas, en el que el 90% de los

encuestados referían solicitarla; otros escenarios de consenso fueron las pacientes con historia familiar de cáncer de mama y el diagnóstico de carcinoma lobulillar invasivo. No hubo consenso entre los encuestados para solicitar la RM en pacientes tributarias de cirugía conservadora de la mama (el 50% de los encuestados la solicitaba durante el estudio preoperatorio) y con diagnóstico de carcinoma ductal infiltrante o CDIS. En cuanto a las limitaciones del estudio, no se incluían el papel de los comités multidisciplinares, cobertura de los seguros médicos, recomendaciones de los radiólogos, propietarios de las RM, miedo a las demandas o las diferencias en las comunidades que pueden ser factores de influencia (74).

Históricamente la RM de la mama se ha utilizado para la evaluación de lesiones diagnosticadas por mamografía y para la resolución de problemas clínicos debido a las limitaciones de la mamografía, destacando entre ellas que entre el 5% y el 15% de las lesiones palpables no se visualizan por mamografía. Los primeros estudios realizados en RM observaban que las lesiones sospechosas por mamografía o los hallazgos físicos mostraban captación de contraste en carcinomas invasivos con una sensibilidad cercana al 100% lo que podría ayudar a solventar problemas diagnósticos de la mamografía; así como su utilización para estudiar la sintomatología de la mama como la secreción por pezón o papilomas.

Un sorprendente hallazgo fue el diagnóstico de lesiones incidentales por RM. A pesar de la alta sensibilidad, se han reportaban falsos negativos en la interpretación sobre todo de CDIS debido a la falta de angiogénesis y pobre realce de estas lesiones resultando no específicas para el diagnóstico por RM, presentando una sensibilidad entre 40% a 100% debido a la dificultad para evaluar de forma precisa su tamaño, extensión y localización.

Otro uso de la RM son los programas de detección precoz de cáncer de mama en los que la mamografía presentaba limitaciones, particularmente pacientes jóvenes con alto riesgo debido a factores individuales o predisposición genética. En la estadificación preoperatoria de cáncer de mama, en pacientes tributarias a cirugía conservadora, debido a que la exéresis incorrecta del tumor es uno de los principales factores de recidiva local, su utilización puede aportar una valoración del tumor más precisa y por tanto una mejor planificación del tratamiento. Un alto porcentaje de pacientes presentan

enfermedad multifocal mediante RM siendo unifocal por mamografía, lo cual da lugar a cambios significativos en el manejo de las pacientes. El carcinoma lobulillar infiltrante es un subtipo especial de cáncer de mama cuya tasa de detección es mucho mayor por RM comparado con mamografía.

En la evaluación de la recidiva de cáncer de mama, las cicatrices tras la realización de biopsias pueden simular neoplasias en mamografía, con el uso de RM se pueden descartar debido a la falta de realce de estas tras la administración de contraste. En el seguimiento de las pacientes existe sin embargo una tasa de falsos positivos en diagnóstico de recidivas durante el periodo postoperatorio precoz debido a necrosis grasa o presencia de cuerpos extraños.

La localización de neoplasia de mama en el contexto de adenopatías axilares positivas puede realizarse por RM mientras otros métodos diagnósticos no lo han identificado. En la evaluación de la respuesta a tratamiento quimioterápico neoadyuvante la RM se ha utilizado para evaluar la carga tumoral y predecir la resecabilidad tras finalizar el tratamiento, se ha demostrado que la RM puede no visualizar pequeños focos de enfermedad que son detectados posteriormente en la histología de la pieza quirúrgica. Puede además evaluar los cambios en la curva de dinamía durante el tratamiento y los que se producen en los tumores que responden al tratamiento quimioterápico comparado con los tumores que no muestran respuesta, usándolo de esta manera como un método de monitorización del éxito de la terapia. Una limitación de la RM tras la terapia neoadyuvante para valorar el tumor residual es la disminución en la captación del contraste debido al tratamiento, se podrá usar en el futuro para seleccionar pacientes para regímenes específicos de quimioterapia y así reducir la morbilidad de la quimiotoxicidad (75).

### 2.3 TÉCNICA DE REALIZACIÓN Y SISTEMA DE INFORMACIÓN

Muchos tumores muestran realce tras la administración de contraste en los primeros 5 minutos, sin embargo, se ha demostrado que no solo las lesiones tumorales se realzan tras la administración de contraste, ya que las lesiones benignas pueden mostrar un nivel similar de realce. Se han realizado diferentes intentos para desarrollar características más definidas que permitan distinguir entre procesos benignos y malignos como:

**1. Abordaje dinámico.** Las primeras resonancias de mama se realizaron con una secuencia T1 antes y después de la administración de gadolinio con un tiempo entre imágenes de 5 minutos y un grosor de 5mm. Posteriormente con el desarrollo de secuencias de pulso en fase T1 más rápidas, se consiguieron obtener imágenes de menor grosor además de resonancias dinámicas de toda la mama. De esta forma es posible repetir la misma imagen con un intervalo de tiempo muy corto y caracterizar su realce con la administración de contraste. Utilizando estos datos, se puede generar una curva de intensidad de señal, y por tanto analizar el rango de la curva y la velocidad. Los estudios con técnicas de imagen más rápidas demuestran que la fase inicial de administración de contraste durante los primeros 2 o 3 minutos contiene información muy valiosa para diferenciar entre tejido sano y neoplásico. Se han realizado múltiples estudios en los que los investigadores encuentran que mientras las neoplasias tienden a realizarse con contraste más rápidamente que las lesiones benignas, existe un rango de superposición entre ambos tipos de lesiones.

**2. Curvas de tiempo-intensidad.** Se analiza el realce de las lesiones en fase inicial, intermedia y tardía. En un estudio Lee y Morris analizaron cuantitativamente la forma de la curva de intensidad de señal con el tiempo para lesiones sospechosas y describieron tres curvas: tipo I (regular) que corresponde a un patrón de realce plano o levemente curvado con aumento progresivo del realce con el tiempo; tipo II (meseta) en la que la intensidad de señal se mantiene al mismo nivel tras el pico de realce inicial; y la tipo III (lavado) con una disminución de la intensidad de la señal tras un trazo ascendente que indica el lavado del contraste.

Estas curvas se generaban solamente sobre lesiones focales con aspecto morfológicamente sospechoso y mostraban un aumento de la intensidad de la señal de más del 60% en las primeras imágenes tras la administración del contraste. Se localizó una zona de interés en el área donde el realce se producía de forma más rápida e intensamente, cuantificando el cambio en la señal de intensidad antes y después de la administración de gadolinio. La curva tipo I era indicativa de lesión benigna, la curva de tipo II era sugestiva de malignidad, y la curva tipo III era indicativa de lesión maligna. Con la utilización de estas tres curvas consiguieron una sensibilidad del 91% y una especificidad del 83%. Aunque estas técnicas parecían prometedoras, el estudio tenía algunas limitaciones ya que solo se incluyeron las lesiones que mostraban realce

sospechoso o morfología sospechosa con bordes mal delimitados o irregulares; además los falsos positivos se debían a fibroadenomas por su variabilidad histológica dependiendo del grado de fibrosis, que daría lugar a diferentes patrones de curva de realce de contraste o adenopatías intramamarias con hiperplasia linfoide que podrían simular una lesión neoplásica (76).

**3.Abordaje morfológico.** El abordaje dinámico para diferenciar lesiones benignas de lesiones malignas no se ha corroborado en otros estudios ya que no se encuentran diferencias en las características del realce de las lesiones. En el estudio realizado por Orel y cols. se evaluaban tanto las características morfológicas como el realce de lesiones de mama sospechosas. Utilizaban una secuencia eco de gradiente de saturación de la grasa para adquirir imágenes de alta resolución con información temporal. Sus datos confirmaban al igual que estudios previos que las intensidades de señal y las características del realce de lesiones benignas y malignas se solapan, particularmente los fibroadenomas. En el estudio morfológico de las lesiones, descubrieron algunas características arquitecturales que pueden ayudar para diferenciar entre lesiones benignas y malignas. Los carcinomas presentan realce periférico, bordes espiculados e irregulares con un valor predictivo positivo de 76% a 91%. En cambio, la mayoría de las lesiones benignas tienen bordes lisos con un valor predictivo negativo para malignidad del 90%. Los CDIS suele presentarse como focos pequeños y aglomerados en un segmento del ducto (77).

En mujeres premenopáusicas se debería realizar entre los días 7 y 14 del ciclo menstrual cuando el realce de base del tejido fibroglandular es bajo, y se puede detectar más fácilmente las lesiones. En mujeres con ciclos irregulares se puede realizar una analítica de sangre con niveles de progesterona para determinar el momento óptimo de realización de la RM sobre todo si se han realizado exploraciones previas que no han sido diagnósticas por el fuerte realce del tejido glandular. En mujeres menopáusicas se puede realizar en cualquier momento incluso si están en tratamiento hormonal sustitutivo (78).

El protocolo típico para la realización de RM de la mama incluye una fase T1, una fase T2 y una fase de supresión de grasa T1 con realce dinámico de contraste utilizando tras la administración de gadolinio, con un tiempo estimado para la realización de entre 15 y 30

minutos. Las imágenes de alta resolución realizadas con gadolinio junto con RM con realce dinámico de contraste son los principales componentes de la resonancia magnética de la mama para diferenciar entre lesiones benignas y malignas dependiendo de la absorción, distribución y lavado del contraste.

Un estudio retrospectivo realizado por Moschetta y cols. presentaba un protocolo abreviado de realización de RM que duraba aproximadamente 16 minutos, en el que utilizaban secuencias morfológicas útiles para caracterizar lesiones de mama basado en su intensidad de señal y márgenes; una secuencia T1 precontraste y solamente una secuencia T1 postcontraste; y lo comparaban con el protocolo estándar. En 177 de 470 pacientes (38%) se diagnosticaron lesiones por RM, con un total de 185 lesiones de mama. De las cuales, 110 fueron lesiones benignas y 75 lesiones malignas. Utilizando el protocolo estándar 84 de las 185 lesiones se consideraron benignas y 101 lesiones malignas; con el protocolo abreviado 81 de las 185 se consideraron benignas y 104 malignas. No hubo diferencias estadísticas significativas entre los dos protocolos de RM en cuanto a sensibilidad, especificidad, precisión diagnóstica, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo. Sí que encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos protocolos en tiempo medio de procesamiento e interpretación. Mediante la utilización de RM con protocolo de realización abreviado se podría extender el uso de la RM en la estadificación preoperatoria disminuyendo el tiempo de la prueba, la incomodidad de las pacientes y pudiendo realizar un mayor número de exploraciones en una sesión de RM de mama (79).

Las pacientes con claustrofobia severa no pueden realizarse la prueba excepto que se preparen psicológica/ farmacológicamente o bajo sedación. Las principales contraindicaciones para su realización son la alergia al contraste, presencia de clips metálicos craneales de tratamiento de aneurismas que no sean compatibles con RM, la presencia de esquirlas de hierro oculares, ciertos tipos de marcapasos, desfibriladores automáticos implantables o neuroestimuladores que no sean compatibles con RM. Un efecto adverso reconocido, poco frecuente, de la RM es la fibrosis esclerosante nefrogénica relacionada con la administración endovenosa del contraste por lo que se debe tener especial atención en pacientes con insuficiencia o fallo renal.

Al principio la literatura mostraba unos criterios para describir la patología benigna y maligna que eran incongruentes debido a la variación en las técnicas de RM y a la falta de consenso en los criterios esenciales del diagnóstico de cáncer. La estandarización de los términos es necesario para comparar los resultados de las publicaciones científicas y proveer un mayor conocimiento sobre los hallazgos comunes. En 1997, se fundó el International Working Group for Breast MRI para acelerar la implementación clínica y diseminar globalmente la utilización de la RM de mama. Dentro de ese grupo de trabajo un equipo formado por siete investigadores internacionales llamado The Lesion Diagnosis Working Group fue el encargado de redactar la terminología de la RM. Entre los términos morfológicos estarían las características de los bordes de la lesión, la apariencia de CDIS, descripción de fibroadenomas, etc. También se incluían elementos clínicos que podían influenciar los hallazgos de la RM como biopsias previas, uso de terapias hormonales sustitutivas, y la fase del ciclo menstrual; elementos técnicos que podían afectar a la calidad de la imagen como bobinas específicas para mama, el tipo de pulso de secuencia, tiempo de inyección de contraste, la orientación de la prueba y las técnicas de procesamiento posteriores.

La terminología morfológica posteriormente estaba basada en el sistema BI-RADS® desde que se utilizaba ampliamente por los radiólogos, añadiendo algunos términos desarrollados para RM y adoptando términos de BI-RADS® como tejido graso, tejido fibroglandular aislado y tejido denso. Se desarrolló terminología para patrones de realce normales y patológicos, términos como foco, masa o realce sin masa (75).

Para informar una resonancia magnética de mama se debería conocer la realización de biopsias previas y el estado hormonal de la paciente; así como la presencia de implantes protésicos. Se debería describir la cantidad de tejido fibroglandular presente en el tejido mamario según la clasificación de cuatro categorías (mama casi completamente grasa, tejido fibroglandular aislado, tejido fibroglandular heterogéneo y tejido extremadamente fibroglandular). Se debe especificar el realce parenquimatoso de fondo en las imágenes que puede ser mínimo, leve, moderado o marcado; describiendo si es o no simétrico entre ambas mamas (80)

Es muy importante hacer una descripción detallada de las lesiones encontradas sobre todo de su tamaño, lateralidad y localización según cuadrantes o la distancia de estas al pezón, que además se puede correlacionar con el resultado de otras técnicas de imagen (con pequeñas variaciones debido a las diferentes posiciones para su realización).

Podemos encontrar artefactos que afectan la interpretación de las imágenes, focos que son pequeños puntos de realce que no representan lesiones ocupantes de espacio, masas en las que se describe su forma, bordes y las características de realce interno; y el realce sin masa según su distribución (32).

Otros hallazgos serían la presencia de adenopatías intramamarias; invasión, retracción o engrosamiento de la piel y/o pezón, lesiones sin realce de contraste como alteraciones de la arquitectura, adenopatías axilares, infiltración de musculo pectoral o de la pared torácica, adenopatías en cadena de mamaria interna, etc.

Es importante la descripción de las curvas de cinética, con la zona de la lesión que capta antes el contraste; y las fases inicial y tardía según el patrón de realce. Se realizará la comparación con RM de mama previa si es posible para determinar la estabilidad o cambios en las lesiones, siendo menos importante si tienen características de benignidad.

La valoración de las categorías está basada en Bi-RADS® desarrollado para la mamografía (tabla 8).

EVALUACIÓN	MANEJO	RIESGO DE CÁNCER
Categoría 0: incompleta	Pruebas de imagen adicionales: mamografía o ecografía dirigida	No aplicable
Categoría 1: negativa	RM de rutina si riesgo $\geq$ 20%	0% riesgo malignidad
Categoría 2: benigna	RM de rutina si riesgo $\geq$ 20%	0% riesgo malignidad
Categoría 3: probablemente benigna	Seguimiento a corto plazo (6 meses)	$\leq$ 2% riesgo malignidad
Categoría 4: sospechosa de malignidad	Muestra de tejido para diagnóstico	>2% y <95% riesgo malignidad
Categoría 5: altamente sugestiva de malignidad	Muestra de tejido para diagnóstico	$\geq$ 95% riesgo malignidad
Categoría 6: malignidad comprobada con histología	Exéresis quirúrgica	No aplicable

**Tabla 8.** Concordancia entre categorías de BI-RADS® y recomendaciones de manejo. Adaptado de ACR BI-RADS atlas-reporting system. 5th Edition. 2013

La categoría BI-RADS® 0 se debería utilizar cuando la calidad de la prueba de imagen no es satisfactoria o no hay suficiente información para interpretarla, debiéndose repetir la resonancia magnética o realizar otras pruebas de imagen adicionales. Las lesiones sospechosas de benignidad que pueden ser estudiadas mediante ecografía o mamografía posteriormente para evitar la realización de biopsias se podrían clasificar en esta categoría, aunque en general se debe evitar hacerlo.

BI-RADS® 1 y 2, en las que la resonancia magnética es normal o se halla una lesión benigna. Estas pacientes pueden continuar con la realización de RM según los programas de diagnóstico precoz si pertenecen al grupo de riesgo alto.

La utilización de categoría BI-RADS® 3 se reserva para lesiones que difieren del realce parenquimatoso de fondo y son muy probablemente benignas. Con los datos que hay en la literatura ningún estudio proporciona el valor predictivo positivo para tipos específicos de lesiones por lo que el uso de esta categoría continúa siendo intuitiva para los radiólogos que tienen poca experiencia personal con algunos tipos de lesiones. Si las lesiones tienen características de probable benignidad, pero son de nueva aparición o han aumentado de tamaño, extensión o son más visibles sería más aconsejable realizar biopsia que seguimiento. Se pueden incluir en esta categoría los casos de realce parenquimatoso de fondo sin variaciones dentro de la normalidad, puede ser transitorio y estar relacionado con cambios hormonales, por lo que se podría repetir la resonancia magnética en 2-3 meses. Igual sucede en pacientes jóvenes dependiendo del momento del ciclo menstrual o en pacientes menopaúsicas en tratamiento hormonal sustitutivo con un realce hormonal diferente.

Seguimiento de lesiones:

- Focos (son muy pequeños para valorar borde y realce interno, si no sería una masa). Los focos de nueva aparición o que han aumentado de tamaño se deben considerar sospechosos y valorarlos cuidadosamente. Los focos malignos captan más contraste que el tejido que lo rodea y normalmente no tienen apariencia de quiste, en estos casos se deberían biopsiar.
- Masas, se deben evaluar según su morfología y cinética, pudiendo algunas neoplasias presentar características de benignidad por resonancia magnética. Si la estabilidad de la lesión es desconocida, se puede realizar seguimiento de esta teniendo en cuenta factores de riesgo de malignidad como la edad, riesgo de

cáncer de mama, etc., así como la aceptación de la paciente del seguimiento de la lesión en vez de la realización de una biopsia.

- Realce no masa, su valoración también se basa en la morfología y cinética. Las secuencias con imágenes de contraste de fluidos pueden ayudar para demostrar la presencia de lesiones quísticas en cuyo caso serían benignas (BI-RADS® 2). En cambio, la presencia de realce linear, agrupado o segmentario se ha descrito en la literatura con un riesgo de malignidad mayor de 2%, con estos datos no se deberían clasificar estas lesiones como BI-RADS®3.

La valoración final de categoría 3 es útil en lesiones únicas en las que se realiza una prueba de imagen en un intervalo corto de tiempo (6 meses) y hasta que se demuestra estabilidad tras 2-3 años de seguimiento, tras este periodo si no hay cambios debería ser considerada benigna. Sería aconsejable que solamente el 10% de las lesiones halladas por resonancia magnéticas se considerasen BI-RADS® 3 con una disminución en el tiempo tras la utilización rutinaria de la misma y un aumento de la experiencia en su interpretación, llegando al 1-2% que tiene la mamografía, gracias en parte a la posibilidad para compararlas con exploraciones previas.

El estudio retrospectivo de Chikarmane y cols. publicado en 2016 se basa en la evaluación de lesiones BI-RADS® 3 (probablemente benignas), en las que se estima una tasa de malignidad de un 2%. La RM se realizó en programas de diagnóstico precoz y como prueba de diagnóstico de cáncer de mama en diferentes escenarios. Se incluyeron resonancias magnéticas uni o bilaterales, clasificando como BI-RADS® 3 a 483 pruebas de 3360 (14,3%), con un total de 435 lesiones en los datos disponibles para el estudio. Las lesiones consideradas como probablemente benignas incluían masas circunscritas sin cinética sospechosa (28,7%), realce sin masa posiblemente secundario a efecto hormonal (18,3%); foco aislado, dominante o prominente sin cinética sospechosa (25,5%); realce de parénquima con patrón de focos y grandes áreas de realce (20,9%); y cambios postratamiento (3,7%). A estas pacientes se les realizó una RM a los 6, 12 y 24 meses; las lesiones podían pasar a ser benignas o sospechosas de malignidad. La edad media de las pacientes era de 47,2 años. El 14,2% tenía historia de mutación genética (93,5 % portadoras de mutación BRCA 1 o 2 y 6,5% de mutación p53 o Sd de Peutz-Jeghers). Se realizó seguimiento de 390 lesiones ya que 17 lesiones (3,9%) pasaron a ser benignas con control ecográfico dirigido y a 28 lesiones (6,4%) se les realizó mastectomía profiláctica. De todas las lesiones en seguimiento, 288 pasaron a BI-RADS®

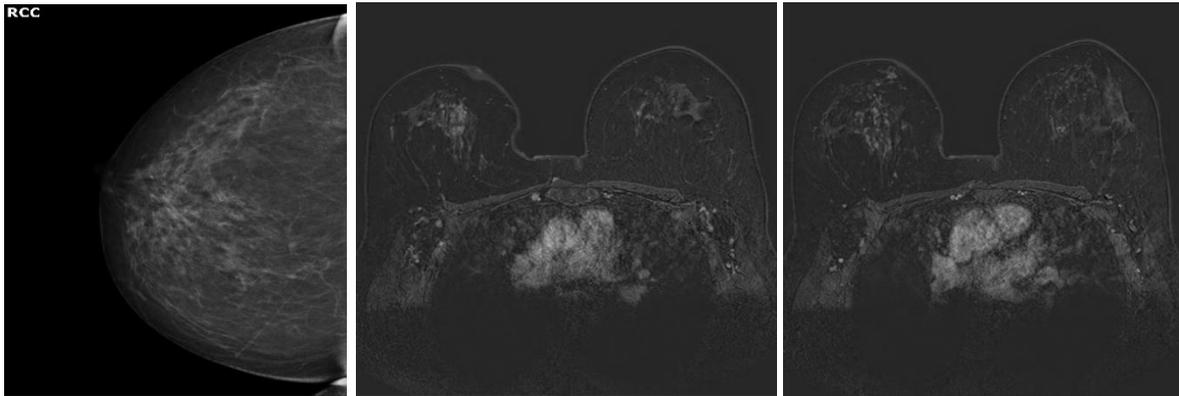
2 y 68 precisaron de biopsia diagnosticando 11 neoplasias. La tasa de cáncer para las lesiones BI-RADS® 3 con biopsia histológica o seguimiento de más de dos años fue del 2,5% sin diferencias en cuanto a las características morfológicas de las lesiones descritas. El diagnóstico de neoplasia se realizó en el 82% de los casos durante los primeros 12 meses de seguimiento, dos de las pacientes presentaban adenopatías positivas y todas eran portadoras de mutaciones genéticas o tenía historia familiar de cáncer de mama (81).

La categoría BI-RADS® 4 se reserva para lesiones sospechosas de malignidad que requieren biopsia percutánea, guiada por ecografía o estereotáctica; o por RM en caso de no ser visible en otras pruebas de imagen. En general las pacientes con masas mayores de 5mm sospechosas por resonancia magnética se deberían estudiar con ecografía dirigida siendo más difícil en pacientes con mamas grasas, mamas muy complejas con múltiples quistes, mamas de gran tamaño y lesiones muy profundas.

En BI-RADS® 5, identifica lesiones para las que el diagnóstico histológico de no malignidad es discordante, en cuyo caso se recomienda la repetición de la biopsia, normalmente quirúrgica. A diferencia de mamografía y ecografía, las lesiones de esta categoría por RM se deben auditar de forma separada para verificar un valor predictivo positivo  $\geq 95\%$  y confirmar que no se está sobre utilizando.

La categoría BI-RADS® 6 se reserva para pruebas que se realizan tras biopsia que prueban malignidad, pero antes del tratamiento quirúrgico; se puede encontrar solamente la lesión ya conocida o se pueden hallar otras lesiones adicionales ipsilaterales o contralaterales que necesiten de biopsia, en este caso de deben valorar según las categorías BI-RADS® 4 y 5.

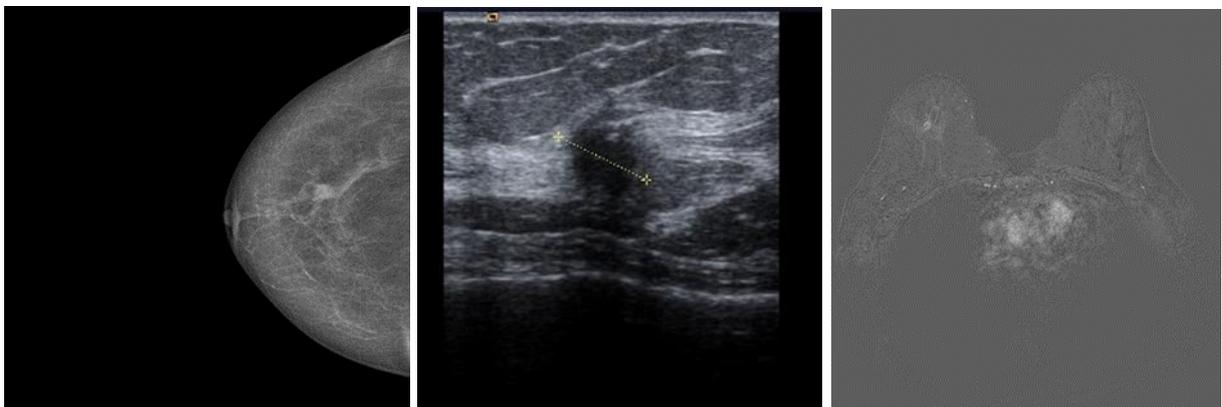
A continuación, se exponen dos casos clínicos. En uno de ellos se muestra como la RM halla una lesión de mayor tamaño por RM comparado con la mamografía y, en el segundo caso las dos pruebas de imagen muestran una lesión del mismo tamaño. Figuras 9 y 10.



Paciente de 50 años. En mamografía de cribado se observa una focalización cálcica de 2,2cm en unión de cuadrantes superiores de la mama derecha. La RM muestra una hipercaptación difusa en la misma localización de 7x4,5x4cm. Biopsia es CDI de alto grado. La ecografía de revaloración no visualiza la lesión descrita por RM, pero se realiza una nueva biopsia que es positiva para CDI de alto grado.

Imágenes cedidas por cortesía del Dr Moral (Hospital de Sant Pau)

**Figura 9.** Diagnóstico de lesiones adicionales por RM



Paciente de 64 años diagnosticada por mamografía y RM de proceso neofornativo en cuadrante superior externo de la mama derecha de 10mm. Biopsia de CDI grado 1/3, RE +, RP +, Her2/neu -, Ki 67 9%

Imágenes cedidas por cortesía del Dr Moral (Hospital de Sant Pau)

**Figura 10.** Concordancia entre pruebas de imagen

## 2.4 AVANCES TECNOLÓGICOS DE LA RM

Con la introducción de secuencias avanzadas de RM se pueden conseguir abordajes multiparamétricos para investigar la biología molecular del parénquima mamario y el

microambiente del tumor. Estos nuevos métodos pueden dar información sobre la vascularización, celularidad, bioquímica y entorno molecular del tumor antes y después de tratamiento sistémico. Se ha analizado si la extravasación de gadolinio al estroma puede ser la base para la detección del realce tumoral por resonancia magnética.

En un estudio retrospectivo de Jones y cols. publicado en 2013 se aplicaban técnicas de mapeo tisular avanzado para determinar si el realce de la RM en el tejido estromal puede predecir la supervivencia libre de enfermedad tras quimioterapia neoadyuvante. Se incluyeron 63 pacientes con neoplasias de mama estadio II y III que recibieron 4 ciclos de quimioterapia neoadyuvante. La edad media de las pacientes era de 48 años. A todas las pacientes se les realizó una RM previa al inicio del tratamiento y a 50 de las pacientes se les realizó la segunda RM tras un ciclo de quimioterapia. Encontraron diferencias significativas en las tasas de supervivencia libre de enfermedad dependiendo del volumen del tumor inicial y el diámetro medido por RM; con un aumento del 1,7% en posibilidad de recidiva por cada unidad de volumen aumentada. Se valoró la periferia del tumor (de 0 a 5mm alrededor), el realce periférico estromal por extravasación del gadolinio era menor en el grupo de pacientes sin recurrencia tumoral comparado con el grupo de recidiva tumoral, posiblemente por el efecto inhibitorio de la quimioterapia en la angiogénesis de la periferia del tumor. En cuanto a la cinética del contraste, un mayor realce de contraste en estroma refleja una mayor densidad microvascular que facilita el traspaso de agentes quimioterápicos, dando lugar a un aumento de la eficacia y disminuyendo el riesgo de recidiva. Por cada unidad de disminución del realce en estroma, observaron un aumento de la posibilidad de recidiva de 17% (82).

