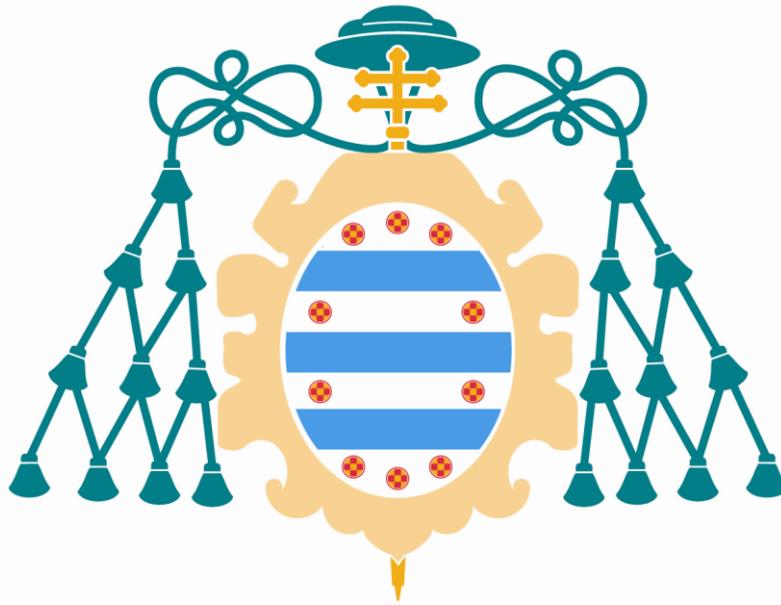


Universidad de Oviedo

PROGRAMA DE DOCTORADO: INVESTIGACIÓN EN MEDICINA

“El papel de la RM de mama en la valoración preoperatoria de pacientes con nuevo diagnóstico de cáncer de mama”

Covadonga del Camino Fernández-Miranda



Universidad de Oviedo

PROGRAMA DE DOCTORADO: INVESTIGACIÓN EN MEDICINA

“El papel de la RM de mama en la valoración preoperatoria de pacientes con nuevo diagnóstico de cáncer de mama”

Covadonga del Camino Fernández-Miranda



RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español/Otro Idioma: "El papel de la RM de mama en la valoración preoperatoria de pacientes con nuevo diagnóstico de cáncer de mama"	Inglés: "The role of breast MR in the preoperative assessment of patients with a new diagnosis of breast cancer"
2.- Autor	
Nombre: Covadonga del Camino Fernández-Miranda	DNI/Pasaporte/NIE:
Programa de Doctorado: Investigación en Medicina	
Órgano responsable: Comisión Académica del Programa de Doctorado Investigación en Medicina	

RESUMEN (en español)

En los últimos tiempos la RM se ha incorporado como técnica de imagen para el diagnóstico del cáncer de mama, ya que diversos estudios han comprobado su alta sensibilidad para diagnosticar lesiones malignas en el parénquima mamario. En este estudio hemos evaluado el efecto provocado por la inclusión de la RM dentro del protocolo de estadiaje de pacientes diagnosticadas de cáncer de mama en el Hospital Universitario Central de Asturias, tanto en el abordaje quirúrgico, como en el índice de recidivas durante el seguimiento.

En el estudio se incluyeron 164 pacientes con una media de edad de 53,46 años. La sensibilidad de la RM para la detección global del tumor primario fue del 92,64%. La realización de RM provocó la detección de lesiones adicionales no vistas en la mamografía o ecografía inicial en el 33,53% de la muestra, 65 lesiones distribuidas en categorías BIRADS 3 (25), 4 (35) y 5 (5) en 55 pacientes. Para determinar la naturaleza benigna o maligna de las mismas se realizaron pruebas adicionales de imagen al 29,26% de la muestra (ecografía de segunda mirada y proyecciones mamográficas adicionales) e intervencionistas al 20,12%. La realización de las pruebas adicionales modificó el grado de sospecha, reduciendo el número de lesiones sospechosas de malignidad a 20. Se comprobó malignidad en el 26,56% del total de lesiones adicionales, en 15 pacientes (9,14% de la muestra). El hecho de que la lesión adicional midiera más de 10 mm o se detectara en una paciente con un tumor HER 2+ se asoció con mayor

probabilidad de malignidad.