Si nos referimos a resonancia magnética, dinámica y farmacocinética del realce de contraste. Las lesiones mamarias experimentan un proceso de angiogénesis y desarrollan un mayor aporte vascular para suplir su crecimiento, esto da lugar a que los tumores sean heterogéneos y tengan diferentes características fisiológicas con el tejido normal de la mama. Con esta técnica de imagen se obtienen medidas cuantitativas que describen el flujo de contraste del compartimento extracelular al compartimento plasmático, lo cual ha mostrado ser útil para desarrollar el perfil vascular del tumor. Para mejor caracterización de las lesiones adicionales encontradas por RM se ha realizado en un pequeño número de lesiones una lectura combinada de la prueba de imagen

convencional asociada a análisis informático, así se aumenta la especificidad para las lesiones malignas hasta un 97% (83).

Las nuevas técnicas de RM relacionadas con el desarrollo tecnológico, ofrecen un amplio espectro de investigación en el futuro, algunas de estas nuevas modalidades son:

-La RM con difusión de imagen ponderada, aporta un parámetro cuantitativo biofísico llamado coeficiente de difusión aparente (Apparent Diffusion Coefficient-ADC) que es un indicador del movimiento de las moléculas del agua en el tejido dando un valor medio del flujo y la distancia que una molécula de agua se ha movido; lo que está relacionado con la fisiopatología del tumor. Provee información de densidad celular, viscosidad, integridad celular, y microestructura del tejido sin necesidad de utilizar contraste endovenoso. Un ADC bajo refleja un flujo restringido de agua mientras que un ADC alto indica que no hay restricción de flujo de agua en el tejido, por lo que se utiliza como marcador de celularidad o densidad tumoral. Este parámetro ha permitido diferenciar lesiones benignas y malignas, así como metástasis. Además, se ha utilizado como un valioso marcador radiológico de respuesta al tratamiento en el cáncer de mama.

En el estudio de Rautiainen y cols. se evaluaba su utilización en pacientes afectas de cáncer de mama con adenopatías axilares positivas. Se incluyeron 52 pacientes con una edad media de 55 años, se hallaron afectadas 121 adenopatías axilares ipsilaterales. A todas las pacientes se les realizó una ecografía axilar antes o después de la RM, si hallaban adenopatías con corteza lobulada o excéntrica, con un grosor  $>2\text{mm}$  y con hilio no centrado o ausencia de grasa se consideraba indicación para realizar biopsia y posterior estudio histológico. Dependiendo del resultado de la biopsia se decidía si la paciente era tributaria técnica de ganglio centinela o vaciamiento axilar. Las adenopatías positivas presentaban un ADC más bajo que las adenopatías benignas ( $p < 0,001$ ), siendo la RM capaz de excluir enfermedad metastásica axilar en el 74,8% de los casos confirmados histológicamente. La sensibilidad de la RM fue del 70,6% y la especificidad del 62,2% comparado con 8,4% y 51,4% respectivamente para la ecografía en la detección adenopatías patológicas axilares (84).

-La espectroscopia por resonancia magnética (ERM), es una prueba de imagen no invasiva que proporciona información sobre las características bioquímicas y metabólicas del tejido, donde las concentraciones de agua, colina, lactato, creatinina y lípidos son diferentes entre tejido sano y tumoral. En el área de la glándula mamaria, la colina es considerada el metabolito más importante, es un precursor de fosfolípidos que componen la membrana celular por lo que el aumento en la señal de colina se asocia con aumento de recambio celular. Al igual que otras modalidades de RM puede ser útil según varios estudios para aumentar la precisión de esta debido al aumento de la especificidad, puede tener valor para diferenciar entre carcinoma ductal infiltrante y CDIS debido a la determinación de la agresividad tumoral y para monitorizar la respuesta al tratamiento neoadyuvante (85).

-La RM de mama de 7.0 Teslas (7T), tiene como ventajas sobre las modalidades de menor resolución (1.5T y 3T), una importante mejoría en la valoración morfológica de las lesiones mamarias y aumento de la sensibilidad y especificidad. Algunas limitaciones son el mayor tiempo de relajación T1, menor tiempo de disminución T2, mayor dosis de radiofrecuencia y poseer una tasa de absorción específica. Su utilización se encuentra todavía en fases iniciales, se han realizado estudios con una muestra pequeña, pero para confirmar sus aplicaciones clínicas y ventajas se requieren estudios con mayor volumen de pacientes (85).

-RM de sodio. El sodio es abundante en la mayoría de los tejidos y tiene importantes implicaciones biológicas, es un indicador con alta sensibilidad de integridad celular por lo que puede ser útil para valorar la respuesta terapéutica a intervenciones que alteren la estructura celular.

-Los avances tecnológicos relacionados con la RM como los sistemas de gradiente o las bobinas de radiofrecuencia, han permitido la introducción de un nuevo término de RM de cuerpo entero, puede ser útil junto con PET/TC de la investigación y caracterización de las lesiones metastásicas, así como valorar la respuesta a tratamientos sistémicos.

Todas estas nuevas técnicas de imagen de RM avanzadas pueden convertirse en el futuro en importantes herramientas para desarrollar tratamientos más personalizados

para subtipos específicos de cáncer de mama y por tanto mejorar la supervivencia a largo plazo (86).

### 3.CONTROVERSIAS EN LA UTILIZACIÓN DE LA RM PREOPERATORIA

La utilización de la resonancia magnética preoperatoria en mujeres diagnosticadas de cáncer de mama con el propósito de identificar focos ocultos de enfermedad ha sido apoyada por diversos artículos que afirman que proporciona mejor información sobre la presencia de patología maligna de la mama, sobre la multicentricidad, multifocalidad y bilateralidad: con tasas de detección superiores a las de las técnicas de imagen tradicionales como la mamografía y la ecografía (49).

Se detecta multicentricidad aproximadamente en 10% de las pacientes mediante examen físico y mamografía, mientras que la RM puede detectar entre 13% a 37% de pacientes (87). Se realiza una modificación del tratamiento en el 15-25% de las pacientes, pero la aplicación correcta de la técnica implica no cambiar la actitud terapéutica por hallazgos de imagen, sino demostrar con datos anatomopatológicos que existen otros focos tumorales que precisan de un cambio de tratamiento (88). La RM diagnostica lesiones ocultas por mamografía ipsilaterales en 11% a 31% y en 3% a 4% de la mama contralateral (57, 58).

Estos estudios indican asimismo que la resonancia magnética permite una mejor identificación de lesiones radiográficamente ocultas, de ello se ha deducido que la resonancia magnética preoperatoria mejora el tratamiento quirúrgico y con ello los resultados de la cirugía. Disminuye el número de pacientes con márgenes quirúrgicos positivos; y por tanto las recidivas y la supervivencia global, aunque hasta hoy estos datos son controvertidos ya que no se han publicado estudios randomizados con datos de supervivencia como principal objetivo tras el diagnóstico de extensión de la enfermedad por RM (49, 89).

A pesar de que la RM es la prueba de imagen más sensible para el diagnóstico de cáncer de mama, se discute la utilidad de los hallazgos adicionales (90). El metaanálisis de Houssami de 2008 recoge datos de 19 estudios y 2610 pacientes mostrando lesiones adicionales en 16% de las pacientes. En otro metaanálisis de 2012 que incluía 50 estudios y 10.811 pacientes se confirmaba la presencia de lesiones adicionales en 20% de las pacientes con nuevo diagnóstico de cáncer de mama. Pero no todas las lesiones adicionales descritas en ambos estudios eran malignas, el valor predictivo positivo en

ambos sugiere que las lesiones adicionales malignas ocurren entre 11%-14% de las pacientes (58, 91).

El diagnóstico de lesiones adicionales por RM se ha asociado en la literatura a un retraso en el inicio del tratamiento debido a la necesidad de realizar pruebas/biopsias complementarias, alta tasa de falsos positivos inaceptables, aumentar los costes sanitarios y los tiempos de espera de las pacientes, así como exacerbar su ansiedad, y realizar cambios innecesarios en el tratamiento quirúrgico para evitar biopsias adicionales o posible riesgo de recidiva por márgenes positivos (61, 92).

En el estudio de Nessim y cols. publicado en 2015, en el que se incluían 264 pacientes, se realizó RM preoperatoria a 125 de ellas según el protocolo de su centro hospitalario. Los resultados mostraban que el grupo de RM no aumentaba significativamente el tiempo de espera percibido por la paciente, pero sí el tiempo de espera para la cirugía en 4 días, sin ser la realización de la RM por sí misma un factor independiente (93).

El estudio Della Corte y cols. de 2014 establece que el uso de la resonancia magnética preoperatoria ha aumentado en el estudio preoperatorio de la patología de la mama, incluyendo la detección de tumores ocultos ipsilaterales o contralaterales. Si se planea una cirugía conservadora de la mama, la RM debería realizarse en pacientes de todas las edades, sobre todo en pacientes con mamas densas o parénquima mamario densamente heterogéneo para los que la sensibilidad de la mamografía y ecografía son bajas. El número de pacientes que necesitan una cirugía más extensa de la mama después de la RM aumenta, pero es un valor añadido a la misma la identificación de tumores ocultos o de mayor tamaño, y esto no está influenciado por la edad de la paciente (94).

En el estudio de Carreira Gómez y cols. de 2015, se recogieron los datos de forma retrospectiva de 264 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama por mamografía, ecografía y resonancia magnética. La RM fue la técnica que coincidió más con el tamaño anatomopatológico y detectó mejor las lesiones adicionales en pacientes con multicentricidad y pacientes de mayor edad ( $p=0,02$ ). En el grupo de pacientes donde la resonancia tuvo valor añadido, la sensibilidad para las lesiones bilaterales fue superior en pacientes con mamas grasas ( $p=0,04$ ). Las lesiones multifocales se detectaron

significativamente mejor en pacientes premenopáusicas ( $p=0,03$ ). Como conclusión, la resonancia magnética es mejor que la mamografía y la ecografía para establecer el tamaño tumoral y detectar las lesiones adicionales (95).

En el estudio retrospectivo de Parsyan y cols. realizado en 2014, la RM preoperatoria no parece tener un impacto significativo en el tipo de intervención quirúrgica planeada en la mama ipsilateral estudiada, pero sí con un aumento del doble de cirugías realizadas en la mama contralateral. De forma similar, la resonancia magnética nuclear no afecta significativamente el tipo de intervención quirúrgica ni la tasa de reintervenciones. Este estudio sugiere que la resonancia magnética preoperatoria tiene un impacto pequeño en el manejo quirúrgico del cáncer de mama ipsilateral, y su valor como investigación rutinaria en pacientes con diagnóstico reciente de cáncer de mama tiene que revisarse (96).

El tratamiento quirúrgico conservador de la mama seguido de radioterapia y quimioterapia presenta unos índices de recidiva de 10% a 10 años, asumiendo por cirujanos y oncólogos la presencia de enfermedad residual en la mama. El objetivo de la cirugía conservadora es obtener unos márgenes quirúrgicos libres para disminuir las recidivas locales, la RM aporta mayor información de la extensión de la enfermedad, las pacientes que más se benefician son mujeres jóvenes con mamas densas y pacientes con histología tumoral difícil o altas tasas de multicentricidad como CLI, CDIS y tumores con componente intraductal extenso (asociación de más del 25% de CDIS al carcinoma invasivo y que se presenta con unos índices más altos de márgenes positivos y recidivas). Para poder ofrecerles de forma selectiva aquellas opciones que no produzcan limitaciones posteriores, y darles el tratamiento más adecuado necesitamos técnicas de imagen que establezcan de forma precisa y exacta la extensión de la enfermedad, la carga o mapa tumoral y su respuesta al tratamiento. Por otro lado, el estudio de la mama contralateral en pacientes diagnosticadas de cáncer de mama unilateral es una indicación válida para la realización de RM preoperatoria lo que significa que se recomienda en todas las pacientes con diagnóstico histológico de neoplasia (87, 88).

Existen estudios en la literatura en los que no se observa una mejoría en los resultados quirúrgicos como en el metaanálisis de Fancellu y cols. publicado en 2015 sobre el efecto

de la resonancia magnética preoperatoria en el tratamiento quirúrgico del carcinoma ductal in situ (CDIS). Se identificaron nueve estudios con pacientes diagnosticadas de CDIS preoperatoriamente mediante biopsia; se incluyeron en el análisis 3252 pacientes, se les realizó una resonancia magnética preoperatoria a 1077 y no se les realizó a 2175. La edad media de las pacientes fue de 54,2 años en el grupo de RM y de 60,7 años en el grupo de no RM. La proporción de pacientes a las que se les realizó cambio de tratamiento quirúrgico basado en los hallazgos de la RM fue de 15,7% (97).

La RM aumenta significativamente las posibilidades de mastectomía inicialmente, pero sin diferencias estadísticas en la tasa total de mastectomías, en la proporción de mujeres con márgenes positivos o resección incompleta de la lesión después de cirugía conservadora de la mama o en la necesidad de reoperación en pacientes con márgenes positivos después de la misma. El CDIS se diferencia en múltiples aspectos del carcinoma invasivo como su comportamiento biológico, imagen mamográfica, manejo quirúrgico, tratamientos adyuvantes y patrones de RM en la que algunos estudios han demostrado potenciales ventajas ya que puede diagnosticar con mayor precisión tumores multicéntricos; sin embargo en otros estudios la RM tiene menor especificidad para diagnosticar DCIS que carcinoma infiltrante (rango entre 58% y 89%) y por tanto su efectividad puede estar infraestimada (49). Se abre por tanto el debate de si la mastectomía es necesaria o innecesaria en pacientes con CDIS dependiendo de la extensión y multicentricidad, se ha mostrado que entre un 30% y un 50% de las lesiones evolucionan a carcinoma invasivo si no se tratan, podríamos pensar por tanto que pacientes diagnosticadas de CDIS a las que se les realiza la mastectomía de entrada están sobretratadas; además las pacientes con CDIS de alto grado reciben radioterapia tras cirugía conservadora de la mama y terapia hormonal si los receptores de estrógenos son positivos, tratamientos que pueden ser efectivos para las lesiones ocultas. En varios estudios se plantea que posiblemente el papel de la RM en el estudio de CDIS será mejor cuando se entienda de forma más completa su biología.

En la misma línea se publicó en 2009 una revisión realizada por Houssami y cols. para la utilización de la RM preoperatoria en pacientes con cáncer de mama diagnosticadas en estadio inicial se evalúan diferentes aspectos, entre los que destacan que la RM detecta focos tumorales adicionales encontrándose la mayoría en el mismo cuadrante por lo tanto no contribuiría a mejorar los resultados clínicos o disminuir las recidivas a largo plazo

(podrían tratarse con radioterapia), además las pacientes deberían ser informadas del aumento de los costes sanitarios y de la posibilidad de pruebas adicionales; no encontraron estudios que apoyasen que la RM mejoraba la planificación de la intervención quirúrgica o disminuía la tasa de reintervenciones, sino que además se producía un retraso en la fecha de la cirugía y un aumento en la tasa de mastectomías o de cirugías más radicales, planteando posibles efectos dañinos en su utilización rutinaria. El diagnóstico de lesiones en la mama contralateral está asociado con falsos positivos que requieren pruebas y biopsias adicionales. Concluyen que la RM preoperatoria de rutina no debería realizarse hasta que se demuestre en la literatura que mejora el tratamiento quirúrgico, reduce en número de intervenciones y lo más importante que reduce el número de recidivas locales, de metástasis a distancia y de decesos (57).

En contra de la realización de RM preoperatoria de rutina tenemos el primer estudio randomizado, multicéntrico COMICE (Comparative effectiveness of MRI in breast cancer) realizado en Reino Unido en 2010 en el que se incluyeron 1623 mujeres diagnosticadas de cáncer de mama mediante mamografía y ecografía con biopsia; y programadas para cirugía conservadora. Se asignaron 816 pacientes al grupo de RM y 807 pacientes al grupo control. El principal objetivo del estudio era evaluar las tasas de reoperación (proporción de pacientes sometidas a reexcisión o mastectomía durante los siguientes 6 meses de la randomización), además se valoraron las lesiones multifocales diagnosticadas por RM que precisaron mastectomía y su correlación anatomopatológica, el tamaño de las lesiones por RM y su correlación con otras pruebas de imagen e histología, los costes económicos, la calidad de vida de la pacientes, las recidivas tumorales hasta un año de seguimiento y la efectividad de las pruebas de imagen. El tiempo medio desde la randomización hasta la realización de la RM fue de 3 días y hasta la cirugía inicial de 14 días (8-20 días) en este grupo y de 13 días (8-18 días) en el grupo control. La RM detectó lesiones adicionales multifocales y multicéntricas en el 16% de los casos con un valor predictivo positivo de 66% y una tasa de conversión de cirugía conservadora a mastectomía del 8%. A 309 pacientes (19%) entre los dos grupos se les realizó una segunda intervención para ampliación de márgenes o mastectomía sin diferencias estadísticas entre ellos. En el grupo de RM se realizaron 16 mastectomías innecesarias (2%) como cirugía inicial comparado con <1% en grupo control; y al 5% de las pacientes en el grupo de RM se les realizó correctamente mastectomía por los hallazgos de la prueba, tras la correlación histológica. El 2% de las pacientes fueron sometidas a cirugía en la mama contralateral por los hallazgos de la RM. Se modificó el

manejo terapéutico debido a los hallazgos de la RM en 55 pacientes (7%), siendo en la mayoría de los casos debido a mayor extensión de la enfermedad, a 15 de estas pacientes se les realizó una mastectomía innecesaria. No hubo diferencias significativas en cuanto a la tasa de recidivas, a la calidad de vida de las pacientes o en los costes económicos entre los dos grupos. Las conclusiones fueron que la realización de RM adicional puede resultar en mayor utilización de recursos durante la cirugía inicial, con pocos o ningún beneficio en los resultados; y con aumento de las visitas de las pacientes al hospital para la realización de pruebas adicionales. Las limitaciones del estudio incluyen la limitada experiencia en algunos centros para la realización y lectura de RM de mama, así como la imposibilidad para realizar biopsias guiadas por esta técnica (98).

Otro estudio randomizado en contra de la realización de RM preoperatoria es el estudio MONET (MR mammography of nonpalpable breast tumours) realizado por el grupo de Peters en Holanda y publicado en 2011 en el que se incluyeron 418 pacientes con lesiones BIRADS 3-5 no palpables; 207 pacientes se asignaron al grupo de RM y 211 al grupo control (estudio convencional mediante mamografía y ecografía). El objetivo principal del estudio también era evaluar la tasa de procedimientos quirúrgicos adicionales (reexcisión o conversión a mastectomía). En el grupo de RM se detectaron el 47% de las lesiones visibles por mamografía y 11 lesiones adicionales de las que 2/11 fueron malignas. Se realizó cirugía conservadora de la mama en 68% de las pacientes y mastectomía en 32% en el grupo de RM comparado con 66% y 34% respectivamente en el grupo control, sin diferencias entre ambos grupos. En cuanto al número de reoperaciones fue mayor en el grupo de RM con un 34% comparado con 12% en el grupo control, sin embargo, la conversión a mastectomía tras cirugía conservadora fue mayor en el grupo control que en el de RM, 14% vs 11% respectivamente, sin diferencias estadísticas significativas. En general, la necesidad de tratamiento quirúrgico adicional tras la cirugía conservadora inicial fue mayor en el grupo de RM (45% vs 28% respectivamente). Sus resultados muestran que la RM preoperatoria adicional al manejo convencional (mamografía, ecografía y biopsia) no reduce el número de intervenciones quirúrgicas si no que aumenta las tasas de reintervención por márgenes tumorales positivos, la mayoría de estas pacientes presentaban CDIS cuya extensión no era correctamente diagnosticada por RM dando lugar a una resección tumoral de menor tamaño por parte del cirujano (99).

Otras revisiones realizadas de forma retrospectiva como la de Miller y cols. que incluía 414 pacientes diagnosticadas de CDIS o carcinoma invasivo estadio I, II y III. Se observó un aumento en la realización de RM de 9% en 2002 a 75% en 2009 Con un total de 219 pacientes (53%), pacientes jóvenes con mayor prevalencia ( $p < 0,001$ ). Se observaba así mismo un aumento de las tasas de mastectomía de 32% a 38% respectivamente, siendo mayor en pacientes estudiadas mediante RM (43% vs 28% con  $p = 0,002$ ). La RM diagnosticó lesiones en 34% de las pacientes de las que 7,3% eran carcinomas; y en un 2,7% lesiones contralaterales, todas ellas positivas para carcinoma. No se observaron diferencias en número de reintervenciones o márgenes positivos entre ambos grupos. Las pacientes tratadas en su institución eran 1,8 veces más susceptibles de ser realizada mastectomía sin disminuir las tasas de reoperaciones. El aumento de los costes sanitarios no justificaría la realización rutinaria de la RM preoperatoria para todas las pacientes con nuevo diagnóstico de cáncer de mama (100).

En la revisión realizada en 2013 por Jatoi y Benson, analizaban la utilidad de la RM en enfermedad multicéntrica de la mama (la definían como lesiones separadas por 5 cm o más, o localizadas en diferentes cuadrantes), exponían que las pruebas de imagen convencionales no diagnostican lesiones ocultas que a su vez no tienen significación clínica, o que pueden ser tratadas adecuadamente con radioterapia o tratamiento sistémico sin aumentar el riesgo de recidiva, siendo ahora visibles por RM. Otra cuestión es que las recidivas locales tras cirugía conservadora de la mama se pueden tratar con mastectomía y la mayoría de las pacientes tienen una supervivencia superior a 10 años. La RM preoperatoria se puede utilizar para mejorar la planificación del tratamiento quirúrgico sobre todo en pacientes candidatas a cirugía conservadora de la mama disminuyendo las tasas de reoperación ya que se disminuiría el número de márgenes afectados o cercanos debido a la mejor correlación de los hallazgos de la RM con la anatomía patológica de la pieza quirúrgica. Sin embargo, no se ha probado ninguno de estos beneficios, considerando dañino su uso rutinario por las altas tasas de falsos positivos, que pueden retrasar el tratamiento y dar lugar a pruebas de imagen y biopsias innecesarias con el consiguiente aumento del coste sanitario. Proponen como indicaciones su uso en pacientes de alto riesgo como portadoras de mutaciones genéticas (BRCA 1 y BRCA 2), familiares de primer grado de portadoras de mutaciones a las que no se les ha realizado test genético, pacientes que han recibido radiación previa en tórax y con riesgo mayor de 25% de padecer cáncer de mama a lo largo de su vida, siendo la ausencia de radiación la principal ventaja de su realización. En pacientes con

adenopatías axilares positivas sin lesión en mama la RM es efectiva, así como en la monitorización de la respuesta a tratamiento neoadyuvante y como prueba de imagen en el estudio de secreción por pezón. Como resumen realiza una serie de recomendaciones para no realizar la RM preoperatoria de forma sistemática que son: no reducir el riesgo de recidiva local de cáncer de mama, no reducir el riesgo de reintervención, puede retrasar el tiempo para la intervención quirúrgica, puede aumentar la ansiedad de las pacientes, puede aumentar el riesgo de pruebas de imagen/biopsias innecesarias antes de la cirugía, aumenta las posibilidades de que las pacientes sean sometidas a mastectomía ipsilateral y contralateral. Refiere además que como perspectiva futura es poco probable que tenga algún efecto sobre la mortalidad del cáncer de mama (101).

En otro metaanálisis más reciente de datos de pacientes individuales (DPI) también realizado por el grupo de Houssami se evalúa la utilización de RM preoperatoria y la recidiva local y a distancia del cáncer de mama. Se incluyeron cuatro estudios con un total de 3169 pacientes a las que 1347 (42,4%) se les había realizado una RM. La edad media de las pacientes era de 56,2 años. La tasa de recidivas locales observada fue de 1,8% en el grupo de RM y de 2,2% en el grupo de no RM con un seguimiento de 2,9 años (1,6 a 4,5 años), no se encontraron diferencias estadísticas entre ambos grupos; en cambio las recidivas locales si se asociaban a la edad de las pacientes, a los márgenes de resección quirúrgica, presencia de adenopatías positivas, estado de receptores de estrógenos y progesterona, y al grado tumoral. La tasa de recidivas a distancia en los dos grupos fue de 3,4% sin diferencias entre ellos, encontrando como factores asociados en el análisis multivariante el tamaño del tumor en la pieza quirúrgica, el grado tumoral, el estadio ganglionar, estado de RE, haber recibido mastectomía, y no haber recibido tratamiento sistémico. De nuevo se remarca la falta de consenso e incerteza en la realización de RM preoperatoria debido a la evidencia limitada a largo plazo, con diferentes opiniones y recomendaciones. En este metaanálisis se demuestra que no está asociada a una disminución de las recidivas locales o a distancia, a pesar de que no se han publicado estudios randomizados que investiguen el uso de RM y las recidivas locales como principal objetivo y de que se han reducido en el tiempo con la cirugía conservadora de la mama y sobre todo con el uso de tratamientos adyuvantes (102).

Otros estudios se sitúan en un punto intermedio sobre la realización preoperatoria de RM en ciertos grupos de pacientes como el retrospectivo de Behrendt y cols. que incluía 340

pacientes, realizándose RM preoperatoria al 92% de las mismas (pacientes con mamas densas, consideradas para irradiación parcial de la mama, presencia de alto riesgo o mutaciones genéticas, biopsia positiva para carcinoma lobulillar infiltrante; y enfermedad multifocal/multicéntrica considerados criterios de expertos en algunas guías clínicas) en los que la mamografía puede no visualizar focos adicionales o infraestimar las dimensiones de la lesión. La RM detectaba lesiones patológicas en 140 pacientes (41,2%) de las cuales 32 eran bilaterales. Se confirmaron como lesiones malignas el 48,3%, siendo el 21,2% en la mama ipsilateral y 3,3% en la contralateral. Concluyen que los criterios de los expertos en las guías europeas (EUSOBI, EUSOMA) a pesar de su lógica intuitiva son inefectivas para dirigir la realización de RM preoperatoria, en cambio las pacientes candidatas a realización de cirugía conservadora de la mama pueden beneficiarse del diagnóstico de lesiones ocultas o mayor extensión de la lesión a estudio mediante RM (103).

Siguiendo con la guías clínicas, podemos citar la European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA) de 2010 que recomienda la realización de RM en hospitales con unidades de mama en los que se realicen 150 exploraciones al año y tenga posibilidad de realizar biopsias guiadas por RM o al menos un acuerdo con otra institución para realizarlas en caso necesario, se recomienda realizarla en pacientes tributarias a cirugía conservadora por su mayor precisión y sobre todo en pacientes diagnosticadas de carcinoma lobulillar infiltrante, en pacientes de alto riesgo, quimioterapia neoadyuvante, tumores ocultos, y discrepancias entre pruebas de imagen convencionales con impacto en el tratamiento (104).

La European Society of Breast Imaging (EUSOBI) del 2015 no aconseja realizar RM de la mama de forma rutinaria, pero si en pacientes con neoplasias de mama hereditarias asociadas a mutaciones BRCA, en pacientes con implantes mamarios, diagnóstico de carcinoma lobulillar infiltrante, previa al inicio de quimioterapia neoadyuvante o cuando el resultado de las pruebas de imagen convencionales son inconcluyentes como adenopatías positivas en la axila con tumor primario oculto, sospecha de recidiva local sin posibilidad para realizar biopsia percutánea, sospecha de multifocalidad/multicentricidad y para monitorizar la respuesta al tratamiento sistémico (78).

La guía de la American College of Radiology (ACR) de 2018 amplía las recomendaciones para la realización de RM de mama, aconsejada en programas de diagnóstico precoz en mujeres con riesgo alto, en mujeres con nuevo diagnóstico de cáncer de mama (hallazgo de neoplasias contralaterales sincrónicas en 3% a 5% de las pacientes), en pacientes portadoras de implantes mamarios tanto como cirugía plástica o reconstructiva tras una intervención por cáncer de mama. En cuanto al diagnóstico de extensión de la enfermedad es útil en carcinoma ductal invasivo e in situ, invasión profunda de la fascia, en pacientes con márgenes positivos tras tumorectomía por la posibilidad de enfermedad multifocal o multicéntrica y para la monitorización de respuesta a tratamiento sistémico. Otras posibles indicaciones serían en pacientes con sospecha de recidiva, tumor metastásico con primario desconocido, caracterización de la lesión en todos estos casos con pruebas de imagen convencionales no concluyentes; o la necesidad de realizar biopsias guiadas por RM (105).

El auge en los últimos años de la RM preoperatoria en la patología maligna de la mama se basa en la idea generalizada de que la mayor capacidad de detección mejoraría el tratamiento quirúrgico y con ello los resultados a largo plazo.

Está establecido en la literatura científica que la RM de la mama con contraste es la técnica más sensible para detectar el cáncer de mama, con una sensibilidad que oscila entre 94%-100%. Ha supuesto un gran avance ya que se ha pasado de ver morfología a observar morfología y función. La técnica pone de manifiesto las áreas con aumento de la permeabilidad vascular, produciéndose extravasación de contraste al espacio intersticial; este fenómeno es el responsable del aumento de señal producido en la imagen de resonancia magnética, lo que permite identificar y delimitar los tumores con mayor precisión que con ninguna otra técnica de imagen. La imagen tiene como sustrato fisiopatológico la angiogénesis tumoral y los mecanismos de gradientes osmóticos entre el espacio vascular y el espacio intersticial tumoral, responsable del extravasado de rápido del contraste al espacio intersticial y que se traduce en un aumento de señal en la imagen de RM (87, 106).

La especificidad de la RM en los estudios publicados es más variable (37% a 97%) dependiendo de los protocolos técnicos, de las indicaciones del estudio y del grupo de

pacientes estudiadas. Existen diferentes estrategias para minimizar la tasa de falsos positivos como la realización de ecografías de revaloración y biopsia de lesiones sospechosas, la revaloración de la mamografía, la realización de biopsias guiadas por RM, la curva de aprendizaje de los radiólogos y el uso correcto de la clasificación BI-RADS®. Muchos falsos positivos son causados por lesiones de alto riesgo como carcinoma lobulillar in situ, hiperplasia ductal atípica, hiperplasia lobulillar atípica, cicatriz radial o por lesiones benignas; siendo algunas de ellas tributarias a tratamiento quirúrgico y marcadores de posibles cánceres de mama en el futuro, por lo que no sabemos realmente si se pueden considerar “falsos positivos”.

En cuanto a los falsos negativos podemos citar la menor sensibilidad para el diagnóstico de CDIS, sin embargo, una RM negativa no excluye su presencia y no se debe evitar la biopsia ante de unas microcalcificaciones sospechosas, masas espiculadas o áreas de distorsión; además la RM puede diagnosticar CDIS oculto mamográficamente infradiagnosticando su extensión (87). En el caso de carcinoma lobulillar infiltrante, que representa el 10% de todas las neoplasias, la RM tiene una sensibilidad de 83% a 100% comparada con la de la mamografía (57% a 81%) o de la ecografía (68% a 87%); siendo más precisa para delimitar la extensión de la enfermedad (49). Existen estudios que demuestran que la RM, como técnica de estadificación en pacientes con cáncer de mama, introduce cambios en la actitud terapéutica en el 11-20% de los casos, siendo casi el doble en pacientes con diagnóstico de CLI que con CDI (49, 107).

A pesar de que la RM aporta una gran cantidad de información adicional que da lugar a nuevas pruebas de imagen de reevaluación y biopsias, con la implicación de las pacientes en la toma de decisiones y el aumento de la carga de trabajo en los servicios de radiología; lo importante es que se puede estadificar la neoplasia de forma más precisa y tendremos una alta seguridad de que es poco probable que haya más enfermedad de la que se visualiza en el estudio por RM (88).

En la monitorización de la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante cuyo objetivo es erradicar las micrometástasis y disminuir el tamaño del tumor primario, la RM puede superar las limitaciones de la densidad mamaria y la fibrosis inducida por la quimioterapia, proporcionando evidencia de respuesta a la terapia tras unos ciclos

iniciales con disminución del realce de contraste incluso antes de que se detecten cambios en el tamaño tumoral, ante la presencia de respuesta subóptima se puede realizar el cambio a tratamientos alternativos. La RM es muy precisa para tumores que no responden o con respuesta parcial a la quimioterapia, pero parece que tiende a infraestimar el tamaño de los tumores con buena respuesta al tratamiento ya que no muestra enfermedad residual existiendo en algunos casos focos tumorales en la pieza quirúrgica (108).

Durante la estadificación preoperatoria a pesar de hallar varias lesiones, el tamaño tumoral se determina por la lesión de mayor medida, podemos asumir que esa lesión será observada por técnicas de imagen convencionales con lo cual las lesiones encontradas por RM no cambiarían el estadio excepto si se produce afectación de la piel o de la pared torácica (90). La RM puede ser útil en el diagnóstico preciso de enfermedad con afectación del complejo areola-pezones, músculo pectoral y pared torácica; así como en el diagnóstico de la enfermedad de Paget, aunque solamente es el 1% a 3% de las neoplasias de mama, es indetectable por mamografía casi en el 50% de los casos (49).

La RM valora todos los niveles ganglionares con buenos niveles de sensibilidad para detectar ganglios metastásicos mayores de 5mm, el rastreo axilar ecográfico “second look” encuentra las adenopatías en la mayoría de las pacientes pudiendo realizar biopsia de aquellas con morfología sospechosa, esto supone un cambio en la estadificación clínica y en el tratamiento más adecuado; también es útil para la valoración de las cadenas ganglionares mamarias internas. La RM también se puede utilizar para monitorizar la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante valorando la disminución del tamaño de las adenopatías (108).

Especial atención en mujeres con cáncer de mama hereditario con o sin mutaciones BRCA, en las que el diagnóstico precoz anual con resonancia magnética en combinación con la mamografía puede detectar la enfermedad en un estadio más favorable en comparación con el diagnóstico realizado solo con mamografía (disminuyendo el riesgo del diagnóstico de cáncer de mama con estadio II o superior), lo que todavía no se conoce es si la mortalidad asociada en estos casos también disminuye. El diagnóstico de detección precoz de cáncer de mama con RM en mujeres de alto riesgo presenta unas

tasas de biopsias de un 9% con la desventaja de costes, tiempo, ansiedad y cicatrices; siendo en algunas pacientes los resultados negativos o lesiones de alto riesgo. Sin embargo, en mujeres con una alta probabilidad de desarrollar cáncer de mama, el beneficio de la alta sensibilidad de la RM puede ser mayor que el inconveniente de una especificidad subóptima (108).

Se han publicado múltiples estudios a favor de la realización de RM preoperatoria como el estudio prospectivo de Berg y cols. se analiza la precisión diagnóstica de la exploración física, mamografía, ecografía y RM en la estadificación preoperatoria de cáncer de mama. Se incluyeron 111 pacientes con una edad media de 48,7 años. Se diagnosticaron 177 neoplasias de las cuales 121 tuvieron correlación anatomopatológica. Se realizó cirugía conservadora en 54 casos con ampliación de márgenes en 7% (4 pacientes) y mastectomía en 67 pacientes. La combinación de mamografía, exploración física y RM fue la de mayor sensibilidad (99,4%) diagnosticando 176 de las 177 neoplasias en comparación con mamografía, exploración física y ecografía (93,2%). La realización de RM tras mamografía y exploración física describió tumor adicional que extendía el tratamiento quirúrgico en el 30% de los casos, infraestimándolo en 1% y sobreestimándolo en 21%. Si la RM se realizaba tras mamografía, exploración física y ecografía diagnosticaba lesiones adicionales en un 12% de las pacientes. La RM diagnosticó 10 pacientes con lesiones contralaterales (9%). Dependiendo de los hallazgos de la RM se realizaron 115 biopsias adicionales con resultado de malignidad en 47% y atípica en 8,7% de los casos, de estas lesiones fueron visibles en ecografía dirigida el 68%. La tasa más baja de falsos negativos fue para la RM con 5,6% (no se diagnosticaron 10/177 neoplasias). 25 de las pacientes requirió seguimiento tras el diagnóstico de lesiones benignas solamente por RM. En las pacientes diagnosticadas con CDIS extenso y CLI, la RM fue más precisa para evaluar la extensión de las lesiones ipsilaterales y contralaterales (109).

Otro estudio retrospectivo a favor del uso del uso de RM incluía una muestra pequeña de 76 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama a las que se les realizó RM preoperatoria. La edad media fue de 56,3 años y la mitad de las pacientes tenían historia familiar de cáncer de mama. En el 64% de los casos las neoplasias no eran palpables. La mitad de las pacientes requirieron pruebas de imagen adicionales según los hallazgos de la RM (ecografía "second-look") y el 29% biopsias adicionales guiadas por ecografía. Tras

la realización de la RM, el estadio tumoral se modificó en el 18% de las pacientes y el tratamiento quirúrgico en un 25%, todos ellos de cirugía conservadora a mastectomía con o sin disección axilar. Los resultados de la RM se correlacionaron con la anatomía patológica final en un 68% de los casos en los que se había modificado la cirugía (ascendiendo al 81% de los casos si se excluían las pacientes a las que se modificó el tratamiento quirúrgico sin confirmación diagnóstica de las lesiones halladas solamente por RM). No se puede ignorar la clara detección de lesiones adicionales por esta prueba de imagen, falta saber las implicaciones de su diagnóstico a largo plazo (110).

En 2007 el grupo de Camps realizó un estudio prospectivo cuyo objetivo era validar la técnica de la RM en su entorno asistencial dependiendo del impacto que tenía dicha técnica en la toma de decisiones en el tratamiento del cáncer mama, y a su vez se correlacionaron los hallazgos de la RM con los histopatológicos. Se incluyeron 338 pacientes diagnosticadas de forma consecutiva de cáncer de mama, estudiadas previamente con mamografía y ecografía con biopsia. La edad media de las pacientes fue de 58 años (rango 23-88 años), con un 62,4% de ellas postmenopáusicas. En 145 pacientes (42,8%) se identificaron 164 lesiones adicionales (41 lesiones multifocales, 33 lesiones multicéntricas, 58 lesiones contralaterales, extensión al complejo areola-pezones en 8 pacientes y componente intraductal extenso en 24 pacientes). De las 164 lesiones adicionales diagnosticadas por RM disponían de diagnóstico histológico en 115, el 53% fueron malignas, el 17% benignas, el 21,3% probablemente benignas y en el 8,5% de las lesiones no se pudo obtener un diagnóstico histológico. El diámetro tumoral medio por RM fue de 18,3mm y de la pieza quirúrgica de 17,5mm, existiendo una buena correlación. Debido a los hallazgos de la RM se realizó un cambio en la actitud terapéutica en 82 pacientes (24,2%), siendo correcto en 69 de ellas (20,4%) e incorrecto en 13 (3,8%). En el grupo de cambio de tratamiento correcto, se modificó de cirugía conservadora a mastectomía en el 29,2%, se realizaron resecciones adicionales ipsilaterales en el 30,4% de las pacientes y contralaterales en 20,5%, y cambio a tratamiento sistémico en el 17%. En el grupo de tratamiento incorrecto se realizó mastectomía al 30,7%, resecciones adicionales ipsilaterales y contralaterales al 38,3% y 30,7% respectivamente. La sensibilidad de la RM para el diagnóstico de lesiones adicionales fue del 90,6%, la especificidad del 55,2%, el valor predictivo positivo del 75,7% y el valor predictivo negativo de 79,5%. Como conclusión la RM de mama modifica el abordaje terapéutico correctamente en una de cada cinco pacientes validando su rendimiento en su centro

hospitalario y convirtiéndose en un instrumento esencial para la estadificación local del cáncer de mama (106).

Otros estudios más recientes como el de Obdeijn y cols. en 2012, que incluía 123 pacientes diagnosticadas de CDIS o carcinoma invasivo a las que se realizó RM preoperatoria en comparación con grupo control histórico de 119 pacientes sin RM. Muestran una reducción tanto en la tasa de márgenes positivos en la cirugía inicial (15,8% vs 29,3%) como en la de reoperaciones (18,9% vs 37,4%) en el grupo de pacientes a los que se realiza RM preoperatoria, obteniendo el mayor beneficio en pacientes afectas de carcinoma lobular invasivo y CDIS de alto grado. El cambio de tratamiento a mastectomía se produce en 23,6% de las pacientes, siendo no justificado histológicamente en 2,4% (111).

En el estudio prospectivo, randomizado y multicéntrico a favor del uso de RM preoperatoria tenemos el estudio POMB (Preoperative MRI of the Breast) realizado en Suecia en 2014, se utiliza la RM como complemento a la exploración física, la mamografía y la ecografía. Se incluyeron 440 pacientes con mamas densas (menores de 56 años) y con mayor riesgo de enfermedad multifocal y bilateral. Las pacientes fueron aleatoriamente randomizadas en grupo de RM (n=220) y grupo control (n=220), el tratamiento de todas ellas fue discutido en un comité multidisciplinar. En un 38% de las pacientes la RM mostró información adicional dando lugar a un cambio en tratamiento inicial en 18%. Las pacientes en grupo de RM tenían programadas un mayor número de cirugías conservadoras de la mama comparado con el grupo control, realizándose el cambio a mastectomía en 15% de las pacientes. Demuestran que la tasa de reoperaciones en el grupo de RM es de 5% vs 15% respectivamente ( $p < 0,001$ ); y en el grupo de pacientes tras cirugía conservadora de 5% vs 22% respectivamente, lo que sugiere una importante mejoría en el grupo al que se le realizó la RM preoperatoria. No se observaron diferencias en ambos grupos en la tasa de mastectomías, reoperaciones o porcentaje de pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante (112).

Se obtuvieron resultados similares en el estudio retrospectivo de Grady en 2012, con una tasa de reoperaciones menor tanto de mama como en axila en el grupo de pacientes con RM preoperatoria sin modificar el número de mastectomías (113).

En la misma dirección se encuentra el estudio MIPA (Multicenter International Prospective Meta-Analysis of Individual Woman Data), estudio europeo de EIBIR-EuroAIM/EUSOBI realizado en 14 países incluyendo 34 centros hospitalarios cuyo proceso de inclusión de pacientes se inició en 2012. En los resultados preliminares publicados en el Congreso Europeo de Radiología en 2017 muestran una tasa de reoperaciones por márgenes positivos/próximos menor en el grupo de RM (8%vs 14,8%) con una  $p < 0,001$  y una tasa de mastectomía con un aumento solamente un 1% en el grupo de RM preoperatoria (114), todavía no se han publicado los datos del estudio.

## HIPÓTESIS Y OBJETIVOS



## **HIPÓTESIS**

La utilización sistemática de la resonancia magnética en el estudio preoperatorio de la patología maligna de la mama, carcinoma in situ o infiltrante, permite ajustar mejor el tamaño del tumor, el diagnóstico de neoplasias multicéntricas con mayor sensibilidad así como los tumores sincrónicos en la mama contralateral, se correlaciona con un cambio en la técnica quirúrgica de elección y con los hallazgos inmuno-histoquímicos y anatómopatológicos, complementando el diagnóstico realizado con mamografía y/o ecografía mamaria.



## OBJETIVOS

El objetivo principal del trabajo de tesis es evaluar como la resonancia magnética en la estadificación preoperatoria de la patología maligna de la mama modifica el tratamiento quirúrgico. La modificación de la técnica quirúrgica hacia resecciones más amplias para conseguir unos márgenes libres de enfermedad o la realización de mastectomías, la realización de resecciones adicionales ipsi o contralaterales, y/o la necesidad de realizar vaciamiento axilar ganglionar o tratamiento con quimioterapia neoadyuvante.

Los objetivos secundarios son:

- La disminución del número de reintervenciones debido a una intervención quirúrgica inicial más apropiada ya que la resonancia magnética da lugar al diagnóstico más ajustado de las dimensiones del tumor.
- Correlacionar los hallazgos de la resonancia magnética preoperatoria con los hallazgos de anatomía patológica de la pieza quirúrgica.
- Correlacionar los hallazgos de la resonancia magnética con la inmuno histoquímica del tumor.
- Correlacionar los hallazgos de la resonancia magnética con la edad de las pacientes y si proceden de programas de cribado poblacional.
- Establecer el subtipo de pacientes que se beneficiarían de la práctica de la RM.
- Establecer si da lugar a un tratamiento excesivo en algunos casos.



## MATERIAL Y MÉTODOS



## **Selección y descripción de las pacientes**

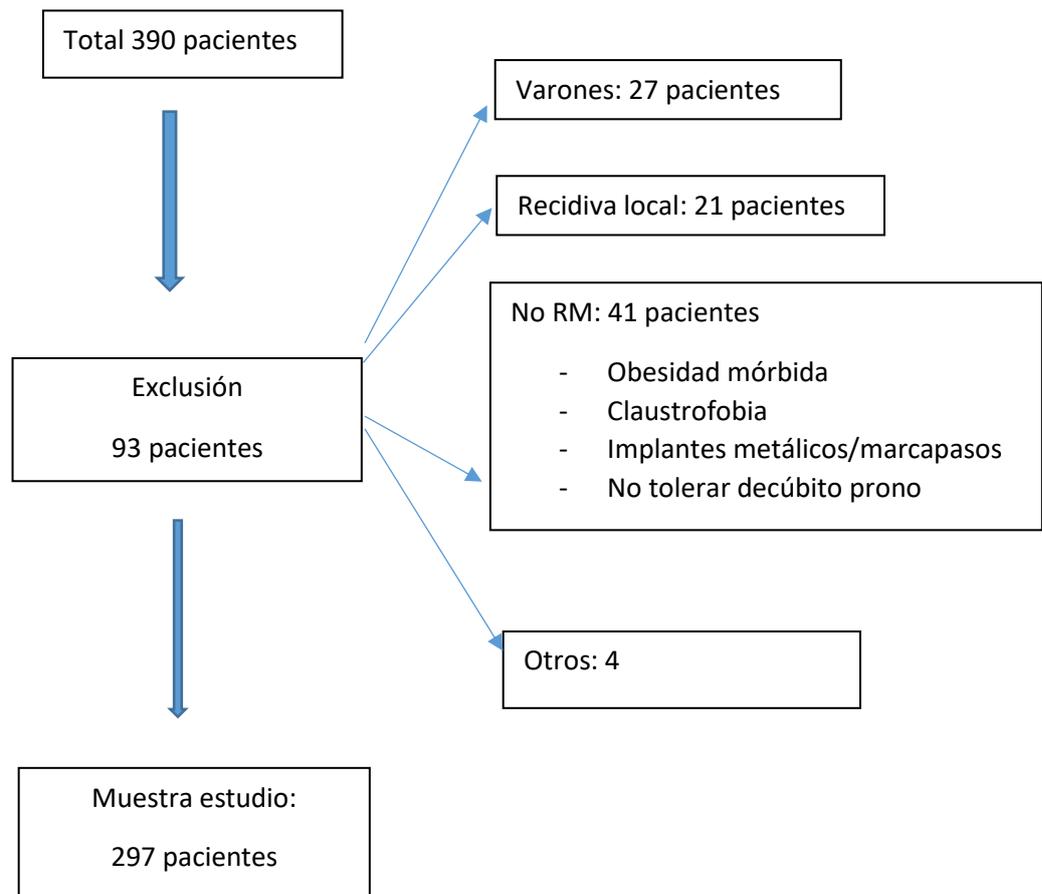
Se incluyeron de forma consecutiva las pacientes diagnosticadas de carcinoma de mama in situ o infiltrante entre enero de 2011 y junio de 2017. El diagnóstico se llevó a cabo por mamografía y/o ecografía más corebiopsia (guiada por ecografía o estereotáxica) a las que posteriormente se les practicó una resonancia magnética. Todas las pacientes fueron evaluadas por el Comité Multidisciplinar de Mama y la decisión terapéutica se basó en los protocolos institucionales existentes según la localización y características del tumor (Figura 11. Algoritmo de criterios de inclusión y exclusión)

Criterios de inclusión:

- Mujeres con edad superior a 18 años.
- Confirmación histológica de nuevo diagnóstico de carcinoma infiltrante o carcinoma in situ de mama
- Candidatas a realización de RM preoperatoria
- Pacientes intervenidas por el Servicio de Cirugía General y Digestiva entre enero de 2011 y julio de 2017
- Tumores con resultado de perfil molecular completo en la biopsia inicial
- Tumores con análisis histológico de la pieza quirúrgica disponible

Fueron excluidos del estudio los varones, las pacientes diagnosticadas de recidiva de cáncer de mama y las pacientes a las que no se les podía realizar la resonancia magnética por ser portadoras de implantes metálicos o marcapasos no compatibles con la RM, pacientes con claustrofobia, pacientes con obesidad mórbida que no permitía la introducción de la paciente en la máquina y aquellas pacientes que no podían permanecer en decúbito prono durante la realización de la prueba.

Para la realización del estudio se creó una base de datos Access (Microsoft® Office versión 2010), con un registro específico en el que se incluían todos los campos del estudio. Se recogían de forma prospectiva, las características epidemiológicas, tumorales, terapéuticas y de seguimiento de las pacientes diagnosticadas y tratadas por la Unidad de Patología de Mama (Cirugía General y Digestiva) del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.



**Figura 11.** Algoritmo de inclusión y exclusión pacientes estudio

Se recogieron los datos incluyendo la edad, si procedían de programa de detección precoz, las pruebas diagnósticas realizadas con especial atención a la información aportada por la RM y las nuevas exploraciones a las que obligaba con su correspondiente utilidad en la modificación del tratamiento.

Así mismo, se recogieron los datos referentes al tumor como la presencia de multicentricidad, diámetro máximo, tipo histológico, estadio y grado tumoral, la expresión de receptores hormonales (estrógenos y progesterona), la expresión de HER 2/neu, y el valor de Ki-67. En cuanto al manejo terapéutico, se incluyeron los datos del tratamiento quirúrgico de la mama para cada paciente y en qué casos se había producido un cambio en la actitud terapéutica tras el resultado de la resonancia magnética.

Los registros relacionados con el tratamiento quirúrgico, incluyeron datos de la intervención quirúrgica de la mama (cirugía conservadora o mastectomía), el estado de los márgenes quirúrgicos y la necesidad de reintervención para ampliación de márgenes o realización de mastectomía; y de la intervención quirúrgica de la axila como la realización de la biopsia selectiva del ganglio centinela o de vaciamiento axilar ganglionar, anotando el número de ganglios positivos para células tumorales y el número total de ganglios resecados.

El diagnóstico inicial mediante mamografía y/o ecografía, se complementó en todos los casos con una corebiopsia para filiar la estirpe de la neoplasia. Se clasificaron en: carcinoma ductal infiltrante, carcinoma lobulillar infiltrante, carcinoma ductal *in situ* o hiperplasia ductal atípica.

Tras la realización de la RM se analizó la información adicional que proporcionaba de la patología tumoral. Se estipuló como cambio de tamaño siempre que la RM informase de una tumoración 5 mm mayor o menor que la apreciada por mamografía y/o ecografía, si encontraba una lesión adicional ipsilateral, una lesión contralateral, la presencia de adenopatías axilares o si se producía cualquier tipo de combinación.

Se consideraron lesiones multifocales a las localizadas en el mismo cuadrante anatómico o separadas por menos de 50 mm, y lesiones multicéntricas a las lesiones diagnosticadas en diferentes cuadrantes o con una distancia entre ellas mayor de 50 mm. Se realizó la medición del diámetro máximo de todas las lesiones halladas o del área de afectación en caso de lesiones de distribución difusa. Asimismo, se consignaron todos los casos en los que la RM no era capaz de detectar el tumor localizado por mamografía y/o ecografía realizada previamente; o si la tumoración era solamente visible por RM.

En todos los casos en los que la RM informó de una lesión o lesiones adicionales se realizó una ecografía mamaria de revaloración que, en caso de ser afirmativa, se acompañó de una nueva biopsia de la lesión, recogiendo así los casos en los que la exploración adicional fue considerada útil por la información aportada.

En aquellas pacientes en las que la lesión no fue visualizada por ecografía, o la biopsia fue de benignidad, se realizó seguimiento con pruebas de imagen. No se realizaron biopsias guiadas por resonancia magnética por no disponer de esta técnica.

Posteriormente se analizó si la realización de la RM, y en algunos casos de otras pruebas adicionales, supuso un aumento en la información que daría lugar a un cambio en el manejo terapéutico de cada paciente. Este cambio en el tratamiento se clasificó: en una resección más amplia de la planeada inicialmente, en una resección adicional ipsilateral o contralateral, en el cambio de tumorectomía a mastectomía, en la adición de vaciamiento ganglionar axilar o en el cambio de una actitud quirúrgica inicial a tratamiento sistémico con quimioterapia neoadyuvante. Figura 12, algoritmo diagnóstico.

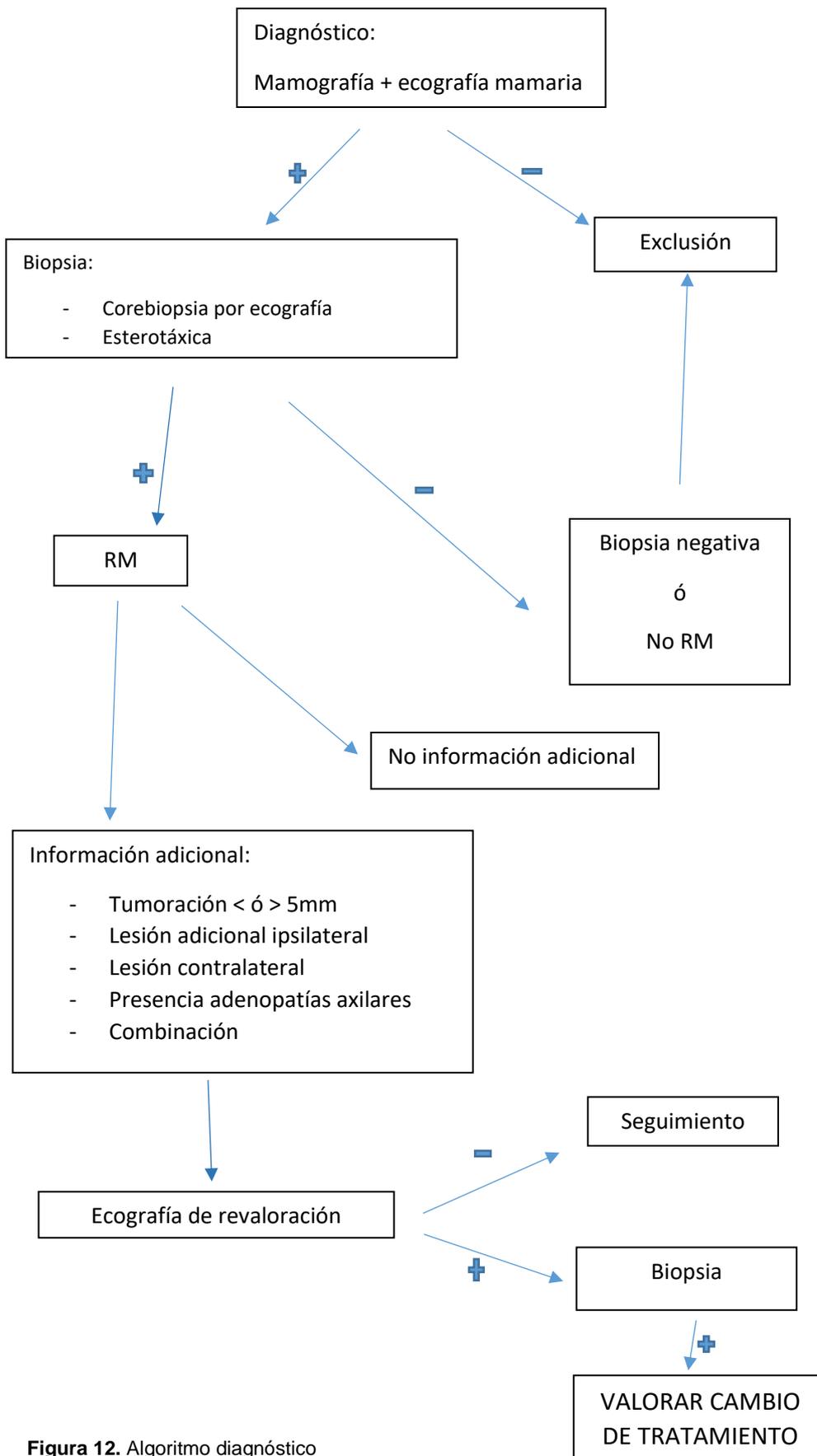


Figura 12. Algoritmo diagnóstico

Las pacientes con neoplasia de mama tributarias a quimioterapia neoadyuvante se estadificaron con RM previa al inicio del tratamiento y tras la finalización de la terapia sistémica. En este grupo de pacientes se colocaba un clip en el tumor previo al inicio del tratamiento quimioterápico, para su posterior localización radiológica en caso de regresión completa.

La monitorización de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante mediante RM se realizó con los criterios de la UICC (International Union Against Cancer) que se dividen en respuesta menor (R<sub>Pm</sub>) con una reducción inferior al 50% en el diámetro tumoral, respuesta parcial mayor (R<sub>Pm</sub>) con una reducción superior al 50%, no respuesta (NR) cuando no se produce ningún cambio en el diámetro tumoral y respuesta completa (RC) cuando no se evidencian restos tumorales en RM tras tratamiento.

La valoración de la respuesta histológica tras el tratamiento sistémico se realizó con el sistema RCB (Residual Burden Cancer) del MD Anderson Center y la clasificación de Miller y Payne que incluye cinco categorías dependiendo de la celularidad del tumor:

- grado 1 en la que no hay reducción del número de células
- grado 2 con reducción hasta el 30% en el número de células tumorales
- grado 3 con reducción entre 30% y 90%
- grado 4 con reducción superior al 90% y grado 5 con respuesta completa y por tanto sin tumor residual.

Para la estadificación de la pieza histológica se aplicaba la 7ª edición del sistema AJCC. En los especímenes anatomopatológicos se consideraron con especial interés los márgenes de resección, que se clasificaron:

En el carcinoma infiltrante:

- margen libre de enfermedad si distaba del tumor en más de 5 mm
- próximo entre 1 y 5 mm
- afectado si distaba menos de 1 mm.

En el carcinoma in situ:

- próximo entre 2 y 5 mm
- afectado menos de 2 mm

Se correlacionaron los datos aportados por la RM tanto en pacientes tratadas con cirugía como tratamiento primario como en pacientes con tratamiento quimioterápico neoadyuvante, con los resultados de la anatomía patológica, lo cual justificaría el cambio de tratamiento realizado por los hallazgos adicionales de la RM.

### **Pruebas de imagen para el diagnóstico de cáncer de mama**

A todas las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama, se les estudió mediante una mamografía, ecografía, biopsia y resonancia magnética, por radiólogos especializados en mama, cuya unidad en nuestro centro está compuesta por cuatro radiólogos con amplia experiencia y dedicación exclusiva a la patología de mama.

Para la realización de la mamografía se utilizó un mamógrafo MammoDiagnost DR de Philips (Eindhoven, Países Bajos) tanto para pacientes en programa de detección precoz como en mamografías de programa asistencial. Se realizaban dos proyecciones, una cráneo caudal y otra oblicua de cada mama. Las imágenes digitales de la mamografía se interpretaban siempre por dos radiólogos de la unidad de mama, utilizando el sistema BI-RADS®. Las ecografías tanto de la mama como axilares se realizaron con un ecógrafo Acuson Siemens (Munich, Alemania) y mediante la utilización de una sonda de alta frecuencia.

La obtención de biopsias con aguja gruesa (corebiopsias) de la mama se hacía guiada por ecografía usando una aguja de corte de calibre 14G o mediante biopsia estereotáctica (asistida por vacío) con Mammotome (Devicor Medical Products, Inc., Illinois, USA) y aguja de calibre 11G en las lesiones sin traducción ecográfica. En cada paciente se extraían una media de cinco cilindros para estudio histológico e

inmunohistoquímica. Las biopsias realizadas en ganglios axilares sospechosos se realizaban mediante PAAF con aguja de calibre 21G.

Las imágenes de la resonancia magnética se obtenían de una máquina RM 1.5 Teslas dSTREAM y de una RM de 3 Teslas (Achieva, Philips). Las pacientes estaban en ayuno previo a la prueba durante 6 horas y se colocaban en decúbito prono mientras duraba la prueba. En ambas resonancias magnéticas se utilizaban bobinas específicas para el estudio de mama y se realizaban de forma bilateral.

Se obtenía una primera secuencia TSE (*turbo spin echo*) TR 7708 TE 120, Campo de visión (Field of View) o FOV de 340 y matriz de 336 x 304, sin saturación grasa, potenciada en T2 e incluyendo ambas mamas, regiones axilares y cadena ganglionar de la mamaria interna; el grosor de los cortes axiales era de 2mm. Posteriormente se realizaba una fase dinámica DYN\_THRIVE TR 3.9 TE 1.51, matriz de 396 x 532 y cortes de 4mm; en la que hay que tener en cuenta donde colocar el *shim* (bobina de homogenización) para que incluya la zona mamaria y evite todo el aire posible; esta secuencia incluye 7 adquisiciones con el primer dinámico sin contraste. La bomba de contraste se dispara cuando empieza el segundo dinámico utilizando contraste Gd-DTPA con inyección automática endovenosa, se realizaba con flujo de 2,5 ml/s siempre que fuese posible y con un volumen de 0,2 milimoles/kg de peso de la paciente.

### **Descripción de técnica quirúrgica en mama y axila**

A las pacientes tributarias a cirugía conservadora de la mama, se les realizaba el marcaje de la lesión mediante arpón guiado por ecografía el día anterior a la intervención quirúrgica. La resección de la pieza se realizaba mediante una incisión concéntrica siguiendo las líneas de Langhans, aunque en tumores localizados en cuadrantes inferiores y externos podía realizarse una incisión radial. Se extirpaba el tumor completamente con al menos 1 ó 2 cm de tejido sano, y dependiendo del tamaño tumoral se optaba por la realización de una tumorectomía o una cuadrantectomía con el fin de obtener el mejor resultado oncológico y estético.

Tras la resección, la pieza quirúrgica se marcaba con puntos de sutura. Se colocaba un nudo en el margen superior, dos nudos en el margen externo y si se necesitaba marcar otro margen se colocaba una tercera sutura con tres nudos, lo que permitirían al patólogo la correcta orientación de la pieza. En caso de duda en la afectación de los márgenes quirúrgicos se realizaba la ampliación de los mismos con posterior marcaje. Tras la resección de la pieza quirúrgica, se realizaba la reconstrucción de la mama y el cierre de la piel con sutura intradérmica. La colocación de drenaje era opcional dependiendo del tamaño de la lesión resecada y de la cavidad residual.

Para la realización de mastectomía se utilizaba la técnica quirúrgica convencional con o sin reconstrucción inmediata dependiendo de la decisión tomada en el comité y consensuada con la propia paciente. La mastectomía simple era la más utilizada, se realizaba una incisión elíptica en la piel distando al menos 1cm del margen tumoral, el complejo areola-pezones se resecaba dejando un colgajo cutáneo fino separado del tejido mamario, pero con suficientes vasos subdérmicos para evitar la necrosis del mismo. El colgajo cutáneo se separaba medialmente en la línea media esternal, lateralmente en el borde anterior del musculo dorsal ancho, superiormente por debajo de la clavícula ipsilateral e inferiormente hasta la inserción de los músculos rectos anteriores del abdomen. Se resecaba la glándula mamaria completamente junto a la fascia del pectoral mayor. En caso de que fuese necesario realizar el vaciamiento ganglionar axilar se podía extender la incisión y realizar la exéresis en bloque, técnica quirúrgica conocida como mastectomía radical modificada.

La biopsia del ganglio centinela se realizaba mediante la inyección de trazador (4 mCi de  $^{99m}\text{Tc}$ -nanocoloide) por vía intratumoral el día anterior a la intervención quirúrgica, se realizaba una linfogammagrafía de la región torácica tras dos horas de la inyección del contraste para visualizar el depósito captante. Durante el acto quirúrgico primero se identificaba la posición exacta del ganglio centinela a través de la piel antes de realizar la incisión para permitir una disección mínima de la axila, en muchos casos con tumores localizados en cuadrantes superiores o externos se utilizaba la misma incisión de la tumorectomía. Se realizaba la búsqueda del ganglio o ganglios con ayuda de sonda de detección, su posterior exéresis con contaje positivo identificándolo como ganglio centinela por lo que se remitía a anatomía patológica para realizar el estudio intraoperatorio. En todos los casos se realizaba también el muestreo del lecho quirúrgico

sin encontrar actividad significativa. Una actividad superior al 10% del ganglio centinela se consideraba como un segundo ganglio centinela, y por tanto, se procedía a su extirpación. En caso de macrometástasis del ganglio centinela a células tumorales se procedía a realizar el vaciamiento axilar ganglionar, así como en casos en los que no es posible la identificación del ganglio centinela.

### **Análisis anatómico-patológico e inmunohistoquímica**

Una vez recibida la pieza quirúrgica en anatomía patológica se procedía a su orientación según la descripción realizada por el equipo quirúrgico, se teñía con dos colores diferentes según la orientación de la misma y se realizaban cortes de entre 3 y 5mm para establecer macroscópicamente la relación entre el tumor y los márgenes. En caso de duda de afectación de márgenes se realizaba una biopsia intraoperatoria con secciones congeladas.

Posteriormente se fijaba la pieza con formol tamponado al 10% durante 24-48 horas, y tras este periodo de tiempo se obtenía un muestreo representativo del tumor con los diferentes márgenes incluyendo tejido mamario u otros tejidos presentes como piel, músculo, etc.

Todas las muestras obtenidas se tiñieron con Hematosilina-Eosina para su posterior estudio en el microscopio. El grado histológico se basaba en los criterios publicados por la WHO (World Health Organization) valorando el pleomorfismo nuclear, la formación de glándulas o túbulos y la división celular o actividad mitótica. Se realizaba posteriormente la inmunohistoquímica para la tipificación del tipo histológico del tumor.

En los casos en los que se realizaba la exéresis de ganglio centinela se utilizaba la técnica OSNA® (One Step Nucleic Acid Amplification) de Sysmex, Japón. Esta técnica permite el estudio del ganglio completo de forma estandarizada, la duración del método es de 30 minutos aproximadamente. Se basa en tecnología isotérmica para amplificar el ácido nucleico y cuantificar la expresión de citoqueratina 19 en el mRNA, se realiza mediante transcripción inversa de mRNA y amplificación de cDNA sin ningún paso de purificación.

La citoqueratina 19 es un marcador celular epitelial que normalmente no está presente en el tejido linfático, por lo que su expresión en el ganglio se correlaciona con el tamaño de los focos metastásicos. Se establecían como puntos de corte: macrometástasis (si cuantificaba más de 5.000 copias mRNA/ $\mu$ l), micrometástasis (entre 250 y 5.000 copias mRNA/ $\mu$ l) y células aisladas (menos de 250 copias de mRNA/ $\mu$ l). Presenta una sensibilidad y especificidad para la detección de células tumorales cercanas al 94-95%. (Tabla 9).

<b>RESULTADO BSGC +</b>	<b>OSNA®</b>	<b>HISTOLOGÍA</b>
Macrometástasis	>5000 copias	> 2 mm
Micrometástasis	250-5000 copias	0,2 – 2 mm
Células aisladas	100-250 copias	< 0,2 mm

**Tabla 9.** Resultado de la biopsia selectiva de ganglio centinela positiva (BSGC+) según técnica molecular OSNA® e histología con determinación del tamaño de infiltrado tumoral

La clasificación de los tumores según el subtipo molecular, dependiendo del estado de los receptores de estrógenos y de progesterona, la expresión del HER2/neu y el Ki-67 se obtuvieron de la biopsia inicial del cáncer de mama (Tabla 10). Solamente se repitieron en la pieza quirúrgica si se producía una modificación del diagnóstico histológico o se incrementaba el grado tumoral.

Los receptores de estrógenos y progesterona se consideraron positivos si el score de Allred era igual o mayor a 3 (Tabla 11). Se consideraba HER2 positivo mediante técnica de inmunohistoquímica (Herceptest™) con un valor superior a 3; o superior a 2 con confirmación de amplificación de genes mediante fluorescencia con hibridación in situ (FISH). Para la obtención del valor de Ki-67 se utilizaba el conteo manual de núcleos por campo de gran aumento. El punto de corte para tumores con baja y alta proliferación celular se situaba entre 15-20%, realizando en nuestro centro el conteo por varios patólogos en aquellas neoplasias con valores entre 10-25%.

Subtipo molecular	RE	RP	HER2/neu	Indice de proliferación (Ki 67)
Luminal A	+	+	-	<15%
Luminal B	+	+	+/-	>15%
HER 2	-	-	+	>15%
Triple negativo	-	-	-	>15%

Tabla 10. Histología según subtipo molecular

Punto	Células teñidas positivamente	Punto	Nivel de intensidad de tinción
0	Ninguna	0	Nada
1	< 1%	1	Débil
2	1% - 10%	2	Moderado
3	11% - 33%	3	Fuerte
4	34% - 66%		
5	67% - 100%		

Tabla 11. Escala de Allred (puntuación de 0 a 8)

### Ética y legislación

Con el proyecto de tesis se ha buscado mejorar la salud o el conocimiento en la utilidad de la resonancia magnética en pacientes diagnosticadas de cáncer de mama, la validez científica de la investigación es metodológicamente sensata, la selección de seres humanos o sujetos ha sido justa y equitativa sin prejuicios personales o preferencias. La proporción favorable de riesgo/beneficio, los riesgos a los participantes de la investigación son mínimos y los beneficios potenciales se pueden incrementar en la población diagnosticada de cáncer de mama ya que la resonancia magnética es una prueba de imagen establecida y en ningún caso una técnica novedosa o experimental, siendo todos ellos principios de la Declaración de Helsinki. El estudio ha sido conducido por investigadores expertos y usando protocolos aprobados, han seguido los principios éticos básicos de objetividad, honestidad, respeto de los derechos de terceros, relaciones

de igualdad, así como un análisis crítico para evitar cualquier riesgo y consecuencias perjudiciales. No se ha solicitado consentimiento informado a las pacientes acerca de la investigación para dar su consentimiento voluntario, pero si se ha respetado en todo momento la privacidad y confidencialidad de los datos de las pacientes participantes en el proyecto.

Para la realización, recogida de datos y redacción en progreso del proyecto de tesis doctoral no se ha recibido ningún tipo de ayuda económica. Se declara por parte de los investigadores que no existe conflicto de intereses.

### **Análisis estadístico**

Los resultados del estudio se expresaron de forma descriptiva, para las variables continuas se utilizaba la media, desviación estándar, mediana y rango; mientras que las variables categóricas se expresaban con valores absolutos y porcentajes.

Para el análisis univariante de variables categóricas se utilizó el test estadístico exacto de Chi-cuadrado ( $X^2$ ) y el test de ANOVA para las variables cuantitativas. En el análisis multivariante se ha utilizado la regresión logística para determinar qué variables eran significativas en la realización de RM preoperatoria expresado con Odds ratio (intervalo de confianza 95%, IC 95%). Se consideró estadísticamente significativa para todos los tipos de análisis una  $p < 0,05$ .

El valor del diámetro mayor del tumor medido por RM se consideró el tamaño principal del tumor. Solamente las pacientes cuyos tamaños tumorales habían sido descritos en el examen de la pieza quirúrgica fueron incluidas en el análisis. En las pacientes que recibieron tratamiento sistémico primario, se comparó el tamaño del tumor en RM postratamiento con la histología.

La comparación entre tamaños tumorales medidos por RM y en histología se realizó mediante un diagrama Boxplot, así como también la comparación del tamaño tumoral entre el grupo de pacientes en el que la RM dio lugar o no a una modificación del tratamiento planeado inicialmente.

Se ha calculado la especificidad, sensibilidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo, así como la exactitud de la de la RM de la mama mediante la estimación de una curva ROC con un IC 95%.

Para realizar el análisis se utilizó el Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, IBM Corp, Armonk, Nueva York, USA) versión 25.0.

## RESULTADOS



El estudio incluyó 297 casos. La edad media de las pacientes fue de 59,8 años (rango entre 26 y 88 años). Las pacientes que procedían del programa de detección precoz de cáncer de mama fueron 202 (68 %), y el resto se diagnosticaron mediante palpación de nódulo mamario o axilar, o por hallazgo de lesión mamaria durante la realización de pruebas de imagen (fuera del programa de detección precoz) por otros motivos.

La anatomía patológica de los tumores fue en su mayoría carcinoma ductal invasivo (75,8% de las pacientes), carcinoma ductal in situ se diagnosticó en 7,4%, carcinoma lobulillar infiltrante en 11 % y en el 5,7% de los casos se incluyen asociaciones entre varios tipos tumorales infiltrantes e in situ, hiperplasia ductal atípica, carcinoma ductal mucinoso, carcinoma fusocelular metaplásico, carcinoma papilar, otros carcinomas indiferenciados, etc. (Tabla 12).

<b>Tipo histológico</b>	<b>Número pacientes</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
Carcinoma ductal infiltrante (CDI)	225	75,8
Carcinoma ductal in situ (CDIS)	22	7,4
Carcinoma lobulillar infiltrante (CLI)	33	11
Otros	17	5,7

**Tabla 12.** Distribución de los diferentes tipos histológicos

La RM no aportó información adicional en 142 pacientes (47,8 %). En 155 pacientes (52,2 %) la realización de RM preoperatoria mostró informacional adicional. Estos hallazgos adicionales se dividen en: mayor extensión del tumor en 16,2 %, menor extensión del tumor en 5,4%, otra lesión homolateral en el 10,4 % y la aparición de otra lesión contralateral en el 3,7 %. Se observaron adenopatías axilares en el 3% de las pacientes; o la combinación de varios hallazgos en el 7,4 % de los casos. En 9 pacientes (3 %) no se apreció la presencia del tumor en RM, y cabe destacar que en el 3% de los tumores la lesión fue visible solamente por RM (Tabla 13).

Hallazgos de la RNM	Número pacientes	Porcentaje (%)
RNM sin lesiones adicionales	142	47,8
Mayor extensión del tumor	48	16,2
Menor extensión del tumor	16	5,4
Lesión ipsilateral	31	10,4
Lesión contralateral	11	3,7
Adenopatías axilares	9	3
Asociación hallazgos	22	7,4
Tumor no visible por RM	9	3
Tumor visible solamente por RM	9	3

**Tabla 13.** Distribución información adicional aportada por la RM

En 90 pacientes (30,3%) el resultado de la RM preoperatoria obligó a realizar exploraciones adicionales mediante ecografía de “second look” o revaloración. En 29 pacientes de ellos (9,7%) solamente ecografía o ecografía con biopsia de lesiones mamarias o adenopatías axilares sospechosas en 61 (20,5%). (Tabla 14)

RM obliga a nuevas exploraciones	n	%
Si	90	30,3
Ecografía	29	9,7
Ecografía y biopsia	61	20,5
No	207	69,7

**Tabla 14.** Exploraciones adicionales tras la RM

Las exploraciones complementarias realizadas como consecuencia del resultado de la RM preoperatoria se consideraron útiles en el 88,8 % de los casos, al proporcionar una información adicional, que daba lugar a un cambio en el manejo terapéutico de las pacientes (Tabla 15).

Utilidad de la exploración adicional	n	%
Si	80	88,88
No	10	11,12

**Tabla 15.** Utilidad de exploraciones adicionales

En 80 pacientes (26,93 % del total de la serie) la información generada por la RM provocó un cambio en el tratamiento, siempre tras la realización de pruebas de imagen adicionales y confirmación histológica de lesiones neoplásicas adicionales. (Figura 13. Diagrama cambio de tratamiento según hallazgos adicionales en la RM).

En 75 pacientes (25,25%) la RM añadió información adicional, pero sin modificar el tratamiento y en 142 pacientes (47,81%) la realización de RM no aportó ninguna información adicional a la estadificación preoperatoria (Tabla 16)

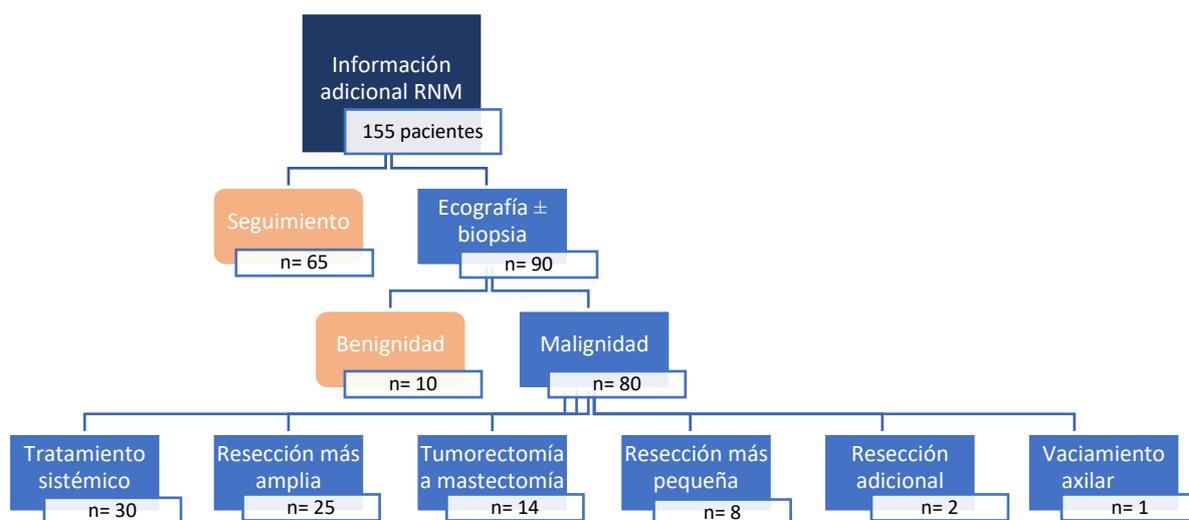
RNM conclusión	n	%
Ha añadido información y ha cambiado el tratamiento	80	26,93
Ha añadido información y no ha cambiado el tratamiento	75	25,25
No ha cambiado la información	142	47,81
	297	

**Tabla 16.** Información de la RM

La modificación del tratamiento tras la realización de RM para toda la muestra consistió en: cambio a tratamiento sistémico en 30 pacientes (10,10%), realización de una resección más amplia en 25 pacientes (8,41%), mastectomía en lugar de cirugía conservadora en 14 pacientes (4,71%), realización de una resección quirúrgicas más pequeña en 8 pacientes (2,69%) y realización de una resección adicional o vaciamiento axilar en 2 pacientes (0,67%) y 1 pacientes (0,33%) respectivamente (Tabla 17).

RM cambio de tratamiento	n	%	% del global
Cambio a tratamiento sistémico	30	37,50	10,10
Resección más amplia	25	31,25	8,41
Cambio de tumorectomía a mastectomía	14	17,50	4,71
Resección más pequeña	8	10	2,69
Resección adicional	2	2,50	0,67
Vaciamiento axilar	1	1,25	0,33
TOTAL	80	100	

**Tabla 17.** Modificación de manejo terapéutico tras resultado de la RM



**Figura 13.** Diagrama cambio de tratamiento según hallazgos adicionales en la RM

En el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama, las cirugías se dividieron en mastectomías que fueron realizadas en 59 pacientes (19,86%), y cirugía conservadora de la mama (tanto tumorectomía como cuadrantectomía) en 238 pacientes (80,13%). De las pacientes candidatas a cirugía conservadora se realizó localización radiológica de la lesión en 216 casos.

En cuanto a la cirugía de la axila, se han realizado exéresis de ganglio centinela en 198 pacientes (66,66%), resección de ganglio centinela y vaciamiento en 36 pacientes (12,12%), vaciamiento axilar en 44 pacientes (14,81%) y no se ha realizado ningún tipo de intervención quirúrgica sobre la axila en 19 pacientes (6,39%) (Tabla 18).

<b>Cirugía mama</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Mastectomía	59	19,86
Cirugía conservadora	238	80,13
<b>Cirugía de la axila</b>		
Ganglio centinela	198	66,66
Ganglio centinela y vaciamiento axilar	36	12,12
Vaciamiento axilar	44	14,81
Ninguna intervención	19	6,39

**Tabla 18.** Distribución de tratamiento quirúrgico en mama y axila

El examen histopatológico mostró que los márgenes quirúrgicos estaban libres en 277 pacientes (93,3%) de las pacientes, afectados en 8 pacientes (2,7%) y próximos en 12 pacientes (4%). Las reintervenciones se realizaron en 20 pacientes, con ampliación de márgenes quirúrgicos en 14 pacientes (4,73%) y realización de mastectomía en 6 pacientes (2%), representando un 8,40% de las pacientes con cirugía conservadora de la mama como intervención inicial y un 6,73 % del total de las pacientes de la serie (Tablas 19 y 20)

<b>Márgenes pieza quirúrgica</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Libres	277	93,3
Próximos	12	4
Afectados	8	2,7

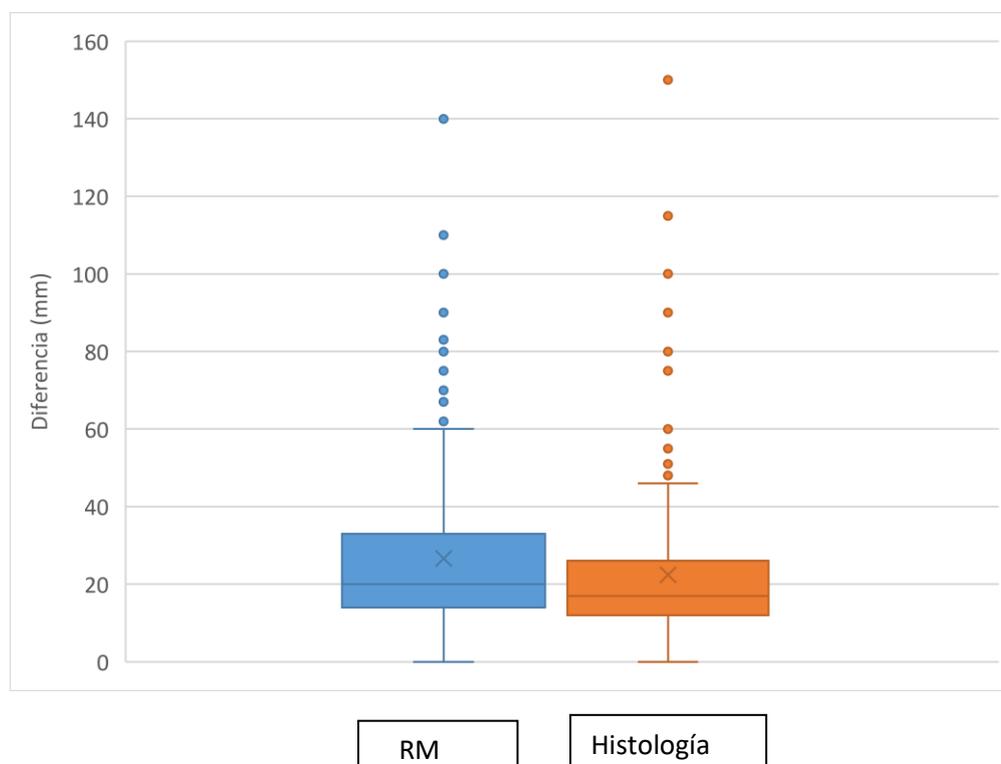
**Tabla 19.** Distribución de márgenes pieza quirúrgica

Índice de reintervenciones	n	%
Ampliación de márgenes quirúrgicos	14	4,73
Mastectomía	6	2
Total	20	
De cirugía conservadora		8,40
Toda la muestra		6,73

**Tabla 20.** Reintervenciones quirúrgicas

Los tumores fueron multicéntricos en 22 de las 297 pacientes de la serie (7,4%), no se recogieron los datos de los tumores multifocales en nuestra serie.

El tamaño del tumor medido por RM preoperatoria fue de 26,67 mm ( $\pm$  20,12) y el tamaño tumoral en el estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica fue de 22,41mm ( $\pm$  19,26). Se han comparado los tamaños de ambos mediante un diagrama de box plot (Figura 14).



**Figura 14.** Box plot entre tamaño del tumor por RM y por histología (mm)

Del total de la serie de pacientes, en 80 casos se ha realizado un cambio en el tratamiento del cáncer de mama según los hallazgos de la RM, con posterior confirmación con ecografía de revaloración asociada o no a biopsia.

La correlación entre el tamaño de la neoplasia medida por RM y en la anatomía patológica de la pieza quirúrgica fue correcta en 70 pacientes (87,5%). Se produjo una infravaloración del tamaño tumoral por RM en 3 pacientes, lo que suponía un 3,75% de las 80 pacientes y un 1,01% del total de la serie. Se encontró una sobrevaloración del tamaño tumoral en 7 pacientes, lo que suponía un 8,75% de las 80 pacientes y un 2,35% de la serie global, entre las que se incluían dos pacientes a las que se les realizó una mastectomía que fue innecesaria.

Entre las pacientes que han recibido tratamiento sistémico neoadyuvante (30 pacientes), la correlación correcta entre la RM postratamiento y la anatomía patológica de la pieza quirúrgica fue correcto en 26 pacientes (86,6%). De las 4 pacientes restantes, no existía correlación por sobre estadificación tumoral en 3 pacientes y por infra estadificación en 1 paciente. (Tabla 21)

<b>Cambio tratamiento por RM n=80 pacientes</b>	<b>Correlación con Anatomía Patológica</b>		
	<i>Correcta</i>	<i>Infravaloración</i>	<i>Sobrevaloración</i>
Neoadyuvancia, n=30	26 (32,5%)	1 (1,25%)	2 (2,5%)
Resección más amplia, n=25	22 (27,5)	0	3 (3,75%)
Cambio CCM a mastectomía, n=14	12 (15%)	0	2 (2,5%)
Resección más pequeña, n=8	5 (6,25%)	2 (2,5%)	0
Resección adicional, n=2	2 (2,5%)	0	0
Vaciamiento axilar ganglionar, n=1	1 (1,25%)	0	0
<b>Total (%)</b>	<b>70 (87,5%)</b>	<b>3 (3,75%)</b>	<b>7 (8,75%)</b>

**Tabla 21.** Correlación entre cambio de tratamiento por la RM y anatomía patológica

La estadificación tumoral clínica fueron Tis 24 casos (8,1%), T1 en 125 casos (42,1%), T2 en 107 casos (36%), T3 en 23 casos (7,7%) y T4 en 18 casos (6,1%). En la estadificación ganglionar clínica fueron N0 en 247 casos (83,2%), N1 en 41 casos (13,8%), N2 en 3 casos (1%) y N3 en 6 casos (2%) (Tabla 22).

En la estadificación tumoral de la pieza quirúrgica (pT), las neoplasias se clasificaron en pT0 en 15 pacientes (5,1%), pTis en 23 pacientes (7,7%), pT1 en 153 pacientes (51,5%), pT2 en 88 pacientes (29,6%), pT3 en 13 pacientes (4,4%) y pT4 en 5 pacientes (1,7%). En cuanto a la estadificación patológica ganglionar, fueron pN0 en 208 pacientes (70,03%), pN1 en 72 pacientes (24,24%), pN2 en 11 pacientes (3,7%) y pN3 en 6 pacientes (2,02%). (Tabla 23)

<b>Característica</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>T clínica</b>		
cTis	24	8,1
cT1	125	42,1
cT2	107	36
cT3	23	7,7
cT4	18	6,1
<b>N clínica</b>		
cN0	247	83,2
cN1	41	13,8
cN2	3	1
cN3	6	2

**Tabla 22.** Estadificación clínica de los tumores de mama

Característica	n	%
<b>T patológica</b>		
pT0	15	5,1
pTis	23	7,7
pT1	153	51,5
pT2	88	29,6
pT3	13	4,4
pT4	5	1,7
<b>N patológica</b>		
pN0	208	70
pN1	72	24,3
pN2	11	3,7
pN3	6	2

**Tabla 23.** Estadificación patológica de los tumores de mama

El grado histológico de todas las neoplasias fue, grado I en 55 pacientes (18,5%), grado II en 190 pacientes (64%) y grado III en 52 pacientes (17,5%) (Tabla 24).

Grado histológico	n	%
1	55	18,5
2	190	64
3	52	17,5

**Tabla 24.** Grado histológico

En la biología molecular del tumor, se encontraron receptores de estrógenos positivos en 252 pacientes (84,8%), receptores de progesterona positivos en 217 pacientes (73,1%) y HER2 positivo en 61 pacientes (20,5%); el valor de Ki67 fue inferior a 15% en 167 pacientes (56,2%) y superior a dicho valor en 130 pacientes (43,8%).

El perfil molecular de la serie de tumores de mama fue, Luminal A en 199 pacientes (67%), Luminal B en 52 pacientes (17,5%), HER2 en 16 pacientes (5,4%) y triple negativo en 30 pacientes (10,1%) (Tabla 25).

<b>Características</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Receptores estrógenos</b>		
Positivo	252	84,8
Negativo	45	15,2
<b>Receptores progesterona</b>		
Positivo	217	73,1
Negativo	80	26,9
<b>Expresión HER2</b>		
Positivo	61	20,5
Negativo	236	79,5
<b>Ki-67</b>		
≤15	167	56,2
≥15	130	43,8
<b>Perfil molecular</b>		
Luminal A	199	67
Luminal B	52	17,5
HER2	16	5,4
Triple negativo	30	10,1

**Tabla 25.** Descripción perfil molecular de los tumores

Si comparamos la edad media de las pacientes en los diferentes grupos, fue de 60,28 años (desviación estándar de 9,74 años) en el grupo de pacientes en los que la RM no ha cambiado la información aportada por la mamografía y ecografía de mama; en el grupo en el que la RM ha añadido información pero no ha dado lugar a cambio en el tratamiento, la edad media fue de 59,12 años (desviación estándar de 10,56 años), y en el grupo en el que la RM ha aportado información dando lugar a un cambio en el tratamiento, la edad de las pacientes fue de 59,46 años (desviación estándar de 11,09 años). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos con un valor de  $p= 0,705$ .

Tampoco existían diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de pacientes a los que la RM dio lugar a cambio de tratamiento y si las pacientes procedían o no de programas de detección precoz de cáncer de mama ( $p=0,150$ ).

En el análisis univariante de los hallazgos de la RM de mama, se ha analizado en tres grupos si la RM no cambia la información, si añade más información, pero no cambia el tratamiento, o si añade información con cambio de tratamiento. La relación entre los diferentes tipos de hallazgos adicionales es estadísticamente significativa con  $p=0,00$ .

Los hallazgos adicionales encontrados en la RM que dieron lugar a un cambio en la técnica quirúrgica hacia una resección más amplia, al cambio de tumorectomía por mastectomía, a una resección adicional, al vaciamiento axilar o al cambio a terapia sistémica neoadyuvante; mostraron una diferencia estadísticamente significativa ( $p<0,05$ ).

En el diagnóstico preoperatorio también es estadísticamente significativa la aportación de los hallazgos de la RM en tumores multicéntricos ( $p=0,015$ ), y en la clasificación T clínica ( $p=0,001$ ) (Tabla 26).

En la histología y biología molecular de las neoplasias de mama, existieron diferencias estadísticamente significativas entre el hallazgo de lesiones adicionales por RM y los valores de Ki 67 y el grado tumoral. Sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el resultado de la RM y la presencia de receptores de estrógenos o progesterona, la sobreexpresión de HER2/neu y, por tanto, con los diferentes perfiles moleculares (Tabla 27).

<b>Variable</b>	<b>RM no cambia información</b>	<b>RM añade información sin cambiar tratamiento</b>	<b>RM añade información y cambia tratamiento</b>	<b>p</b>
<b>Información adicional</b>				<b>0,00</b>
No	136 (91,3%)	4 (5,9%)	2 (2,5%)	
Mayor extensión tumor	3 (2%)	22 (32,4%)	23 (28,7%)	
Menor extensión tumor	2 (1,3%)	6 (8,8%)	8 (10%)	
Lesión ipsilateral	0	15 (22,1%)	16 (20%)	
Lesión contralateral	1 (0,7%)	8 (11,8%)	2 (2,5%)	
Adenopatías axilares	1 (0,7%)	6 (8,8%)	2 (2,5%)	
Asociación hallazgos	0	4 (5,9%)	18 (22,5%)	
Tumor solo visible RNM	0	0	9 (11,3%)	
Ausencia de tumor	6 (4%)	3 (4,4%)	0	
<b>Cambio de tratamiento</b>	<b>142</b>	<b>75</b>	<b>0</b>	<b>0,00</b>
No cambio	0	0	25 (31,3%)	
Resección más amplia	0	0	14 (16,3%)	
Cambio a mastectomía	0	0	2 (2,5%)	
Resección adicional	0	0	8 (10%)	
Resección más pequeña	0	0	1 (1,3%)	
Vaciamiento axilar	0	0	30 (37,5%)	
Cambio a neoadyuvancia				
<b>Multicéntricos</b>				<b>0,015</b>
No	144 (96,6%)	62 (91,2%)	69 (86,3%)	
Si	5 (3,4%)	6 (8,8 %)	11 (13,8%)	
<b>cT</b>				<b>0,001</b>
Tx, Tis	14 (9,4%)	5 (7,4%)	5 (6,3%)	
T1	78 (52,3%)	25 (36,8%)	22 (27,5%)	
T2	43 (28,9%)	32 (47,1%)	32 (40%)	
T3	6 (4%)	4 (5,9%)	13 (16,3%)	
T4a, T4b	8 (5,4%)	2 (2,9%)	8 (10%)	

**Tabla 26.** Análisis univariante de características tumorales preoperatorias

Variable	RNM no cambia información	RNM añade información sin cambiar tratamiento	RNM añade información y cambia tratamiento	p
<b>Histología</b>				0,242
CDI	110 (73,8%)	47 (69,1%)	68 (85%)	
CDIS	12 (8,1%)	6 (8,8%)	4 (5%)	
CLI	20 (13,4%)	8 (11,8%)	5 (6,3%)	
Otros <sup>a</sup>	7 (4,7%)	7 (10,3%)	3 (3,8%)	
<b>RE</b>				0,084
Negativo	20 (13,4%)	7 (10,3%)	18 (22,5%)	
Positivo	129 (86,6%)	61 (89,7%)	62 (77,5%)	
<b>RP</b>				0,148
Negativo	33 (22,1%)	20 (29,4%)	27 (33,8%)	
Positivo	116 (77,9%)	48 (70,61%)	53 (66,3%)	
<b>HER2/neu</b>				0,410
Negativo	119 (79,9%)	57 (83,8%)	60 (75%)	
Positivo	30 (20,1)	11 (16,2%)	20 (25%)	
<b>Ki67</b>				<b>0,050</b>
<15%	92 (61,7%)	39 (57,4%)	36 (45%)	
>15%	57 (38,3%)	29 (42,6%)	44 (55%)	
<b>Perfil molecular</b>				0,085
Luminal A	107 (71,8%)	48 (70,6%)	44 (55%)	
Luminal B	22 (14,8%)	13 (19,1%)	17 (21,3%)	
HER +	9 (6%)	1 (1,5%)	6 (7,5%)	
Triple negativo	11 (7,4%)	6 (8,8%)	13 (30%)	
<b>Grado</b>				<b>0,015</b>
1	35 (23,5%)	13 (19,1%)	7 (8,8%)	
2	91 (61,1%)	47 (69,1%)	52 (65%)	
3	23 (15,4%)	8 (11,8%)	21 (26,3%)	

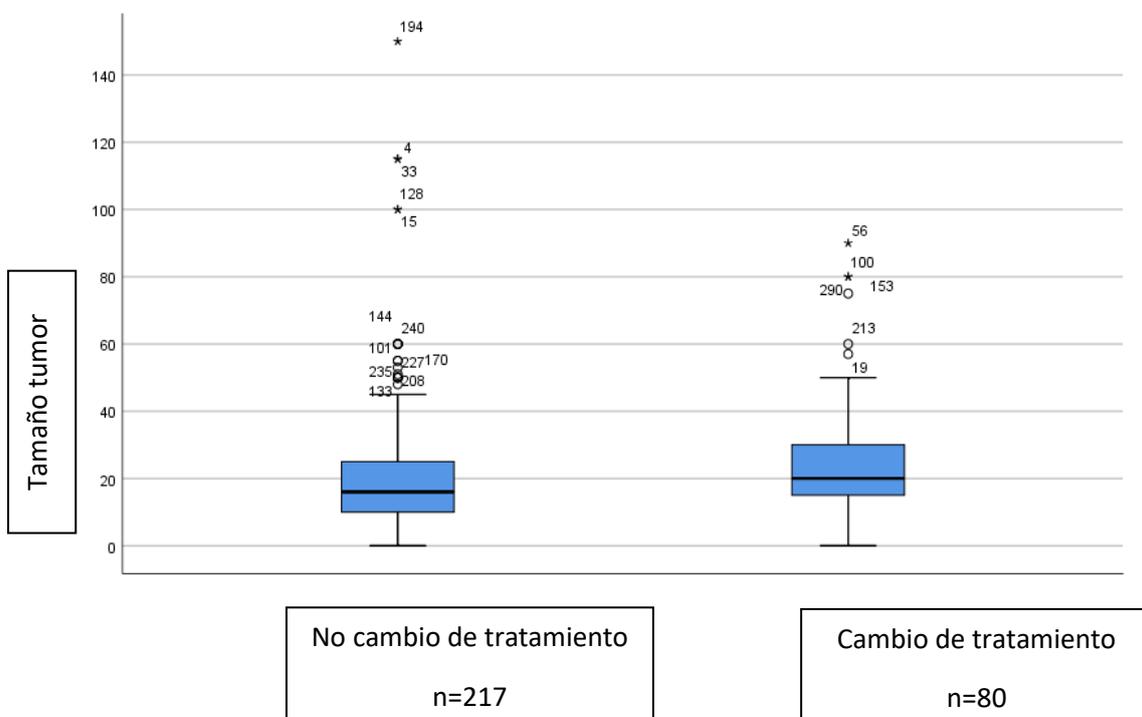
**Tabla 27.** Análisis univariante de histología y biología molecular

Abreviaturas: CDI, carcinoma ductal infiltrante; CDIS, carcinoma ductal in situ; CLI, carcinoma lobulillar infiltrante; RE, receptores estrógenos; RP, receptores progesterona<sup>a</sup> Incluye asociaciones entre varios tipos tumorales infiltrantes e in situ, hiperplasia ductal atípica, carcinoma ductal mucinoso, carcinoma fusocelular metaplásico, carcinoma papilar, otros carcinomas indiferenciados

Se analizaron los tamaños tumorales de la pieza quirúrgica entre el grupo de pacientes con cambio y sin cambio de tratamiento tras la realización de la RM. La media del tamaño del tumor en la pieza quirúrgica fue de 21,5 mm (desviación estándar de 19,6) en las pacientes en los que no se realizó cambio de tratamiento dependiendo del resultado de la RM (217 pacientes), y de 24,9 mm (desviación estándar de 18,1) en pacientes en los que la RM dio lugar a cambio de tratamiento (80 pacientes). La diferencia entre ambos grupos fue estadísticamente significativa ( $p= 0,046$ ) (Tabla 28 y figura 15)

Resultado RM	Media (mm)	Desviación estándar	IC 95%		p
			Límite inferior	Límite superior	
No cambia tratamiento	21,51	19,60	18,89	24,13	0,046
Cambia tratamiento	24,90	18,18	20,83	28,97	

**Tabla 28.** Análisis del tamaño tumoral en la pieza quirúrgica según el resultado de la RM



**Figura 15.** Box plot tamaño tumor en grupo sin cambio de tratamiento y con cambio de tratamiento por resultado de RM

En el análisis de los datos de anatomía patológica, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en los que la RM no cambia la información, o añade información asociado o no a cambio de tratamiento. Se han analizado la clasificación TNM (variable pT y pN), así como los márgenes de la pieza quirúrgica. En la misma línea no se encuentran diferencias en el número de reintervenciones que se realizan a pacientes con márgenes afectados o próximos (Tabla 29).

<b>Variable</b>	<b>RM no cambia información</b>	<b>RM añade información sin cambiar tratamiento</b>	<b>RM añade información y cambia tratamiento</b>	<b>p</b>
<b>pT</b>				0,703
0	9 (6%)	3 (4,4%)	3 (3,8%)	
Tis	12 (8,1%)	5 (7,4%)	6 (7,5%)	
1 (1a, 1b, 1c, 1mi)	83 (55,7%)	35 (51,5%)	35 (43,8%)	
2	35 (23,5%)	21 (30,9%)	32 (40%)	
3	7 (4,7%)	3 (4,4%)	3 (3,8%)	
4 (4a, 4b, 4c)	3 (2%)	1 (1,5%)	1 (1,3%)	
<b>pN</b>				0,726
0	127 (85,2%)	57 (83,8%)	63 (78,8%)	
1	18 (12,1%)	9 (13,2%)	14 (17,5%)	
2	2 (1,3%)	0 (0%)	1 (1,3%)	
3	2 (1,3%)	2 (2,9%)	2 (2,5%)	
<b>Márgenes</b>				0,063
Libre	141 (94,6%)	60 (88,2%)	76 (95%)	
Próximo	5 (3,4%)	3 (4,4%)	4 (5%)	
Afectado	3 (2%)	5 (7,4%)	0 (0%)	
<b>Reintervenciones</b>				0,399
No	141 (94,6%)	60 (88,2%)	76 (95%)	
Si (CCM)	6 (4%)	5 (7,4%)	3 (3,8%)	
Si (mastectomía)	2 (1,3%)	3 (4,4%)	1 (1,3%)	

**Tabla 29.** Análisis univariante de información de RM, histología, márgenes y reintervenciones

Abreviaturas: CCM, cirugía conservadora de la mama

En el análisis multivariante, las únicas variables que han resultado estadísticamente significativas han sido los tumores multicéntricos, el tamaño tumoral de la pieza quirúrgica, y el índice ki67 ( $p < 0,05$ ). Tanto cT como el grado tumoral que presentaban diferencias significativas en el análisis univariante, no las presentaron en el análisis multivariante (Tabla 30).

Variable	OR	IC 95%		p
		Inferior	Superior	
Multicéntrico	2,998	1,201	7,487	0,019
Tamaño tumoral	1,022	1,003	1,034	0,001
Ki67	1,018	1,009	1,035	0,022

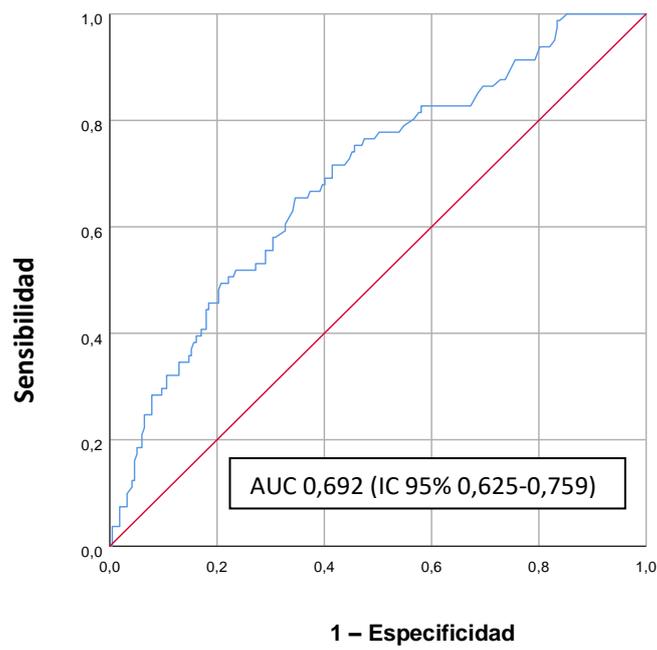
**Tabla 30.** Resultados del análisis multivariante

OR, Odds Ratio; IC 95%, Intervalo de confianza

La realización de la RM en la estadificación preoperatoria de nuestra serie dió lugar a un cambio de tratamiento en 80 pacientes, en 75 pacientes ha añadido información sin cambiar en tratamiento y en 142 pacientes no ha añadido información. Para el diagnóstico de lesiones adicionales hemos obtenido una sensibilidad de 88,8% (IC 95%, 80,3%-97,4%), una especificidad de 63,7% (IC 95%, 55,1%-72,3%), un valor predictivo positivo (VPP) de 51,6% (IC 95%, 41,2%-61,9%) y un valor predictivo negativo (VPN) de 92,9% (IC 95%, 77,8%-99%).

Si nos centramos en las lesiones multicéntricas, la sensibilidad fue del 77,2% (IC 95% 59,7- 94,7%), la especificidad del 52,3% (IC 95%, 46,4- 60,1%), VPP de 41,4% (IC 95%, 36,1%-48,2%) y VPN de 96,6% (IC 95%, 80,2%-99%).

La exactitud de la RM de la mama fue evaluada mediante la estimación de una curva ROC, que muestra una AUC (*area under the curve*) de 0,692 (IC 95% 0,625-0,759) (Figura 16).



**Figura 16.** Estimación de exactitud de la RM mediante curva ROC



## DISCUSIÓN



El cáncer de mama es la patología neoplásica más frecuente en mujeres, siendo el 25% de todos los tumores diagnosticados. El diagnóstico precoz y los avances en el tratamiento han permitido que en nuestro país la supervivencia global del tumor a los 5 años sea superior al 82%, con un aumento anual del 1,4% en los últimos 20 años, superior a la media europea y similar a los países con las mejores cifras de supervivencia (1, 2).

La utilización sistemática de la RM en el estudio preoperatorio del cáncer de mama se ha asociado de forma global con gran controversia. Existe un consenso moderado en su utilización para resolver hallazgos no concluyentes por pruebas de imagen convencionales y en casos con grandes diferencias en el tamaño tumoral entre mamografía y ecografía (115). También se acepta, de forma general, la realización de RM en pacientes con mamas densas en las que se obtiene un mayor rendimiento para diagnosticar lesiones adicionales, en pacientes portadoras de prótesis y en pacientes con cirugías previas (116, 117). Con un nivel de consenso alto se utiliza en pacientes diagnosticadas de carcinoma lobulillar infiltrante (CLI), en pacientes de alto riesgo, en pacientes tributarias a quimioterapia neoadyuvante, en la enfermedad de Paget, y en casos de tumor primario oculto (118).

Como ventajas, presenta una mayor sensibilidad comparada con las pruebas de imagen convencionales, y por tanto una mayor tasa de identificación de las lesiones multifocales, multicéntricas y/o contralaterales. Estos hallazgos darían lugar a una mejoría en los resultados quirúrgicos a corto plazo y una mejoría en la supervivencia a largo plazo.

Las potenciales desventajas serían el sobrediagnóstico y sobret ratamiento del cáncer de mama basado en los hallazgos de la RM, con la consiguiente realización de pruebas adicionales para evitar falsos positivos. Esto daría lugar a un potencial retraso en los tratamientos, a un aumento de las tasas de mastectomías y a un aumento de los costes sanitarios. (119).

Nuestro estudio tenía como objetivo la evaluación de la RM en la estadificación preoperatoria del cáncer de mama, con la detección de lesiones adicionales con respecto a las pruebas de imagen convencionales (mamografía y ecografía mamaria). Se centraba especialmente en aquellas lesiones adicionales ipsilaterales o contralaterales, con resultado de malignidad confirmado por ecografía de revaloración y biopsia, que daban lugar a una modificación del tratamiento quirúrgico.

### **RM, edad, programas de cribado y grupos de riesgo**

En pacientes con mamas densas o fibrosas, la RM puede detectar lesiones adicionales en mayor medida que la mamografía y la ecografía, que tienen una eficacia más limitada. Si bien cabría esperar una diferencia en la edad de las pacientes en las que el resultado de la RM modificaría el tratamiento, no ha sido posible demostrarlo en nuestra serie.

Nuestros resultados concuerdan con los publicados tanto el estudio POMB (Preoperative MRI of the Breast) en el que se incluían pacientes con mamas densas y edad inferior a 56 años; como el estudio de Destounis y cols. que evaluaba la utilización de la RM preoperatoria en pacientes mayores de 60 años. Ambos estudios muestran que la RM es una herramienta útil para la estadificación preoperatoria del cáncer de mama en pacientes de cualquier edad, sin diferencias entre la densidad del tejido mamario o en el estado menopáusico de la paciente (112, 120, 121).

Aproximadamente el 68% de las pacientes de nuestro estudio provenían de programas de detección precoz, si bien no diferenciamos si pertenecían o no a un grupo de alto riesgo de padecer cáncer de mama. Se han publicado múltiples artículos sobre la utilización de la RM de mama en el cribado de pacientes de alto riesgo. Las mujeres portadoras de mutaciones genéticas BRCA1 y BRCA2 constituyen entre el 5 y el 10% de los tumores de mama. En estas pacientes, debido a la mayor agresividad biológica del tumor, a su temprana presentación (el 50% en menores de 50 años), y a una mayor densidad del tejido mamario, la realización de RM anual presenta ventajas respecto a la mamografía (122). Además, este grupo de pacientes presentan lesiones multifocales y multicéntricas entre un 44-55% de los casos en el momento del diagnóstico (115).

La utilización de la RM en los programas de detección precoz de cáncer de mama se ha asociado con una mejora en la supervivencia libre de enfermedad de mujeres portadoras de mutaciones BRCA o en otras pacientes de alto riesgo, como por ejemplo aquellas con antecedentes de irradiación en el tórax (40, 117).

### **RM y diagnóstico del tumor primario**

Los datos de nuestro estudio mostraban que la RM aportaba información adicional al 52% de las pacientes diagnosticadas de carcinoma de mama. El hallazgo más frecuente fue el de un tumor de mayor tamaño en el 16,2% de las pacientes, seguido de la identificación de una lesión ipsilateral en un 10,7%. Se han reportado lesiones adicionales tras la

realización de RM preoperatoria entre el 8,2% y el 40% de las pacientes, siendo el diagnóstico más frecuente las lesiones ipsilaterales en el mismo cuadrante (109, 112, 118, 120, 121, 123, 124, 125, 126, 127).

El 3,5% de las pacientes de la serie presentaba lesiones contralaterales en la RM, ninguna de ellas dio lugar a una modificación del tratamiento debido a que se descartó malignidad. La detección de dichas lesiones tiene un valor añadido, ya que se diagnostican entre un 3% y un 4% de lesiones en la mama contralateral durante los primeros cinco años de seguimiento (120, 128). La RM, además, tiene la habilidad de diagnosticar lesiones de menor tamaño que la mamografía por lo que se produciría la detección más temprana del tumor (115).

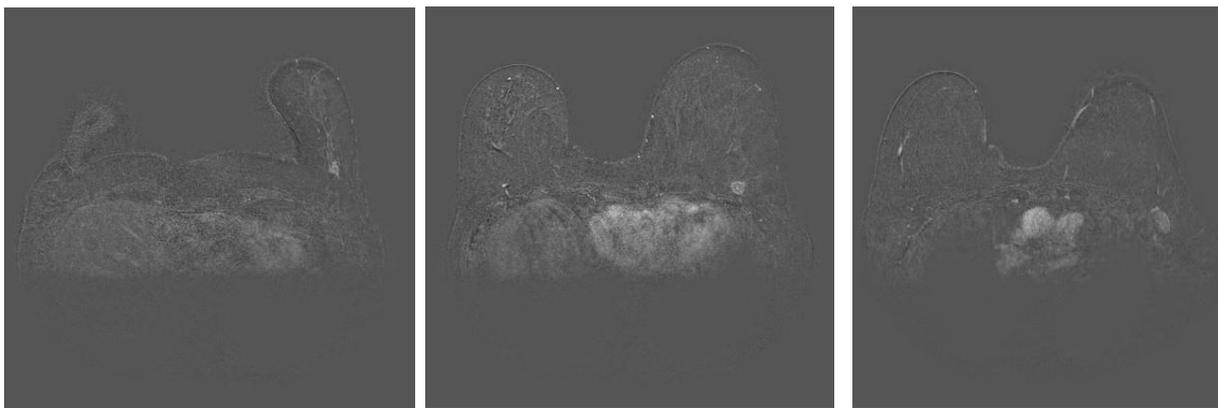
La sensibilidad de la RM en nuestro estudio para el diagnóstico de lesiones adicionales y lesiones multicéntricas fue del 88,8% y 77,2%; respectivamente. Y la especificidad fue del 63,7% y del 52,3%. En la literatura se publican tasas de sensibilidad para la detección de carcinomas invasivos por RM de entre el 71% y el 100% (para la ecografía oscilan entre el 25% y el 58,8%); y con una especificidad entre el 79% y el 98,4% (entre el 91% y el 99,8% para la ecografía) (129).

El valor predictivo positivo de la RM en nuestro estudio fue del 51,3% y el valor predictivo negativo del 92,9%. En la revisión sistemática de Plana y cols. se incluyeron 50 estudios con una muestra de 10 811 pacientes, la prevalencia de lesiones adicionales ipsilaterales diagnosticadas por RM fue del 20% (rango entre 6% y 70%) con un valor predictivo positivo de 67%; y de lesiones contralaterales del 5,5% (rango entre 1,3% y 22%) con un valor predictivo positivo de 37% (91).

El tumor no fue visualizado en la RM preoperatoria en el 3% de las pacientes comparado con los resultados de la mamografía y ecografía de mama. En contraste, el tumor fue visible únicamente por RM en el 3% de las pacientes. En el estudio de Fisher y cols. el 9,6% de las neoplasias eran visibles solamente por RM (130).

Las pacientes que presentan un carcinoma de mama oculto son aproximadamente el 1%. Se diagnostican por presentar metástasis a distancia o adenopatías axilares o supraclaviculares con confirmación histológica de carcinoma de mama, siendo la mamografía y la ecografía negativas. En estos casos la RM es capaz de diagnosticar el tumor primario en dos tercios de las pacientes, permitiendo la realización de cirugía

conservadora de la mama. En caso de que la RM sea negativa, pero exista enfermedad axilar se debería realizar tratamiento quirúrgico de la axila, así como tratamiento sistémico y radioterapia de la mama ipsilateral, siendo una buena opción el seguimiento con RM (78, 119). En la Figura 17, se presenta un caso clínico de una paciente con tumor no visible por mamografía pero si por RM asociado a adenopatías axilares.



Paciente de 65 años con tumoración no visible por mamografía y ecografía. En RM se diagnosticó de un proceso neoplasia multicéntrica en la mama izquierda con adenopatías axilares patológicas. La biopsia fue positiva para CDI grado 2 en ambas lesiones mamarias y la citología de la adenopatía fue positiva para carcinoma.

**Figura 17.** Caso clínico de tumor no visible por mamografía

### **RM y diagnóstico de enfermedad axilar**

En nuestra serie la estadificación ganglionar radiológica fue N0 en el 83,2% de las pacientes, y la estadificación histológica ganglionar fue pN0 el 70% de los casos. Se observaron adenopatías axilares en el 3% de las pacientes como hallazgo adicional de la RM, con posterior confirmación de malignidad por ecografía y PAAF. Esta prueba de imagen puede detectar metástasis ganglionares axilares, aportando información adicional de gran utilidad para decidir qué pacientes son tributarias de tratamiento neoadyuvante. En el estudio de Javid y cols. se evaluó si la RM podía detectar metástasis ganglionares axilares previamente al inicio de quimioterapia neoadyuvante, a la biopsia de ganglio centinela o a la realización de una PAAF en ganglios axilares; además de diagnosticar metástasis ganglionares axilares residuales tras quimioterapia. La sensibilidad de la RM fue del 64,7% y la especificidad del 100%, mientras que tras el tratamiento neoadyuvante fue de 85,7% y 89%, respectivamente (131).

La RM puede identificar pacientes con adenopatías positivas en el diagnóstico inicial que han respondido al tratamiento quimioterápico, pasando a N0 y evitando la realización de la disección axilar. Sin embargo, su precisión no es suficiente para obviar la realización de ecografía axilar y la PAAF.

### **RM y diagnóstico de lesiones adicionales**

Está bien establecido que, tras la aparición de lesiones adicionales en la RM, la utilización de ecografías de revaloración se considera una técnica fácil y factible. El número descrito de pruebas adicionales asociadas o no a biopsia oscilan entre el 8% y el 21% de las pacientes (121, 124, 129, 132). En el análisis retrospectivo de Peter y cols. se evaluaba la utilización de ecografías de revaloración de las lesiones halladas por RM, identificando por ecografía el 75,6%. Algunas de ellas se consideraron benignas, otras precisaron de biopsia guiada por ecografía; y las lesiones no visibles por ecografía fueron estudiadas mediante biopsia guiada por RM (124).

En el grupo de pacientes de nuestro estudio con lesiones adicionales halladas por RM, se les realizó exploraciones complementarias a 90 de ellas (30% de la serie). La confirmación de la presencia de lesiones adicionales neoplásicas se llevó a cabo mediante ecografías de revaloración en un tercio de las pacientes, y mediante ecografías de revaloración con biopsia de lesiones mamarias o adenopatías axilares sospechosas en el resto de las pacientes. La realización de pruebas adicionales resultó útil en el 88,88% de las pacientes dando lugar a un cambio en el tratamiento de las pacientes.

La realización de biopsias guiadas por RM tiene descrita una tasa de diagnóstico de malignidad del 10,7%, con un cambio en el manejo quirúrgico en el 28% de los casos (133). No se han podido realizar biopsias guiadas por RM en nuestra muestra de pacientes ya que la técnica no se encontraba disponible. En el grupo de pacientes con lesiones adicionales no visualizadas por ecografía, que son el 3% de la muestra, la decisión terapéutica se tomó en base a las características de la RM.

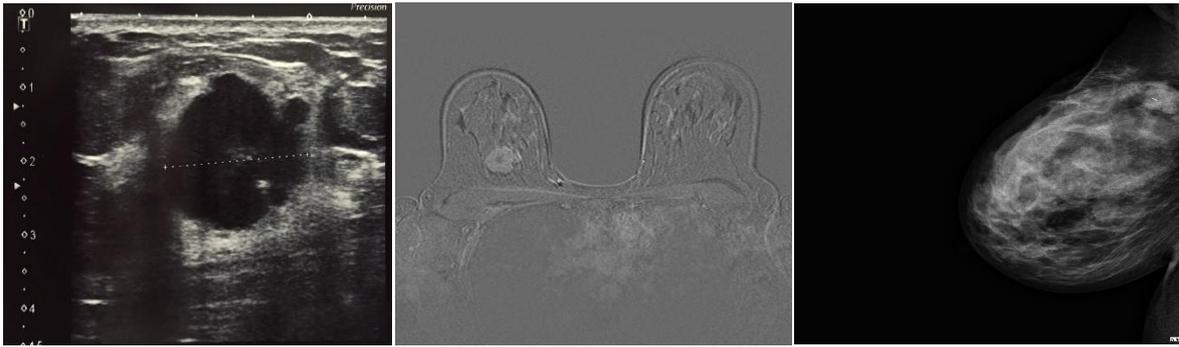
## **RM y modificación del tratamiento**

En el 27% de las pacientes de nuestra serie se produjo un cambio en el tratamiento tras la confirmación histológica de tumor en los hallazgos adicionales de la RM. Los cambios realizados más frecuentemente fueron; hacia tratamiento sistémico primario en el 37,5%, hacia una resección más amplia en el 31,25%, y el cambio de cirugía conservadora por mastectomía en el 17,5% de las pacientes. Las lesiones contralaterales adicionales halladas con RM, fueron catalogadas como benignas o tributarias de seguimiento. En la Figura 18, se muestra un caso clínico en el que la RM aporta información adicional.

El cambio a tratamiento sistémico fue debido al aumento de tamaño del tumor o en menor medida al hallazgo de adenopatías axilares. Estos datos son equiparables a los del estudio de García-Lallana y cols. en el que se administró quimioterapia neoadyuvante al 30,7% de las pacientes del grupo RM y solamente al 9,3% en el grupo no RM (120).

Diferentes autores realizan un cambio en el tratamiento quirúrgico entre el 0,3% y el 33% de las pacientes debido a los hallazgos de la RM, siendo en general las modificaciones del tratamiento hacia una cirugía más extensa en el 97,8%. Lo más frecuente es el cambio de tumorectomía a cuadrantectomía, o a mastectomía hasta en un 15% de las pacientes programadas para cirugía conservadora de la mama, y en menor medida la realización de cirugía bilateral (58, 91, 97, 98, 112, 120, 121, 123, 125, 126, 127, 130, 134).

La tasa de cirugía conservadora en nuestra serie fue del 80% tras el diagnóstico inicial obtenido mediante mamografía y ecografía, y con la confirmación histológica de malignidad de las lesiones adicionales halladas por RM. En varios estudios comparativos encontramos valores contradictorios en la tasa de cirugía conservadora. Por un lado, las pacientes en el grupo de RM tenían programadas un mayor número de cirugías conservadoras de la mama comparado con el grupo control (112, 120). Y, por otro lado, las pacientes en el grupo de RM tenían 1,8 veces más riesgo de ser sometidas a una mastectomía como cirugía inicial; de forma unilateral en el 27,7% comparado con el 19,5% o una mastectomía bilateral en el 4,6% comparado con el 1,6% (132).



Paciente de 42 años. Palpación de nódulo en la mama derecha. Mamografía sin lesiones. Ecografía: nódulo en unión de cuadrantes superiores (UCS) de 24x21mm. Corebiopsia: CDI Grado III/III. RE 90%, RP 80%, Her2/neu +, Ki 67 70%. La RM identifica una lesión en UCS de 30mm. Se decide cambio a tratamiento sistémico primario.

**Figura 18.** Caso clínico en el que la RM aporta información adicional con cambio a tratamiento sistémico primario.

### RM y tamaño tumoral

Mediante las pruebas de imagen preoperatorias y tras la modificación realizada por el resultado de la RM, la estadificación de las neoplasias de nuestra serie fue en su mayoría T1 y T2 (42,1% y 36% respectivamente). Si analizamos la histología de la pieza quirúrgica, los más frecuentes también fueron pT1 y pT2 (51,5% y 29,6% respectivamente). En la Figura 19. se muestra un caso en el que existe concordancia en el tamaño tumoral de las diferentes pruebas de imagen.

El tamaño del tumor en la pieza quirúrgica fue mayor en el grupo de pacientes en los que la RM preoperatoria aportaba información adicional y daba lugar a un cambio de tratamiento con una diferencia estadísticamente significativa. A pesar de que solamente tuvimos en cuenta el cambio de tratamiento con diferencias en el tamaño tumoral mayores o menores a 5mm, al realizar el cálculo estadístico observamos que el aumento de un milímetro en el tamaño tumoral se asociaba con un aumento del riesgo del 2,2% de que la RM diese lugar a un cambio en el tratamiento.

Aunque el tamaño de las neoplasias en aquellas pacientes en las que la RM ha dado lugar a un cambio en el tratamiento es claramente mayor, este cambio no se ha asociado a la edad de las pacientes, a la histología tumoral (incluida la presencia de CDIS), o a la biología molecular de las neoplasias. Estos datos ya se han reportado previamente en la literatura como en el estudio de Carreira Gómez y cols. donde la RM fue la prueba de

imagen cuyas medidas se ajustaban más dentro de la diferencia radiopatológica y que más coincidían con el tamaño anatomopatológico. La coincidencia con el diámetro mayor se encontró en el 77,3% de los tumores. Se encontró una diferencia menor a 5mm en el 63,3% de las pacientes frente al 47,7% y al 42% respectivamente de la mamografía y de la ecografía (95).

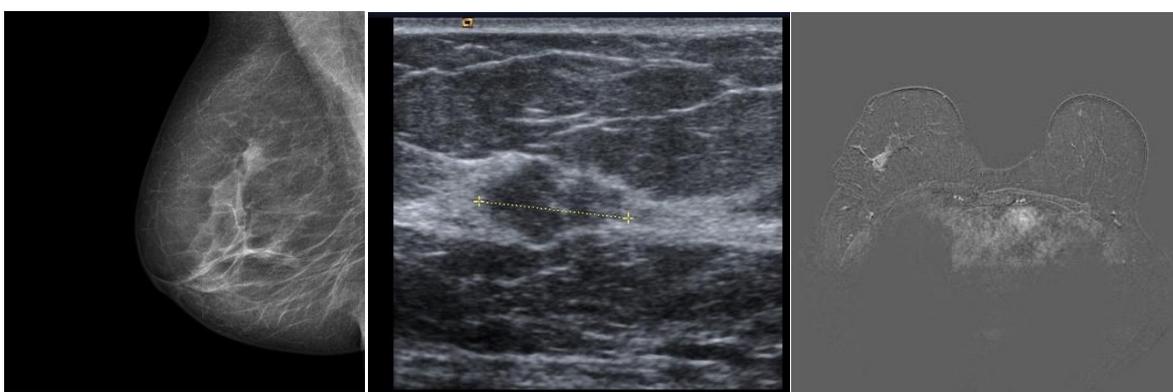
En las pacientes en las que la RM dio lugar a una modificación del tratamiento, se encontró una correcta correlación entre el tamaño de la neoplasia medida por RM y el tamaño en el estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica en el 87,5%. Por tanto, se puede confirmar que el cambio de tratamiento fue justificado.

En las pacientes sin buena correlación anatomo radiológica, las tasas de infravaloración y de sobrevaloración fueron del 3,75% y del 8,75% respectivamente. Cabe resaltar, que en el grupo de pacientes en las que se realizó el cambio de tratamiento conservador de la mama a mastectomía, la modificación tras los hallazgos podría haberse evitado en 2 pacientes. Esto supone que en el 0,67% de la serie global se ha producido un diagnóstico que ha dado lugar a un tratamiento innecesario.

La RM es la técnica más precisa de la que disponemos, pero presenta ciertas imperfecciones en el diagnóstico del cáncer de mama. Está descrita una tasa de sobreestimación del tamaño tumoral entre el 11% y el 70%, y de infraestimación entre el 4% y el 59% sin encontrar diferencias entre subtipos histológicos (119, 135). Asimismo, las tasas de modificación errónea del tratamiento basadas en los hallazgos adicionales de la RM se sitúan entre el 4,4% y el 6% de las pacientes. Si lo desglosamos, encontramos un cambio de tratamiento incorrecto para cirugía más extensa y mastectomía del 4,6% y del 1,7% respectivamente. La indicación incorrecta de cirugía bilateral mostrada es del 0,4% (91, 120, 123).

El porcentaje de pacientes de nuestra serie en las que la RM infravalora o sobrevalora el tamaño tumoral está ligeramente por debajo de lo publicado en la literatura. Esto se puede justificar porque en su mayoría las neoplasias diagnosticadas son carcinomas infiltrantes cuya delimitación por RM es más precisa que los tumores con componente intraductal extenso, y por tratarse de un estudio unicéntrico con radiólogos dedicados exclusivamente a la patología de la mama.

Nuestros resultados son similares a los datos publicados por Heil y cols. en el que se incluyeron 92 pacientes con diagnóstico de carcinoma lobulillar infiltrante, se modificó el tratamiento quirúrgico en el 25% de las pacientes, de los cuales se consideró correcto en 20 pacientes (87%), dando lugar a una tasa de beneficio en el uso de la RM del 22% (20/92 pacientes) y a una tasa de sobretratamiento del 3% (3/92 pacientes). En el análisis por subgrupos presentaban mayor beneficio las pacientes con tumores de mayor tamaño (125).



Paciente de 68 años en mamografía de programa de cribado se observa un proceso neoplásico en cuadrante superoexterno de la mama derecha de 17mm. La ecografía y RM observan los mismos hallazgos. La biopsia es CDI grado 2/3, RE +, RP +, Her2/neu -, Ki67 22%.

Imágenes cedidas por cortesía del Dr. Moral (Hospital de Sant Pau)

**Figura 19.** Caso clínico con concordancia del diagnóstico por mamografía y RM

### **RM y valoración postneoadyuvancia.**

Si analizamos el grupo de pacientes que han recibido tratamiento sistémico neoadyuvante, se halló correlación entre la RM postratamiento y la anatomía patológica de la pieza quirúrgica en el 86,6% de las pacientes. En los casos en los que no se encontró correlación fueron en su mayoría por sobreestadificación del tamaño tumoral por RM.

Si bien, la RM es una buena prueba complementaria para evaluar la respuesta tumoral tras quimioterapia neoadyuvante, presenta algunas limitaciones para predecir la respuesta completa, posiblemente por el efecto antiangiogénico del tratamiento en el

lecho tumoral. Tiene una sensibilidad del 75% al 78%, y una especificidad del 67% al 78,5% para diagnosticar enfermedad residual, dando lugar a una incorrecta indicación del tipo de cirugía entre el 10% y el 20%, siendo la infraestimación del tamaño tumoral el error más frecuente (136, 137).

Los tumores que se benefician de la RM son los que presentan un tamaño inferior a 5 cm, un mayor grado tumoral, y según el subtipo molecular (más precisa para tumores HER2 positivo y triple negativo, y menos precisa en Luminal A y B) (49, 136, 137, 138, 139). En algunos tumores se produce un cambio en el perfil inmunohistoquímico tras el tratamiento sistémico, por lo que sería interesante repetirlo en el tumor residual de pacientes en estadio IV como muestra el estudio de Marcos de Paz y cols. en el que este cambio se produce en un 12,2% de los casos (140).

Queda bien establecido en la literatura que la realización de cirugía conservadora es una opción aceptada en pacientes que alcanzan una respuesta completa o con enfermedad residual mínima, con unos buenos resultados en número de recidivas locorregionales. Se consiguen unos márgenes quirúrgicos libres de enfermedad por la correcta estadificación pre y post tratamiento mediante RM, que ha demostrado presentar una mejor correlación con el tamaño tumoral histológico que el resto de las pruebas de imagen (78, 129, 141, 142).

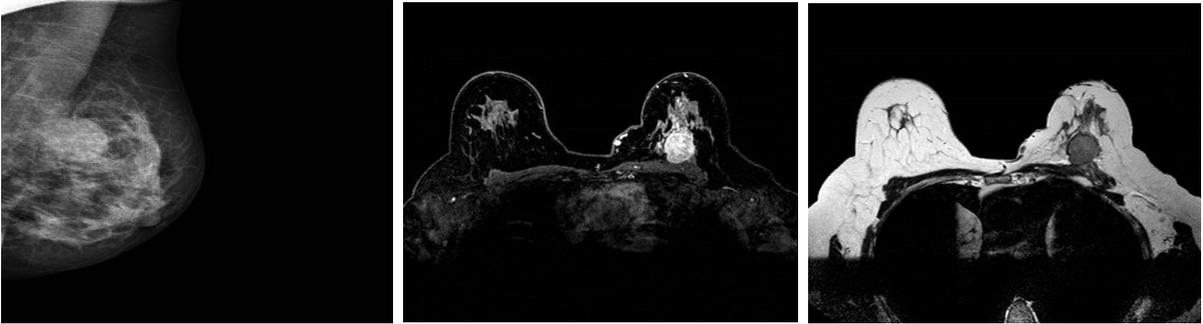
Las pacientes que consiguen una respuesta patológica completa tras el tratamiento sistémico primario tienen un mejor pronóstico (40). Se desconoce si las pacientes con respuesta radiológica completa por RM tienen una supervivencia similar a las pacientes con respuesta patológica completa, y si ésta difiere entre los diferentes subtipos moleculares. En la Figura 20, se muestra un caso clínico con imágenes de la ecografía y la RM antes y después del tratamiento sistémico primario.

En el estudio de Ko y cols. los tumores triple negativo son los que presentan mayor tasa de recidiva, y es el único subtipo molecular con mejores resultados en supervivencia en caso de conseguir una respuesta completa radiológica por RM tras finalizar el tratamiento. Esto refuerza, por tanto, la teoría de que la respuesta completa en tumores con receptores de estrógenos positivos tiene menor valor pronóstico ya que su supervivencia apenas se modifica (138, 143, 144).

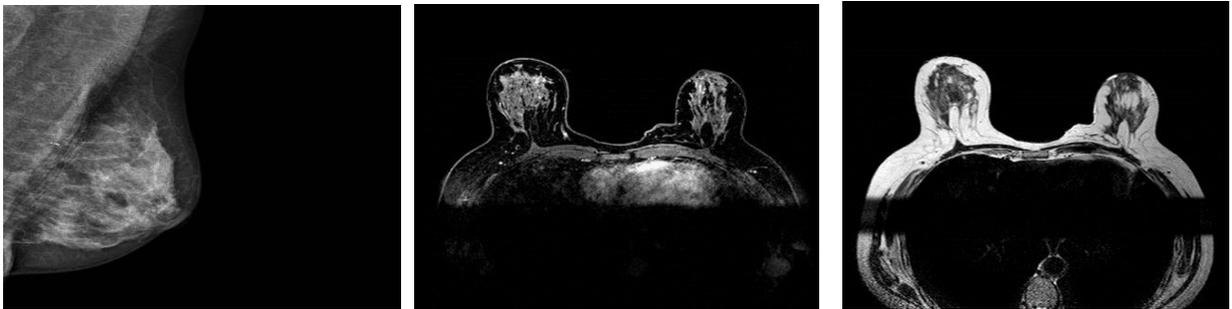
En nuestra serie, las tasas de discordancia entre el tamaño tumoral por RM y por el estudio de anatomía patológica son similares en las pacientes con tratamiento quirúrgico de entrada y en las pacientes que han recibido tratamiento con quimioterapia neoadyuvante.

En cambio, Grimsby y cols. analizaron de forma retrospectiva la concordancia entre RM y tamaño tumoral de carcinomas invasivos de mama, y que factores se correlacionaban con la sobrestimación e infraestimación. En el 53% de las pacientes había concordancia entre la RM y la anatomía patológica (discrepancia de 0,5 cm), en el 33% de los casos la RM sobrestadificaba el tamaño tumoral y lo infraestadificaba en el 15%. Entre los factores asociados a discordancia se encontraba el tratamiento con quimioterapia neoadyuvante y el mayor tamaño tumoral (la concordancia para los tumores menores de 2 cm era del 69%, disminuyendo hasta el 31% para los mayores de 5 cm). En el 65% de los casos en los que se producía sobrestadificación tumoral existían lesiones satélites, componente extenso de carcinoma ductal in situ o áreas de invasión vascular y linfática alrededor del tumor primario. Esto no parecía afectar negativamente a la mayoría de las pacientes, sino que, más bien al contrario, podría mejorar los resultados al diagnosticar lesiones malignas o premalignas en el tejido circundante; por lo que concluyen que la RM puede ser una prueba de imagen útil para planear una intervención efectiva, única y definitiva (145).

### Preneoadyuvancia



### Postneoadyuvancia



Paciente de 62 años con tumor de 38 x 35mm en cuadrante superior interno de mama izquierda con infiltración de músculo pectoral. Biopsia: CDI (grado 3) y CDIS extenso, triple negativo. Tras tratamiento sistémico primario presentó una respuesta radiológica completa, se realizó tumorectomía y biopsia selectiva de ganglio centinela. Anatomía patológica: respuesta patológica completa.

Imágenes cedidas por cortesía del Dr. Moral (Hospital de Sant Pau)

**Figura 20.** Caso clínico, pruebas de imagen tras respuesta completa al tratamiento sistémico primario.

### RM, afectación de márgenes y reintervenciones

La cirugía conservadora de la mama se ha convertido en el “gold standard” del tratamiento quirúrgico seguido de radioterapia de toda la mama. El objetivo es conseguir una resección R0 por lo que se necesitan pruebas de imagen precisas para delinear la extensión de la enfermedad. En este sentido la RM ha mostrado ser más precisa que la mamografía y la ecografía, por lo que debería ser realizada en todas las pacientes con nuevo diagnóstico de cáncer de mama y, debería ser indispensable para la planificación de cirugía conservadora de la mama (permite calcular el volumen de la glándula a extirpar) y evitar las recidivas locales. En general, los artículos publicados en la literatura muestran que el 30% de las pacientes sometidas a cirugía conservadora presentan márgenes quirúrgicos próximos. La RM puede ser utilizada también para evaluar la

extensión de la enfermedad residual postoperatoria y poder planificar correctamente una reintervención (40, 55, 117, 127, 146).

En el análisis de las piezas quirúrgicas de nuestras pacientes, los márgenes de resección estaban libres en el 93,3%. En el grupo en el que la RM dio lugar a un cambio en el tratamiento quirúrgico, solamente en 4 casos los márgenes de la pieza quirúrgica estaban próximos, y ninguna paciente tuvo márgenes afectados. Se reintervinieron todas las pacientes con márgenes quirúrgicos afectados o próximos mediante ampliación de márgenes, y en menor número mediante mastectomía. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de márgenes afectados o próximos, en función de si la información aportada por la RM daba lugar o no a un cambio de tratamiento. Por lo tanto, tampoco se encontraron diferencias con la tasa de reintervenciones entre ambos grupos.

La siguiente tabla muestra una comparativa entre los datos de nuestra serie y los aportados por dos artículos publicados en la literatura. Tabla 31.

Nombre autor	<b>Turnbull (COMICE)<sup>98</sup></b>	<b>Plana y cols<sup>91</sup></b>	<b>Hospital de Sant Pau</b>
Tipo estudio	<b>Randomizado multicéntrico</b>	<b>Revisión sistemática</b>	<b>Retrospectivo</b>
Revista/año pub	<b>Lancet (2010)</b>	<b>Eur Rad (2012)</b>	<b>2011-2017</b>
Muestra (n)	1 623	10 811	297
Lesiones ipsilaterales	-	20%	10,4%
Lesiones contralaterales	-	5,5%	3,7%
Cirugía más amplia	11%	12,8%	8,41%
Cambio a mastectomía	8%	8,3	4,71%
Mastectomía innecesaria	1%	1,7%	0,67%
Reintervenciones	19%	-	6,7%

**Tabla 31.** Comparativa datos entre dos estudios de referencia y nuestra serie.

Cuando existe afectación del margen de resección aumenta significativamente el riesgo de recidiva local, y por tanto está indicada la cirugía de ampliación de márgenes. Su indicación en pacientes con bordes cercanos es más controvertida. En la práctica, la mayoría de los cirujanos indican la reoperación en pacientes con márgenes positivos o cercanos para conseguir un control radical local de la enfermedad antes del tratamiento radioterápico. Sin embargo, más de la mitad de las piezas histológicas están libres de tumor residual; sometiendo a estas pacientes a una reintervención con un leve beneficio terapéutico, con un mayor defecto estético, con un aumento de morbilidad y de costes sanitarios.

Factores como la edad, el tamaño tumoral, la presencia de adenopatías, el número de márgenes afectados y la presencia de componente intraductal extenso se han relacionado con un mayor riesgo de tumor residual, sería por tanto importante identificar estos factores para evitar reoperaciones innecesarias.

En el estudio de Zavagno y cols. se analizaron 382 pacientes con una media de edad de 58 años que precisaron de una reintervención tras cirugía conservadora de la mama, 253 presentaron márgenes positivos (menor a 3mm) y 129 pacientes márgenes cercanos (distancia a 3mm). Se realizó cirugía de ampliación de márgenes en 257 pacientes y mastectomía en 125, encontrando tumor residual en el 45,8% de las pacientes, con una diferencia estadísticamente significativa en el grupo de márgenes positivos (51,8% vs 34,1% respectivamente) (55).

De nuevo en la literatura se describen datos controvertidos en cuanto a las tasas de reintervención entre grupos de pacientes a los que se les realiza o no una RM de estadificación. En varios artículos se aportan mayores tasas de márgenes quirúrgicos positivos (21,6% grupo RM vs 13,8% grupo no RM), de reintervenciones (7,2% grupo con RM vs 3,2% grupo no RM) y de conversión a mastectomía (9,8% grupo RM vs 5,9% grupo no RM) pero sin diferencias estadísticamente significativas (120, 132). Asimismo, el estudio MONET, que solamente incluía pacientes con lesiones de mama no palpables, mostró que la necesidad de tratamiento quirúrgico adicional tras la cirugía conservadora inicial fue mayor en el grupo de RM (45% vs 28%) pero sin diferencias en las tasas de conversión a mastectomías entre ambos (99).

Por otra parte, múltiples artículos muestran que la tasa de márgenes positivos y de reoperaciones en el grupo de RM es menor. En el estudio de Pengel y cols. se incluyeron

pacientes con diagnóstico de carcinoma invasivo y tributarias de cirugía conservadora de la mama, 173 pacientes en el grupo de RM y 176 pacientes en el grupo de no RM. Se hallaron tasas de márgenes de resección positivos en el 13,8% del grupo RM vs 19,4% del grupo no RM, pero sin diferencias estadísticamente significativas. Entre los carcinomas infiltrantes se observó un menor riesgo de resección incompleta para el CDI, en pacientes con RM preoperatoria (113, 134).

En el estudio de Fancellu y cols. se incluyeron 237 pacientes, realizándose una RM preoperatoria al 46%. Los márgenes quirúrgicos fueron positivos en el 4,1% del grupo de RM vs 8,6% del grupo no RM (126). Por último, en el estudio POMB la tasa global de reoperaciones entre el grupo RM y no RM fue del 5% vs 15% respectivamente ( $p < 0,001$ ); y en el grupo de pacientes tras cirugía conservadora fue del 5% vs 22% respectivamente, lo que sugiere una importante mejoría en el grupo al que se le realizó la RM (112).

En la siguiente tabla se resumen los datos publicados en cuanto a la afectación de márgenes y la tasa de reintervenciones en los artículos citados anteriormente, tabla 32.

<b>Estudio</b>	<b>Grupo RM</b>	<b>Grupo no RM</b>	<b>p</b>
<b>AFECCION DE MÁRGENES</b>			
Pengel y cols. <sup>134</sup> (2009, Países Bajos)	13,8%	19,4%	no significativa
Bleicher y cols. <sup>132</sup> (2009, Estados Unidos)	21,6%	13,8%	no significativa
Fancellu y cols. <sup>126</sup> (2014, Italia)	4,1%	8,6%	no significativa
<b>TASA DE REINTERVENCIONES</b>			
POMB <sup>112</sup> (2014, Suecia)			
Global	5%	15%	$p < 0,001$
Tras CCM	5%	22%	$p < 0,0001$
Garcia-Lallana y cols. <sup>120</sup> (2012, Spain)	7,2%	3,2%	no significativa
MONET <sup>99</sup> (2011, Países Bajos)	45%	28%	no significativa

**Tabla 32.** Comparativa en afectación de márgenes y en reintervenciones en la literatura.

CCM: cirugía conservadora de la mama;

La RM preoperatoria da lugar a una reducción en las tasas de reintervenciones tras la cirugía conservadora de la mama y al ajuste del tratamiento en un porcentaje importante de pacientes. Sin embargo, no se ha podido establecer si será beneficioso en términos de supervivencia (126). Si nos basamos en los subtipos histológicos, en la literatura encontramos tasas de reoperaciones en general del 20,6%, siendo más frecuentes en el CLI en un 28,3%. La RM preoperatoria se asocia a una menor tasa de reoperaciones en pacientes con CLI, pero no muestra diferencias significativas con el resto de los tipos histológicos (147).

### **RM y Multifocalidad/multicentricidad**

El 7,4% de las pacientes de nuestra serie presentaron tumores multicéntricos. En este grupo de pacientes la modificación de tratamiento derivado del resultado de la RM preoperatoria presentó diferencias estadísticamente significativas. Podemos enfatizar que en el análisis multivariante los tumores multicéntricos casi triplican el riesgo de que la información de la RM preoperatoria de lugar a un cambio en el tratamiento. En la literatura, la tasa de diagnóstico de lesiones multicéntricas se sitúa entre el 1,7% y el 18% (118, 123). En el metaanálisis de Houssami y cols. se evaluaba la detección de neoplasias multifocales y multicéntricas por RM, se incluyeron 19 estudios y 2610 pacientes; la tasa de lesiones multifocales y multicéntricas estaba entre el 6% y el 34% (media de 16%). La RM presentó mayor precisión diagnóstica que el resto de las pruebas complementarias (58).

Existe controversia en cuanto al tratamiento con radioterapia de las lesiones adicionales de la mama no reseca. Se ha evaluado la utilización de la RM preoperatoria para identificar enfermedad multicéntrica y multifocal en pacientes tributarias a radioterapia de la mama. El 10% de las lesiones adicionales quedaban fuera del campo de irradiación y del área quirúrgica planeada. Estas lesiones no reseca ni irradiadas podrían aumentar las tasas de recidiva ipsilaterales sobre todo en pacientes con irradiación parcial acelerada de la mama, siendo la RM una herramienta útil para su detección.

Debido a que no se administra radioterapia en la mama contralateral, el diagnóstico de estas lesiones puede ser más relevante que la detección de focos adicionales ipsilaterales. Aunque en la mayoría de los casos el pronóstico depende del tamaño y, del grado del tumor más grande, la detección precoz de segundas neoplasias se asocia con un leve aumento de la supervivencia, especialmente en mujeres menores de 50 años (78, 148).

### **RM, histología tumoral y biología molecular**

En nuestra serie el tipo histológico más frecuente fue el carcinoma ductal infiltrante (CDI) en el 75,8% de las pacientes, seguido del carcinoma lobulillar infiltrante (CLI) en el 11 % y del carcinoma ductal in situ (CDIS) en el 7,4%, el resto de los casos incluyen asociaciones entre varios tipos tumorales infiltrantes e in situ. No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes subtipos histológicos y los grupos de pacientes a las que el resultado de la RM produce una modificación o no del tratamiento.

En la literatura sí que se exponen diferencias entre los diferentes tipos histológicos y los hallazgos de la RM preoperatoria. En el estudio de Bitencourt y cols. se incluyeron 160 pacientes, mostraron que el CDI presentaba menor correlación entre el tamaño tumoral medido por RM y por anatomía patológica comparado con otros tipos histológicos (149).

En el estudio retrospectivo de Fortune-Greeley y cols. se incluyeron 20 332 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama, el 70% presentaban CDI, el 9,5% CLI y el 11,8% carcinomas infiltrantes mixtos. Se realizó una RM preoperatoria solamente al 12,2% de la serie, el 43,5% de las RM se realizó en pacientes con tumores lobulillares (neoplasias de mayor tamaño). La mastectomía como cirugía inicial fue más frecuente en pacientes que habían recibido una RM preoperatoria, pero sin diferencias entre los diferentes subtipos histológicos. Las pacientes con CLI a las que se les realizó una RM preoperatoria presentaron menores tasas de reoperaciones, e iguales de mastectomía final que las pacientes sin RM. En cambio, las pacientes con CDI y tumores mixtos que habían recibido una RM preoperatoria no tenían mayores tasas de reoperaciones pero si de mastectomía final. Por tanto, concluyen que la realización de RM se focalice en pacientes con CLI para mejorar la planificación quirúrgica en comparación con el resto de los subtipos histológicos (147).

Los CLI suelen ser con más frecuencia multifocales y multicéntricos, así como presentar un patrón de crecimiento difuso, dando lugar a una infraestimación de la extensión de la enfermedad durante el estudio con pruebas de imagen convencionales, comparado con la RM. Debido a la mayor precisión diagnóstica de la RM, daría lugar a una menor tasa de reoperaciones sin aumentar las mastectomías, a un menor número de recidivas locales y posiblemente a un aumento de la supervivencia global (125). Además, en el estudio de de Glas y cols. afirmaban que el riesgo de padecer un cáncer de mama contralateral a los 6 meses del diagnóstico inicial es bajo en los tumores ductales, incrementándose ligeramente en los carcinomas lobulillares, por lo que puede ser

beneficioso el diagnóstico de lesiones contralaterales sincrónicas en pacientes con CLI (150).

Se ha demostrado que la RM tiene mayor sensibilidad para detectar CDIS que la mamografía (54% vs 3%) sobre todo en tumores de riesgo intermedio y alto (25, 151), pero con menor especificidad para diagnosticar CDIS que carcinoma infiltrante (rango entre 58% y 89%) por lo que su efectividad puede estar infraestimada (25, 49, 151).

El CDIS se diferencia en múltiples aspectos del carcinoma infiltrante como, por ejemplo, en su comportamiento biológico, en su imagen mamográfica, en su manejo quirúrgico, en los tratamientos adyuvantes y en los patrones de la RM, en la que algunos estudios han demostrado potenciales ventajas, ya que puede diagnosticar con mayor precisión tumores multicéntricos y ofrecer a las pacientes tratamientos más ajustados. El diagnóstico mamográfico de CDIS depende en gran parte de la presencia de calcificaciones, que se encuentran en aproximadamente el 90% de las lesiones, pudiendo encontrar áreas sin ninguna calcificación o zonas en las que solamente una parte las contiene, haciendo difícil el diagnóstico y la extensión por mamografía (117).

El grado histológico G2 fue el más frecuente de las pacientes de nuestro estudio (64%), encontrando diferencias estadísticamente significativas entre un mayor grado de diferenciación histológica y el cambio de tratamiento derivado del resultado de la RM. El estudio de Huang y cols. describía que los tumores de mayor tamaño, con formas lobuladas e irregulares y con realce heterogéneo o en anillo descritos por RM, se asociaban a mayor grado histopatológico de la WHO (152).

Nuestra distribución en cuanto a los receptores hormonales del tumor y a su biología molecular coincide con los datos publicados en otras series de la literatura. Encontramos receptores de estrógenos positivos en 84,8%, receptores de progesterona en 73,1% y HER2 positivo en el 20,5% de las pacientes; el valor de Ki67 fue inferior al 15% en un 56,2% de la muestra. El perfil molecular fue en su mayoría Luminal A en el 67% de los casos.

No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los hallazgos de la RM de estadificación con pT, con pN, con la expresión de receptores hormonales y HER2/neu y, por lo tanto, con los diferentes subtipos moleculares.

En cambio, sí que mostraba diferencias estadísticamente significativas una mayor expresión de Ki67. Los valores superiores al 15% aumentaban un 1,8% el riesgo de que la RM diese lugar a un cambio en el tratamiento tras el hallazgo de lesiones adicionales. Esta última afirmación puede relacionarse con lo publicado en la literatura, donde encontramos que los tumores detectados solamente por RM tienden a presentar un alto grado nuclear con valores elevados de Ki-67, lo cual indica un rápido crecimiento y una mayor agresividad del tumor (40).

En el estudio retrospectivo de Bitencourt y cols. la correlación entre el tamaño tumoral medido por RM y la histología fue mejor para el subtipo Luminal A y triple negativo (149). Mientras que en los estudios de Grimm y cols. y de Ha y cols. los tumores Luminal B y HER2 presentaban mayores tasas de multicentricidad, multifocalidad, afectación ganglionar, de piel y de complejo areola-pezones independientemente del tipo histológico. La utilización de la RM preoperatoria puede diagnosticar lesiones adicionales que darán lugar a un cambio en el tratamiento de forma más específica en estos subtipos moleculares lo que permitiría un tratamiento más ajustado de coste-efectividad y eficacia clínica (153, 154).

Los tumores triple negativo suelen presentarse más frecuentemente en pacientes menores de 50 años, por lo que su detección por mamografía es más difícil debido a la densidad del tejido mamario. Son tumores más agresivos que otros subtipos moleculares, con un alto grado tumoral, alto índice mitótico, y presenta regiones necróticas centrales. Además, producen más frecuentemente metástasis viscerales, como pulmonares y cerebrales, dando lugar por todas estas características a un peor pronóstico. La RM es actualmente la técnica de imagen que permite un diagnóstico más preciso de los tumores triple negativo, suelen ser tumores grandes y únicos tipo masa y con bordes homogéneos, con patrón de dinámica característica tras la administración de contraste. Por lo tanto, la utilización de la RM puede ser especialmente útil en pacientes del alto riesgo o con carcinomas de mama ocultos en los que la incidencia de triple negativo es más alta (139).

El verdadero reto es poder identificar que pacientes se beneficiarían de la realización de una RM preoperatoria ya que afectará realmente la planificación del tratamiento y por tanto a los resultados de este. En pacientes con neoplasias multifocales y multicéntricas el tratamiento inicial debe ser más agresivo, así como en como en tumores triple negativo

o con sobreexpresión de HER2 en los que la RM puede delimitar mejor la extensión de la enfermedad. Aunque las lesiones adicionales diagnosticadas por RM pueden no tener relevancia clínica por la posibilidad de ser tratadas con radioterapia, en el caso de estos subtipos moleculares puede no ser suficiente para el control de la enfermedad locoregional. Además, la realización rutinaria de una RM de mama en pacientes con tumores Luminal A que son los más prevalentes, pero en los que menos lesiones adicionales se hallan, nos puede aportar menos beneficios (154).

### **RM y supervivencia**

Los datos publicados en la literatura no muestran un aumento en la supervivencia global con la utilización de la RM, posiblemente por la asociación de la radioterapia a la cirugía conservadora de la mama. En el estudio de Solin y cols. se incluyeron 756 pacientes tributarias a cirugía conservadora, de las cuales a 215 se les realizaba una RM preoperatoria sin observar diferencias en la supervivencia global, en la supervivencia específica por cáncer de mama, en la supervivencia libre de metástasis a distancia, en recidiva local o en carcinoma contralateral; concluyendo que la radioterapia postoperatoria puede controlar pequeños focos tumorales no diagnosticados preoperatoriamente (89).

En el estudio prospectivo multicéntrico IBMC 6883 (The International Breast MRI Consortium, protocolo 6883) se demostró que la RM detectaba 2,4 veces más lesiones incidentales que la mamografía, pero no se producía una mejoría en la supervivencia. El 10% de las pacientes presentaban lesiones incidentales diagnosticadas solamente por RM (situadas a 2 cm de la lesión principal) de las cuales la mitad eran mayores de 1cm. En estas pacientes el tratamiento con radioterapia no sería suficiente para controlar la enfermedad local, por lo que utilizando la RM preoperatoria podríamos reducir la tasa de recidivas en un 5% (116). En la misma línea se encuentra el estudio de Fisher y cols. donde se incluyeron 121 pacientes en el grupo de RM y 225 pacientes en el grupo no RM, y mostró diferencias estadísticamente significativas en la estadificación local con RM para reducir la tasa de recurrencias ipsilaterales de 6,5% a 1,2% (128).

### **RM y retraso en el tratamiento. Nuevas modalidades de RM**

Se ha descrito un retraso en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama en pacientes con RM preoperatoria, debido a las exploraciones sucesivas realizadas en caso

de hallar lesiones no presentes en pruebas de imagen convencionales. La realización de pruebas de imagen o biopsias adicionales, y el acceso variable a un centro hospitalario con una Unidad de Patología Mamaria son factores importantes que contribuyen a la percepción de las pacientes de un retraso en el tiempo de espera para el inicio del tratamiento. Es necesaria la existencia de un protocolo terapéutico y el acceso rápido a un centro con un equipo multidisciplinar de cáncer de mama. En nuestro centro se realiza de forma sistemática una RM preoperatoria y en el 80% de las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama se inicia el tratamiento antes de 30 días desde la realización de la primera prueba diagnóstica.

En el estudio de Bleicher y cols. el tiempo medio de tratamiento (desde los primeros síntomas o la realización de la primera prueba de imagen hasta la valoración en comité multidisciplinar) para las pacientes a las que se realizó RM fue de 129,9 días y de 107,5 días para el grupo sin RM. El tiempo hasta recibir el tratamiento quirúrgico fue de 56,9 días en grupo de RM y 38,1 días en el grupo de no RM siendo la diferencia estadísticamente significativa (132).

En el futuro, para que todas las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama puedan ser estudiadas con RM preoperatoria, una opción sería la realización de protocolos de RM abreviada que reducen el tiempo de adquisición de imágenes y de lectura ya que se obtienen solamente una serie de imágenes dinámicas pre y postcontraste en aproximadamente 3 minutos (40). El objetivo a largo plazo es aumentar el acceso de las pacientes a la RM, reduciendo los costes asociados a dicha exploración tanto en programas de detección precoz como en estadificación preoperatoria.

Hay evidencia que sugiere que, debido a los avances tecnológicos, en el futuro se producirá una diversificación de la RM de mama. Esto aumentará la posibilidad de combinar sistemas de RM optimizados para obtener imágenes de alta calidad de áreas específicas de la mama y en estudios de cribado en poblaciones de alto riesgo. Además, habrá mejoras en la RM multiparamétrica y en la RM de mama híbrida con sistemas de alta resolución; que se utilizarán para clasificar la enfermedad en pacientes con sospecha o ya diagnosticadas de cáncer de mama.

Con el objetivo de aumentar la especificidad de la prueba tendríamos otras modalidades como la RM por difusión, que mide el movimiento aleatorio de protones de agua el cual está afectado por la viscosidad del tejido, la permeabilidad de la membrana, el flujo

sanguíneo y la celularidad del tejido. Para medir el movimiento se utilizan los valores del coeficiente de difusión aparente (ADC). La sensibilidad de la prueba está entre el 80% y el 96% y la especificidad entre el 46% y el 91%. Otra técnica sería la RM espectroscopia que proporciona información molecular de forma no invasiva, mostrando que la colina no está presente en el tejido mamario normal, tiene una sensibilidad de 70-100% y una especificidad de 67-100% (Tabla 33).

Teama y cols. observaron que la RM con contraste y la espectroscopia tenían la misma sensibilidad (92,3%) mientras que la RM por difusión tenía unos valores inferiores de 53,8% pero con una especificidad de 90,5% en comparación con 81% y 76,2% para las otras dos modalidades. La precisión de la RM con contraste fue de 85,3%, de RM espectroscopia de 82,4% y de RM por difusión de 76,5%. La realización de RM por difusión tras RM convencional mejora la discriminación entre lesiones benignas y malignas, aumentando la precisión y por tanto puede disminuir la necesidad de realizar pruebas invasivas. Igualmente ocurre añadiendo la espectroscopia con la que aumentamos la especificidad de la RM con contraste (155).

<b>MODALIDAD RM</b>	<b>SENSIBILIDAD</b>	<b>ESPECIFICIDAD</b>
RM con contraste	71% - 100%	79% - 98,4%
RM por difusión	80% - 96%	46% - 91%
RM espectroscopia	70% - 100%	67% - 100%

**Tabla 33.** Comparativa entre RM convencional y otras modalidades

La utilización de grandes formatos o volúmenes de datos (Big Data) nos podrá ayudar a mejorar de forma global el tratamiento del cáncer de mama. La técnica está basada en la correlación con las pruebas de imagen preoperatorias incluida la RM, la preservación de la anatomía de la mama en tres dimensiones y el examen de las secciones completas realizadas a la pieza quirúrgica. La correlación rutinaria de los resultados podría promover el refinamiento progresivo de la técnica por parte de cirujanos, radiólogos y patólogos; además se puede usar como archivo para estudiar la heterogeneidad intratumoral, la multifocalidad y la progresión maligna de atipia epitelial (156).

### **Limitaciones del estudio y líneas futuras**

Las limitaciones más importantes de nuestro trabajo son, que se ha realizado en una sola institución, es un estudio retrospectivo con recogida de datos prospectiva de una muestra correlativa de 297 pacientes y no existe un grupo control con el potencial sesgo de selección. No se han recogido datos de las pacientes a las que se les han realizado una prueba de expresión genética. No disponemos de la realización de biopsias guiadas por RM en lesiones no visualizadas por ecografía de mama. No hemos hallado lesiones de la mama contralateral con diagnóstico de malignidad que hayan modificado el tratamiento inicial.

Como futuras líneas de investigación basadas en este estudio se podría valorar o examinar, por un lado, en que grupos de pacientes la utilización de la RM produce más beneficios, incluyendo el estudio genético. Por otro lado, valorar si la correlación entre el hallazgo de lesiones adicionales por RM y el cambio de tratamiento derivado de las mismas daría lugar a una disminución de la tasa de recidivas, y a un aumento de la supervivencia libre de enfermedad y de la supervivencia global.



## CONCLUSIONES



1. La RM preoperatoria permite diagnosticar lesiones adicionales en la mitad de las pacientes.
2. Las lesiones diagnosticadas por RM deben ser evaluadas mediante ecografía y biopsia para evitar falsos positivos y cirugías innecesarias.
3. Los hallazgos de la RM dan lugar a la modificación del tratamiento en el 27% de las pacientes.
4. A pesar de que la RM diagnostica lesiones de mayor tamaño, que dan lugar al cambio a quimioterapia neoadyuvante o a una cirugía más amplia; es posible realizar cirugía conservadora de la mama en el 80% de las pacientes.
5. Existe una buena concordancia entre el tamaño tumoral preoperatorio medido por RM y el tamaño del tumor de la pieza quirúrgica. La tasa de infradiagnóstico fue del 3,75% y de sobrediagnóstico del 8,75%.
6. Las pacientes con tumores multicéntricos tienen un riesgo tres veces mayor de que el resultado de la RM modifique el tratamiento planificado inicialmente.
7. Las pacientes en las que la RM halla lesiones adicionales y han sido tratadas con cirugía conservadora de la mama, presentan tasas de márgenes positivos y de reintervenciones similares al resto de las pacientes del estudio.
8. Las pacientes con neoplasias de mayor tamaño y con mayor grado tumoral se benefician más de la realización de una RM preoperatoria.
9. Los tumores que expresan un Ki67 elevado se asocian a mayor probabilidad de que los hallazgos de la RM modifiquen el tratamiento.
10. No existe relación entre los hallazgos de la RM con la edad de las pacientes, el subtipo histológico o la expresión de receptores hormonales y HER2/neu.



## BIBLIOGRAFÍA



1. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. <http://globocan.iarc.fr>.
2. REDECAN. Red Española de Registros de Cáncer. <http://redecana.org>.
3. Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quirós JR, Rojas D, Alemán A, Torrella A, Chico M, Vicente M, Díaz JM, Larrañaga N, Marcos-Gragera R, Sánchez MJ, Perucha J, Franch P, Navarro C, Ardanaz E, Bigorra J, Rodrigo P, Bonet RP; REDECAN Working Group. Cancer incidence in Spain, 2015. *Clin Transl Oncol*. 2017 Jul;19(7):799-825.
4. Narod SA, Iqbal J, Miller AB. Why have breast cancer mortality rates declined? *Journal of Cancer Policy*. 2015; Volume 5, pages 8-17.
5. Spear S. (Ed). (2011). *Surgery of the Breast Principles and Art* (Tercera Edición). Filadelfia, Estados Unidos. Lippincott Williams & Wilkins.
6. Lacey JV Jr, Kreimer AR, Buys SS, et al. Breast cancer epidemiology according to recognized breast cancer risk factors in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial Cohort. *BMC Cancer* 2009; 9:84.
7. Li C, Beaber E, Mei-Tzu C, et al. Reproductive factors and risk of estrogen receptor positive, triple-negative, and HER2-neu overexpressing breast cancer among women 20–44 years of age. *Breast Cancer Res Treat*. 2013; 137:579–587.
8. Zhou Y, Chen J, Li Q, Huang W, Lan H, Jiang H. Association between breastfeeding and breast cancer risk: evidence from a meta-analysis. *Breastfeed Med*. 2015 Apr; 10(3):175-82.
9. Kiechle M, Engel C. Impact of BRCA mutation status on the clinical phenotype and survival of hereditary breast cancer. *Cancer Res*. 2009; 26 (suppl): 22037.
10. Maxwell K, Domchek SM. Familial breast cancer risk. *Curr Breast Cancer Rep*. 2013;5: 170–182.
11. Hartmann LC, Ghosh K. Benign breast disease: emerging findings in a diverse population. *Breast J* 2007; 13:113–114.
12. King T, Pilewskie M, Muhsen S, et al. Lobular carcinoma in situ: a 29-year longitudinal experience evaluating clinicopathologic features and breast cancer risk. *J Clin Oncol*. 2015; 33: 3945–3952.
13. Maskarinec G, Pagano I, Little M, et al. Mammographic density as a predictor of breast cancer survival: the Multiethnic Cohort. *Breast Cancer Res*. 2013;15: R7.
14. Rojas K, Stuckey A. Breast Cancer Epidemiology and Risk Factors. *Clin Obstet Gynecol*. 2016 Dec; 59(4):651-672.
15. Farvid M, Cho E, Chen W, et al. Dietary protein sources in early adulthood and breast cancer incidence: a prospective cohort study. *BMJ*. 2014; 348:3437.

16. Biglia N, Peano E, Sgandurra P, et al. Body mass index (BMI) and breast cancer: impact on tumor histopathologic features, cancer subtypes and recurrence rate in postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol*. 2013; 29:263–267.
17. Dumitrescu RG, Shields PG. The etiology of alcohol-induced breast cancer. *Alcohol* 2005; 35:213–225.
18. US Department of Health and Human Services. The health consequences of smoking: 50 years of progress—a report of the surgeon general [Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion Web site]. 2014. <http://www.surgeongeneral.gov/library/reports/50-years-of-progress/full-report.pdf>.
19. Ozanne EM, Drohan B, Bosinoff P, Semine A, Jellinek M, Cronin C, Millham F, Dowd D, Rourke T, Block C, Hughes KS. Which risk model to use? Clinical implications of the ACS MRI screening guidelines. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013 Jan; 22(1):146-9.
20. Becker S. A historic and scientific review of breast cancer: The next global healthcare challenge. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2015; 131 (1): S36-S39.
21. Broeders M, Moss S, Nystrom L, et al. on behalf of the Euroscreen Working Group. The impact of mammographic screening on breast cancer mortality in Europe: a review of observational studies. *J Med Screen* 2012;19 (suppl 1):14–25.
22. Seely JM, Alhassan T. Screening for breast cancer in 2018-what should we be doing today? *Curr Oncol*. 2018 Jun; 25(Suppl 1): S115-S124.
23. Legorreta AP, Brooks RJ, Leibowitz AN, Solin LJ. Cost of breast cancer treatment. A 4-year longitudinal study. *Arch Intern Med* 1996; 156:2197–201.
24. Puliti D, Duffy SW, Miccinesi G, et al. on behalf of the euroscreen working group. Overdiagnosis in mammographic screening for breast cancer in Europe: a literature review. *J Med Screen* 2012; 19 (suppl 1):42–56.
25. Menell JH, Morris EA, Dershaw DD, Abramson AF, Brogi E, Liberman L. Determination of the presence and extent of pure ductal carcinoma in situ by mammography and magnetic resonance imaging. *Breast J*. 2005; 11(6):382–90.
26. Bick U, Engelken F, Diederichs G, Dzyuballa R, Ortmann M, Fallenberg EM. MRI of the breast as part of the assessment in population-based mammography screening. *Rofo* 2013; 185(9):849-56.
27. Alonso Roca S, Jiménez Arranz S, Delgado Laguna AB, Quintana Checa V, Grifol Clar E. Breast cancer screening in high risk populations. *Radiología*. 2012; 54(6):490-502.

28. NCCN Breast Cancer Guidelines version 2.2018. Disponible en: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast-screening.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast-screening.pdf).
29. Kuhl CK, Schradin S, Bieling HB, Wardelmann E, Leutner CC, Koenig R, et al. MRI for diagnosis of pure ductal carcinoma in situ: a prospective observational study. *Lancet*. 2007; 370:485-92.
30. Riedl C, Luft N, Bernhart C, Weber M, Bernathova M, Tea MK, Rudas M, Singer CF, and Helbich TH. Triple-Modality Screening Trial for Familial Breast Cancer Underlines the Importance of Magnetic Resonance Imaging and Questions the Role of Mammography and Ultrasound Regardless of Patient Mutation Status, Age, and Breast Density. *JCO* Apr 1, 2015:1128-1135.
31. Sung JS, Stamler S, Brooks J, Kaplan J, Huang T, Dershaw DD, Lee CH, Morris EA, Comstock CE. Breast Cancers Detected at Screening MR Imaging and Mammography in Patients at High Risk: Method of Detection Reflects Tumor Histopathologic Results. *Radiology*. 2016 Apr 20:151419.
32. Thomassin-Naggara I, Tardivon A, Chopier J. Standardized diagnosis and reporting of breast cancer. *Diagn Interv Imaging*. 2014 Jul-Aug; 95(7-8):759-66.
33. ACR BI-RADS Atlas — Reporting System. 5<sup>th</sup> Edition. 2013. Disponible en: <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/Bi-Rads>.
34. Beran L, Liang W, Nims T, Paquelet J, Sickle-Santanello B: Correlation of targeted ultrasound with magnetic resonance imaging abnormalities of the breast. *Am. J. Surg*. 2005; 190(4):592–4.
35. Vega Bolívar A. Diagnostic intervention in breast disease. *Radiologia*. 2011; 53:531-43
36. AJCC 8th Edition Breast Cancer Staging System. 2017. <https://cancerstaging.org/references-tools/deskreferences/Pages/Breast-Cancer-Staging.aspx>.
37. Elston EW, Ellis IO. Method for grading breast cancer. *Journal of clinical pathology*. 1993; 46 (2):189-190.
38. Alili C, Pages E, Curros Doyon F, Perrochia H, Millet I, Taourel P. Correlation between MR imaging - prognosis factors and molecular classification of breast cancers. *Diagn Interv Imaging*. 2014 Feb; 95(2):235-42.
39. Boisserie-Lacroix M, Bullier B, Hurtevent-Labrot G, Ferron S, Lippa N, Mac Groganb G. Correlation between imaging and prognostic factors: Molecular classification of breast cancers. *Diagn Interv Imaging*. 2014 Feb; 95 (2):227–233.
40. Kuhl CK. The Changing World of Breast Cancer: A Radiologist's Perspective. *Invest Radiol*. 2015; 50(9): 615-28.

41. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ, Weaver DL, Winchester DJ, Hortobagyi GN. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017 Jul 8; 67(4):290-303.
42. Giuliano AE, Edge SB, Hortobagyi GN. Eighth Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Breast Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2018 Jul; 25(7):1783-1785.
43. Bagaria SP, Ray PS, Sim MS, et al. Personalizing breast cancer staging by the inclusion of ER, PR and HER2. *JAMA Surg.* 2014; 149:125-129.
44. Sparano JA, Gray RJ, Makower FD, et al. Prospective validation of a 21 gene expression assay in breast cancer. *N England J Med.* 2015; 373: 2005-2014.
45. Murawa P, Murawa D, Adamczyk B, Połom K. Breast cancer: Actual methods of treatment and future trends. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2014; Jan 23; 19(3):165-72.
46. Domínguez Cunchillos F, Ballester Sapiña JB, de Castro Parga G (Ed). *Guía Clínica de la Asociación Española de Cirujanos, Cirugía de la Mama (Segunda Edición) (2017).* España. Arán.
47. McCready D, Holloway C, Shelley W, Down N, Robinson P, Sinclair S, et al. Surgical management of early stage invasive breast cancer: a practice guideline. *Can J Surg.* 2005. pp. 185–94.
48. Lehman CD, Lee JM, DeMartini WB, Hippe DS, Rendi MH, Kalish G, Porter P, Gralow J, Partridge SC. Screening MRI in Women with a Personal History of Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2016; 108(3).
49. Gupta D, Billadello L. Breast MR Imaging in Newly Diagnosed Breast Cancer. *Radiol Clin North Am.* 2017 May; 55(3):541-552.
50. Carpenter SG, Stucky CC, Dueck AC, Grimsby G, Giurescu M, Apsey H, Gray RJ, Pockaj BA. The impact of magnetic resonance imaging on surgical treatment of invasive breast cancer. *The American Journal of Surgery* (2009) 198, 475–481.
51. Liu Q, Liu Y, Xu L, Duan X, Li T, Qin N, Kang H, Jiang H, Yang D, Qu X, Jiang Z, Yu C. Multicenter prospective study of magnetic resonance imaging prior to breast-conserving surgery for breast cancer. *Chin Med J.* 2014; 127 (13): 2401-6.
52. Montgomery DA, Krupa K, Jack WJL, Kerr GR, Kunkler IH, Thomas J, et al. Changing pattern of the detection of locoregional relapse in breast cancer: the Edinburgh experience. *Br J Cancer.* 2007; 96(12):1802–7.
53. Mirza NQ, Vlastos G, Meric F, Buchholz TA, Esnaola N, Singletary SE, et al. Predictors of locoregional recurrence among patients with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Ann Surg Oncol.* 2002; 9(3):256–65.

54. Benda RK, Mendenhall NP, Lind DS, Cendan JC, Shea BF, Richardson LC, et al. Breast-conserving therapy (BCT) for early-stage breast cancer. *J. Surg. Oncol.* 2004; 85(1):14–27.
55. Zavagno G, Goldin E, Mencarelli R, Capitanio G, Bianco PD, Marconato R, et al. Role of resection margins in patients treated with breast conservation surgery. *Cancer.* 2008; 112(9):1923–31.
56. Unzeitig A, Kobbermann A, Xie X-J, Yan J, Euhus D, Peng Y, et al. Influence of Surgical Technique on Mastectomy and Reexcision Rates in Breast-Conserving Therapy for Cancer. *International Journal of Surgical Oncology.* 2012(8):1–7.
57. Houssami N, Hayes DF. Review of Preoperative Magnetic Resonance Imaging (MRI) in Breast Cancer: Should MRI Be Performed on All Women with Newly Diagnosed, Early Stage Breast Cancer? *Cancer Journal for Clinicians.* 2009; 59(5): 290–302.
58. 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. *Journal of Clinical Oncology.* 2008; 26(19):3248–58.
59. Davis KL, Barth RJ, Gui J, Dann E, Eisenberg B, Rosenkranz K. Use of MRI in preoperative planning for women with newly diagnosed DCIS: risk or benefit? *Ann Surg Oncol.* 2012; 19 (10): 3270-4.
60. Killelea BK, Gross CP. Is the use of preoperative breast MRI resulting in more invasive breast cancer surgery? *Womens Health.* 2014; 10(1):1-3.
61. Killelea BK, Grube BJ, Rishi M, Philpotts L, Tran EJ, Lannin DR. Is the use of preoperative breast MRI predictive of mastectomy? *World J Surg Oncol.* 2013; 11: 154
62. Yao K, Stewart AK, Winchester DJ, Winchester DP. Trends in contralateral prophylactic mastectomy for unilateral cancer: a report from the National Cancer Data Base, 1998-2007. *Ann Surg Oncol* 2010; 17(10): 2554-2562.
63. Xia C, Schroeder MC, Weigel RJ, Sugg SL, Thomas A. Rate of contralateral prophylactic mastectomy is influenced by preoperative MRI recommendations. *Ann Surg Oncol.* 2014; 21 (13): 4133-8.
64. Rahbar H, Hanna LG, Gatsonis C, Mahoney MC, Schnall MD, DeMartini WB, Lehman CD. Contralateral prophylactic mastectomy in the American College of Radiology Imaging Network 6667 trial: effect of breast MR imaging assessments and patient characteristics. *Radiology.* 2014 Oct; 273(1):53-60.
65. Chandwani S, George PA, Azu M, Bandera EV, Ambrosone CB, Rhoads GG, Demissie K. Role of preoperative magnetic resonance imaging in the surgical management of early-stage breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2014; 21 (11): 3473-80.

66. Smitt MC, Nowels KW, Zdeblick MJ, Jeffrey S, Carlson RW, Stockdale FE, et al. The importance of the lumpectomy surgical margin status in long term results of breast conservation. *Cancer*. 1995; 76(2):259-67.
67. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2011; 305:569-575.
68. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, Cutter D, Davies C, Ewertz M, Godwin J, Gray R, Pierce L, Whelan T, Wang Y, Peto R. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. 2011 Nov 12; 378(9804):1707-16.
69. Puglisi F, Fontanella C, Numico G, Sini V, Evangelista L, Monetti F, Gori S, Del Mastro L. Follow-up of patients with early breast cancer: Is it time to rewrite the story? *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2014; 91(2): 130-141.
70. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, Zackrisson S, Cardoso F; ESMO Guidelines Committee. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015 Sep; 26 Suppl 5: v8-30.
71. Tadros A, Arditi B, Weltz C, Port E, Margolies LR, Schmidt H. Utility of surveillance MRI in women with a personal history of breast cancer. *Clin Imaging*. 2017 Nov-Dec; 46:33-36.
72. Edelman RR. The history of MR imaging as seen through the pages of radiology. *Radiology*. 2014 Nov; 273(2 Suppl): S181-200.
73. Pedrosa CS y cols (2000). Diagnóstico por imagen. (XIII Edición). Capítulo 2: el departamento de imagen. Madrid, España. McGraw-Hill.
74. Parker A, Schroen AT, Brenin DR. MRI utilization in newly diagnosed breast cancer: a survey of practicing surgeons. *Ann Surg Oncol*. 2013 Aug; 20(8):2600-6.
75. Ikeda DM, Baker DR, Daniel BL. Magnetic resonance imaging of breast cancer: Clinical indications and breast MRI reporting system. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2000; 12 (6): 975–983.
76. Lee JY, Morris EA. (2005) Breast Magnetic Resonance Imaging: Historical Overview. In: *Breast MRI*. New York, Estados Unidos. Springer.
77. Schnall MD, Rosten S, Englander S, Orel SG, Nunes LW. A combined architectural and kinetic interpretation model for breast MR images. *Acad Radiol*. 2001 Jul; 8(7):591-7

78. Mann RM, Balleyguier C, Baltzer PA, Bick U, Colin C, Cornford E, Evans A, Fallenberg E, Forrai G, Fuchsjäger MH, Gilbert FJ, Helbich TH, Heywang-Köbrunner SH, Camps-Herrero J, Kuhl CK, Martincich L, Pediconi F, Panizza P, Pina LJ, Pijnappel RM, Pinker-Domenig K, Skaane P, Sardanelli F; European Society of Breast Imaging (EUSOBI), with language review by Europa Donna–The European Breast Cancer Coalition. Breast MRI: EUSOBI recommendations for women's information. *Eur Radiol*. 2015 Dec; 25(12):3669-78.
79. Moschetta M, Telegrafo M, Rella L, Stabile Ianora AA, Angelelli G. Abbreviated Combined MR Protocol: A New Faster Strategy for Characterizing Breast Lesions. *Clin Breast Cancer*. 2016; pii: S1526-8209(16)30028-3.
80. ACR BI-RADS Atlas Reporting System for Breast MRI. 5<sup>th</sup> Edition. 2013. <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/Bi-Rads#MRI>.
81. Chikarmane SA, Birdwell RL, Poole PS, Sippo DA, Giess CS. Characteristics, Malignancy Rate, and Follow-up of BI-RADS Category 3 Lesions Identified at Breast MR Imaging: Implications for MR Image Interpretation and Management. *Radiology*. 2016; 18:151548.
82. Jones EF, Sinha SP, Newitt DC, Klifa C, Kornak J, Park CC, Hylton NM. MRI enhancement in stromal tissue surrounding breast tumours: association with recurrence free survival following neoadjuvant chemotherapy. *PLoS One* 2013; 8(5):61969.
83. Deurloo EE, Peterse JL, Rutgers EJT, Besnard APE, Muller SH, Gilhuijs KG: Additional breast lesions in patients eligible for breast-conserving therapy by MRI: Impact on preoperative management and potential benefit of computerised analysis. *European Journal of Cancer*. 2005; 41(10):1393–401.
84. Rautiainen S, Könönen M, Sironen R, Masarwah A, Sudah M, Hakumäki J, Vanninen R, Sutela A. Preoperative axillary staging with 3.0-T breast MRI: clinical value of diffusion imaging and apparent diffusion coefficient. *PLoS One*. 2015 Mar 30; 10(3): e0122516.
85. Menezes GL, Knuttel FM, Stehouwer BL, Pijnappel RM, van den Bosch MA. Magnetic resonance imaging in breast cancer: A literature review and future perspectives. *World J Clin Oncol* 2014; 5(2):61-70.
86. Jacobs MA, Wolff AC, Macura KJ, Stearns V, Ouwkerk R, El Khouli R, Bluemke DA, Wahl R. Multiparametric and Multimodality Functional Radiological Imaging for Breast Cancer Diagnosis and Early Treatment Response Assessment. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2015(51):40-6.

87. Escribano F, Sentís M. Aplicaciones clínicas de la resonancia magnética en el cáncer de mama. Parte I. Rev Senología Patol Mam 2009; 22 (2): 65-74.
88. Camps J. La resonancia magnética de la mama: ¿podemos permitirnos el lujo de ignorar toda la información que nos aporta? Rev Senologia Patol Mam 2009; 22 (2): 45-46.
89. Solin LJ, Orel SG, Hwang WT, Harris EE, Schnall MD. Relationship of Breast Magnetic Resonance Imaging to Outcome after Breast-Conservation Treatment With Radiation for Women with Early-Stage Invasive Breast Carcinoma or Ductal Carcinoma in Situ. Journal of Clinical Oncology. 2008; 26(3):386–91.
90. Monticciolo DL. Practical Considerations for the Use of Breast MRI for Breast Cancer Evaluation in the Preoperative Setting. Acad Radiol. 2017 Nov;24(11+):1447-1450
91. Plana MN, Carreira C, Muriel A, Chiva M, Abaira V, Emparanza JI, Bonfill X, Zamora J. Magnetic resonance imaging in the preoperative assessment of patients with primary breast cancer: systematic review of diagnostic accuracy and meta-analysis. Eur Radiol. 2012 Jan; 22(1):26-38.
92. Tan S, David J, Lalonde L, El Khoury M, Labelle M, Younan R, Patocskai E, Richard J, Trop I. Breast magnetic resonance imaging: are those who need it getting it? Curr Oncol. 2017 Jun; 24(3):205-213.
93. Nessim C, Winocour J, Holloway DP, Saskin R, Holloway CM. Wait times for breast cancer surgery: effect of magnetic resonance imaging and preoperative investigations on the diagnostic pathway. J Oncol Pract. 2015; 11(2): 131-8.
94. Della Corte GA, Rocco N, Sabatino V, Rispoli C, Riccardi A, Falco G, Pezzulo C, Romano F, Compagna R, Amato B, Accurso A. Increase of mastectomy rates after preoperative MRI in women with breast cancer is not influenced by patients age. Int J Surg. 2014; 12 Suppl 2: S44-6.
95. Carreira Gómez C, Zamora Romero J, Gil de Miguel A, Chiva de Agustín M, Plana Farrás MN, Martínez Gonzalez J. El rendimiento de la resonancia magnética en la estadificación preoperatoria del carcinoma de mama sería independiente de factores clínicos y patológicos: análisis de subgrupos. Radiología. 2015; 57(3):229-38.
96. Parsyan A, Moldoveanu D, Balram B, Wong S, Zhang DD, Svadzian A, Allard-Coutu A, Delisle M, Mesurole B, Meterissian S. Influence of preoperative magnetic resonance imaging on the surgical management of breast cancer patients. Am J Surg. 2016 Jun; 211(6):1089-94.
97. Fancellu A, Turner RM, Dixon JM, Pinna A, Cottu P, Houssami N. Meta-analysis of the effect of preoperative breast MRI on the surgical management of ductal carcinoma in situ. Br J Surg. 2015; 102(8):883-93.

98. Turnbull L, Brown S, Harvey I, Olivier C, Drew P, Napp V, et al. Comparative Effectiveness of MRI in breast cancer (COMICE) trial: a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2010; 375(9714):563–71.
99. Peters NH, van Esser S, van den Bosch MA, Storm RK, Plaisier PW, van Dalen T, Diepstraten SC, Weits T, Westenend PJ, Stapper G, Fernandez-Gallardo MA, Borel Rinkes IH, van Hillegersberg R, Mali WP, Peeters PH. Preoperative MRI and surgical management in patients with nonpalpable breast cancer: the MONET - randomised controlled trial. *Eur J Cancer*. 2011 Apr; 47(6):879-86.
100. Miller BT, Abbott AM, Tuttle TM. The Influence of Preoperative MRI on Breast Cancer Treatment. *Ann Surg Oncol*. 2012; 19(2):536–40.
101. Jatoi I, Benson JR. The case against routine preoperative breast MRI. *Future Oncol*. 2013 Mar; 9(3):347-53.
102. Houssami N, Turner R, Macaskill P, Turnbull LW, McCready DR, Tuttle TM, Vapiwala N, Solin LJ. An individual person data meta-analysis of preoperative magnetic resonance imaging and breast cancer recurrence. *J Clin Oncol*. 2014; 32 (5): 392-401.
103. Behrendt CE, Tumyan L, Gonser L, Shaw SL, Vora L, Paz IB, Ellenhorn JD, Yim JH. Evaluation of expert criteria for preoperative magnetic resonance imaging of newly diagnosed breast cancer. *Breast*. 2014; 23 (4): 341-5.
104. Magnetic resonance imaging of the breast: Recommendations from the EUSOMA working group. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B y cols. *European Journal of cancer*. 2010; 46: 1296 – 1316.
105. ACR practice parameter for the performance of contrast enhanced magnetic resonance imaging (MRI) of the breast. Disponible en: [https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Practice-Parameters/MR-Contrast Breast.pdf](https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Practice-Parameters/MR-Contrast%20Breast.pdf).
106. Camps J, Sentís M, Ricart V, Martínez-Rubio C, Lloret MT, Torregrosa A, Bernet L, J. M. Cuevas, B. Ballester, et al. Utilidad de la resonancia magnética en la evaluación local del cáncer de mama: impacto en el cambio de actitud terapéutica en una serie prospectiva de 338 pacientes. *Rev Senología Patol Mam* 2007; 20 (2): 53-66.
107. Duygulu G, Oktay A, Bilgen IG, Kapkaç M, Zekioğlu O. The role of breast MRI in planning the surgical treatment of breast cancer. *Diagn Interv Radiol*. 2012; 18 (5): 460-7.
108. Escribano F, Sentís M. Aplicaciones clínicas de la resonancia magnética en el cáncer de mama. Parte II. *Rev Senología Patol Mam* 2009; 22 (3): 100-106.
109. Berg WA, Gutierrez L, Nessaiyer MS, Carter WB, Bhargavan M, Lewis RS, et al. Diagnostic Accuracy of Mammography, Clinical Examination, US, and MR Imaging in Preoperative Assessment of Breast Cancer. *Radiology*. 2004; 233(3):830– 49.

110. Ciocchetti JM, Joy N, Staller S, Warmack J, Mann A, Moore JT, et al. The effect of magnetic resonance imaging in the workup of breast cancer. *Am. J. Surg.* 2009; 198(6):824–8.
111. Obdeijn IM, Tilanus-Linthorst MA, Spronk S, van Deurzen CH, de Monye C, Hunink M, Menke M. Preoperative Breast MRI Can Reduce the Rate of Tumor-Positive Resection Margins and Reoperations in Patients Undergoing Breast-Conserving Surgery. *American Journal of Roentgenology.* 2013; 200:304-310.
112. Gonzalez V, Sandelin K, Karlsson A, Åberg W, Löfgren L, Iliescu G, Eriksson S, Arver B. Preoperative MRI of the breast (POMB) influences primary treatment in breast cancer: a prospective, randomized, multicenter study. *World J Surg.* 2014 Jul; 38(7):1685-93.
113. Grady I, Gorsuch-Rafferty H, Hadley P. Preoperative Staging with Magnetic Resonance Imaging, with Confirmatory Biopsy, Improves Surgical Outcomes in Women with Breast Cancer without Increasing Rates of Mastectomy. *Breast J.* 2012; 18(3): 214–8.
114. Sardanelli F. Preoperative Breast MRI: first results from the MIPA study. *Insights Imaging* 2017; 8 (suppl 1): S491.
115. Knuttel FM, Menezes GL, van den Bosch MA, Gilhuijs KG, Peters NH. Current clinical indications for magnetic resonance imaging of the breast. *J Surg Oncol.* 2014; 110(1):26-31.
116. Schnall MD, Blume J, Bluemke DA, DeAngelis GA, DeBruhl N, Harms S, et al: MRI detection of distinct incidental cancer in women with primary breast cancer studied in IBMC 6883. *J. Surg. Oncol.* 2005; 92(1):32–8.
117. Saunders C, Taylor D. Expanding the indications for MRI in the diagnosis and treatment of breast cancer: what is best practice? *Journal of Medical Radiation Sciences.* 2015; 62 (1): 47–5.
118. Bleicher RJ. Breast magnetic resonance imaging as it is, in contrast to how we wish it to be. *J Clin Oncol* 2014; 32(5):370-2.
119. Pilewskie M, King TA. Magnetic resonance imaging in patients with newly diagnosed breast cancer: a review of the literature. *Cancer.* 2014; 120(14):2080-9.
120. García-Lallana A, Antón I, Saiz-Mendiguren R, Elizalde A, Martínez-Regueira F, Rodríguez-Spiteri N, Pina L. Using magnetic resonance imaging for staging can change the therapeutic management in patients with breast cancer. *Radiologia.* 2012; 54:350-6
121. Destounis SV, Arieno AL, Morgan RC. Importance of pre-surgical breast MRI in patients 60 years of age and older. *J Clin Imaging Science* 2014; 4:46.

122. Millet Serrano A, Leal Llorca B, Leal Benavent A. Resonancia magnética y cáncer mamario contralateral. *Prog Obstet Ginecol*. 2008; 51: 232-5.
123. Schelfhout K, Van Goethem M, Kersschot E, Colpaert C, Schelfhout AM, Leyman P, et al: Contrast-enhanced MR imaging of breast lesions and effect on treatment. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2004; 30(5):501–7.
124. Peter P, Dhillon R, Bose S, Bourke A. MRI screening-detected breast lesions in high-risk young women: the value of targeted second-look ultrasound and imaging-guided biopsy. *Clin Radiol*. 2016, 12.
125. Heil J, Buehler A, Golatta M, Rom J, Schipp A, Harcos A, Schneeweiss A, Rauch G, Sohn C, Junkermann H. Do patients with invasive lobular breast cancer benefit in terms of adequate change in surgical therapy from a supplementary preoperative breast MRI? *Ann Oncol*. 2012; 23 (1): 98-104.
126. Fancellu A, Soro D, Castiglia P, Marras V, Melis M, Cottu P, Cherchi A, et al. Usefulness of magnetic resonance in patients with invasive cancer eligible for breast conservation: a comparative study. *Clin Breast Cancer* 2014; 14 (2):114-21.
127. Crowe JP, Patrick RJ, Rim A. The importance of preoperative breast MRI for patients newly diagnosed with breast cancer. *Breast J*. 2009 Jan-Feb; 15(1):52-60.
128. Fischer U, Zachariae O, Baum F, Heyden D, Funke M, Liersch T. The influence of preoperative MRI of the breasts on recurrence rate in patients with breast cancer. *Eur Radiol*. 2004; 14 (10).
129. McLaughlin S, Mittendorf EA, Bleicher RJ, McCready DR, King TA. The 2013 Society of Surgical Oncology Susan G. Komen for the Cure Symposium: MRI in breast cancer: where are we now? *Ann Surg Oncol* 2014; 21(1):28-36.
130. Fischer U, Kopka L, Grabbe E. Breast carcinoma: effect of preoperative contrast enhanced MR imaging on the therapeutic approach. *Radiology*. 1999; 213(3): 881–8.
131. 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* 2010; 17:1841–1846.
132. Bleicher RJ, Ciocca RM, Egleston BL, Sesa L, Evers K, Sigurdson ER, et al: Association of Routine Pretreatment Magnetic Resonance Imaging with Time to Surgery, Mastectomy Rate, and Margin Status. *American College of Surgeons*; 2009; 209(2):180–7.
133. Myers KS, Kamel IR, Macura KJ. MRI-guided breast biopsy: outcomes and effect on patient management. *Clin Breast Cancer*. 2015; 15(2):143-52.
134. Pengel KE, Loo CE, Teertstra HJ, Muller SH, Wesseling J, Peterse JL, Bartelink H, Rutgers EJ, Gilhuijs KG. The impact of preoperative MRI on breast-conserving surgery

- of invasive cancer: a comparative cohort study. *Breast Cancer Res Treat.* 2009 Jul; 116(1):161-9.
135. Onesti JK, Mangus BE, Helmer SD, Osland JS. Breast cancer tumor size: correlation between magnetic resonance imaging and pathology measurements. *AJS.* 2008; 196(6):844–50.
136. Bouzón A, Acea B, Soler R, Iglesias Á, Santiago P, Mosquera J, Calvo L, Seoane-Pillado T, García A. 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.
137. De Los Santos JF, Cantor A, Amos KD, Forero A, Golshan M, Horton JK, Hudis CA, Hylton NM, McGuire K, Meric-Bernstam F, Meszoely IM, Nanda R and Hwang ES. Magnetic resonance imaging as a predictor of pathologic response in patients treated with neoadjuvant systemic treatment for operable breast cancer. *Cancer.* 2013; 119(10): 1776–1783.
138. Cruz Ciria S, Jiménez Aragón F, García Mur C, Esteban Cuesta H, Gros Bañeres B: Magnetic resonance imaging in breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy: Radiologic–pathologic correlation of the response and disease-free survival depending on molecular subtype. *Radiologia.* 2014; 56: 524-32.
139. Li J, Han X. Research and progress in magnetic resonance imaging of triple-negative breast cancer. *Magnetic Resonance Imaging.* Volume 32, Issue 4, May 2014:392–396.
140. Marcos de Paz LM, Tejerina Bernal A, Arranz Merino ML, Calvo de Juan C: Breast MR imaging changes after neoadjuvant chemotherapy: Correlation with molecular subtypes. *Radiologia.* 2012; 54: 442-8.
141. Straver ME, Loo CE, Rutgers EJT, Oldenburg HSA, Wesseling J, Vrancken Peeters MJ, et al. MRI-Model to Guide the Surgical Treatment in Breast Cancer Patients After Neoadjuvant Chemotherapy. *Annals of Surgery.* 2010; 251(4):701–7.
142. Chen J-H, Feig BA, Hsiang DJ-B, Butler JA, Mehta RS, Bahri S, et al. Impact of MRI Evaluated Neoadjuvant Chemotherapy Response on Change of Surgical Recommendation in Breast Cancer. *Annals of Surgery.* 2009; 249(3):448–54.
143. Ko ES, Han H, Han BK, Kim SM, Kim RB, Lee GW, Park YH, Nam SJ. Prognostic Significance of a Complete Response on Breast MRI in Patients Who Received Neoadjuvant Chemotherapy According to the Molecular Subtype. *Korean J Radiol.* 2015; 16 (5): 986-95.

144. Dave RV, Millican-Slater R, Dodwell D, Horgan K, Sharma N. Neoadjuvant chemotherapy with MRI monitoring for breast cancer. *Br J Surg*. 2017 Aug;104(9):1177-1187
145. Grimsby G, Gray R, Dueck A, Carpenter S, Stucky CC, Aspey H, Giurescu ME, Pockaj B. Is there concordance of invasive breast cancer pathologic tumour size with magnetic resonance imaging? *The American Journal of Surgery* 2009; 198: 500–504.
146. Hata T, Takahashi H, Watanabe K, Takahashi M, Taguchi K, Itoh T, et al. Magnetic resonance imaging for preoperative evaluation of breast cancer: a comparative study with mammography and ultrasonography. *Journal of the American College of Surgeons*. 2004; 198(2):190–7.
147. Fortune-Greeley AK, Wheeler SB, Meyer AM, Reeder-Hayes KE, Biddle AK, Muss HB, Carpenter WR. Preoperative breast MRI and surgical outcomes in elderly women with invasive ductal and lobular carcinoma: a population-based study. *Breast Cancer Res Treat*. 2014; 143 (1): 203-12.
148. Al-Hallaq HA, Mell LK, Bradley JA, Chen LF, Ali AN, Weichselbaum RR, Newstead GM, Chmura SJ. Magnetic resonance imaging identifies multifocal and multicentric disease in breast cancer patients who are eligible for partial breast irradiation. *Cancer*. 2008 Nov 1; 113(9):2408-14.
149. Bitencourt AG, Pereira NP, França LK, Silva CB, Paludo J, Paiva HL, Graziano L, Guatelli CS, Souza JA, Marques EF. Role of MRI in the staging of breast cancer patients: does histological type and molecular subtype matter? *Br J Radiol*. 2015; 88 (1055): 20150458.
150. de Glas NA, Engels CC, Bastiaannet E, van de Water W, Siesling S, de Craen AJ, van de Velde CJ, Liefers GJ, Merkus JW. Contralateral breast cancer risk in relation to tumour morphology and age-in which patients is preoperative MRI justified? *Breast Cancer Res Treat*. 2015; 150 (1): 191-8.
151. Kaufman SA, Harris EE, Bailey L, Chadha M, Dutton SC, Freedman GM, Goyal S, Halyard MY, Horst KC, Novick KL, Park CC, Suh WW, Toppmeyer D, Zook J, Haffty BG. ACR Appropriateness Criteria® Ductal Carcinoma in Situ. *Oncology*. 2015; 29(6): 446-58, 460-1.
152. Huang J, Yu J, Peng Y. Association between dynamic contrast enhanced MRI imaging features and WHO histopathological grade in patients with invasive ductal breast cancer. *Oncol Lett*. 2016; 11(5):3522-3526.
153. Grimm LJ, Johnson KS, Marcom PK, Baker JA, Soo MS. Can breast cancer molecular subtype help to select patients for preoperative MR imaging? *Radiology*. 2015 Feb; 274(2): 352-8.

154. Ha R, Jin B, Mango V, Friedlander L, Miloshev V, Malak S, Wynn R. Breast cancer molecular subtype as a predictor of the utility of preoperative MRI. *AJR Am J Roentgenol.* 2015 Jun;204(6): 1354-60
155. Hammad Teama A, Ahmed Hassanien O, Abd-Eltawab Hashish A, Ahmed Shaarawy H. The role of conventional and functional MRI in diagnosis of breast masses. *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine.* 2015; 46 (4): 1215-1230.
156. Peralta EA, Tucker FL. Preoperative magnetic resonance imaging and large-format breast pathology: closing the loop. *J Clin Oncol.* 2014; 32 (25): 2817-8.



## LISTA DE FIGURAS Y TABLAS



## Lista de figuras

Figura 1. Incidencia estimada de casos de cancer de mama en mujeres en el mundo en 2012

Figura 2. Incidencia estimada de los tumores más frecuentes en mujeres en España en 2015

Figura 3. Estimación de prevalencia de tumores en mujeres en España en 2012

Figura 4. Tasa estimada de mortalidad por cáncer de mama en mujeres en el mundo en 2012

Figura 5. Jerarquía de grado de anomalías

Figura 6. Fundamentos de la teoría de Halsted

Figura 7. Teoría alternativa a la de Halsted

Figura 8. Imagen de Raymond Damadian y de la primera máquina de RM

Figura 9. Diagnóstico de lesiones adicionales por RM

Figura 10. Concordancia entre pruebas de imagen

Figura 11. Algoritmo de criterios inclusión y exclusión

Figura 12. Algoritmo diagnóstico

Figura 13. Diagrama cambio de tratamiento según hallazgos adicionales en la RM

Figura 14. Box plot entre tamaño del tumor por RM y por histología

Figura 15. Box plot en el tamaño tumor en grupo sin y con cambio de tratamiento por el resultado de RM

Figura 16. Estimación de exactitud de la RM mediante curva ROC

Figura 17. Caso clínico de tumor no visible por mamografía

Figura 18. Caso clínico con hallazgo adicional por RM y cambio a tratamiento sistémico primario

Figura 19. Caso clínico concordancia del diagnóstico por mamografía y RM

Figura 20. Caso clínico, pruebas de imagen tras respuesta completa al tratamiento sistémico primario



## Lista de tablas

Tabla 1. Concordancia entre categorías de BI-RADS® y recomendaciones de manejo

Tabla 2. Definición tumor primario (T) de AJCC

Tabla 3. Definición de adenopatías regionales de AJCC

Tabla 4. Definición de metástasis a distancia (M) de AJCC

Tabla 5. Estadios de TNM anatómico de AJCC

Tabla 6. Ejemplo de 8ª edición de AJCC Pathological prognostic staging con biomarcadores

Tabla 7. Ejemplo de 8ª edición de AJCC Pathological prognostic Staging con biomarcadores y Oncotype DX® score <11

Tabla 8. Concordancia entre categorías de BI-RADS® y recomendaciones de manejo

Tabla 9. Resultado de la BSGC según técnica molecular OSNA® e histología

Tabla 10. Histología según subtipo molecular

Tabla 11. Escala de Allred

Tabla 12. Distribución de los diferentes tipos histológicos

Tabla 13. Distribución información adicional aportada por la RM

Tabla 14. Exploraciones adicionales tras la RM

Tabla 15. Utilidad de exploraciones adicionales

Tabla 16. Información de la RM

Tabla 17. Modificación de manejo terapéutico tras resultado de la RM

Tabla 18. Distribución de tratamiento quirúrgico en mama y axila

Tabla 19. Distribución de márgenes pieza quirúrgica

Tabla 20. Reintervenciones quirúrgicas

Tabla 21. Correlación entre cambio de tratamiento por la RM y anatomía patológica

Tabla 22. Estadificación clínica de los tumores de mama

Tabla 23. Estadificación patológica de los tumores de mama

Tabla 24. Grado histológico

Tabla 25. Descripción perfil molecular de los tumores

Tabla 26. Análisis univariante de características tumorales preoperatorias

Tabla 27. Análisis univariante de histología y biología molecular

Tabla 28. Análisis del tamaño tumoral en la pieza quirúrgica según el resultado de la RM

Tabla 29. Análisis univariante de información de RM, histología, márgenes y reintervenciones

Tabla 30. Resultados del análisis multivariante

Tabla 31. Comparativa datos entre dos estudios de referencia y nuestra serie

Tabla 32. Comparativa en afectación de márgenes y en reintervenciones en la literatura

Tabla 33. Comparativa entre RM convencional y otras modalidades