El VPP para las lesiones sospechosas de malignidad en RM fue del 42,50% (17/40) y la sensibilidad del 100%, con una especificidad del 52,08%. El AUC fue de 0,760 (IC [95%]=0,647-0,874). Sin embargo, la realización de las pruebas de imagen adicionales (fundamentalmente la ecografía de segunda mirada y el intervencionismo ecoguiado) provocó una disminución en el número de lesiones sospechosas, de manera que el VPP para las lesiones BIRADS 4-5 en RM+Eco fue del 80,00%, con una sensibilidad del 94,12%, una especificidad del 91,67% y VPN=97,98%. En este grupo el AUC fue 0,929 (IC [95%]=0,849-1,00).

La detección de estas lesiones provocó un cambio en el abordaje terapéutico en el 7,92% de la muestra (10 pacientes con realización de mastectomía y 3 con cirugía en la mama contralateral). Durante el seguimiento (media de 42,64 meses [DS 9,97]) no se produjo ningún caso de tumor contralateral y únicamente se detectó una recidiva en el lecho quirúrgico.

La realización de RM realizada en el HUCA a pacientes con nuevo diagnóstico de cáncer de mama permitió realizar un mejor estadiaje de las pacientes, detectando lesiones malignas adicionales en el 9,14% de la muestra tanto en la mama del tumor principal (7,31%), como en la contralateral (1,83%). Para ello la ecografía tuvo un papel fundamental, disminuyendo el número de lesiones sospechosas y permitiendo la comprobación histológica en un alto porcentaje de los casos. Durante el seguimiento únicamente se produjo una recidiva local, sin que se detectara ningún caso de afectación contralateral. Aunque la ausencia de grupo control no permite asignar a la RM estos buenos resultados, hace al menos suponer un efecto favorable en el pronóstico de las pacientes.

RESUMEN (en Inglés)

In recent times MRI has been incorporated as an imaging technique for the diagnosis of breast cancer, since several studies have verified its high sensitivity to diagnose malignant lesions in the mammary parenchyma. In this study we have investigated the effect of including MRI in the staging protocol of patients diagnosed with breast cancer at the Hospital Universitario Central de Asturias, both in the surgical approach and in the rate of relapses during follow-up.

The study included 164 patients, with a mean age of 53.46 years; the sensitivity of the MRI for global primary tumor detection was 92.64%. The use of MRI resulted in the detection of

additional lesions not previously seen by mammography or initial ultrasound in 33.53% of the sample, 65 lesions distributed in categories BIRADS 3 (25), 4 (35) and 5 (5) in 55 patients. To determine the benign or malignant nature of the lesions, additional imaging tests were performed on 29.26% of the sample ("second-look" ultrasound and additional mammographic projections) and interventional tests on 20.12% of the total. Performing additional tests modified the index of suspicion, reducing the number of suspected malignancy lesions to 20. Malignancy was verified in 26.56% of all additional lesions in 15 patients (9.14% of the sample). When the additional lesion measured more than 10 mm or was detected in a patient with a HER 2+ tumor, this was associated with a higher probability of malignancy.

The PPV for lesions suspicious of malignancy detected with MRI was 42.50% (17/40) and the sensitivity of 100%, with a specificity of 52.08%; The AUC was 0.760 (IC [95%] = 0.647-0.874). However, performing additional imaging tests (primarily second-look ultrasound and ultrasound-guided intervention) led to a decrease in the number of suspicious lesions, so that PPV for BIRADS 4-5 lesions in MR + US was 80.00%, with a sensitivity of 94.12%, a specificity of 91.67% and NPV=97.98%. In this group, the AUC was 0.929 (IC [95%] = 0.849-1.00).

The detection of these lesions caused a change in the therapeutic approach in 7.92% of the sample (10 patients with mastectomy and 3 with surgery in the contralateral breast). During follow-up (mean of 42.64 months [SD 9.97]) there was no case of contralateral tumor, and only one relapse was detected in the surgical bed.

Performing MRI in the HUCA on patients with newly diagnosed breast cancer allowed a better staging of the patients, detecting additional malignant lesions in 9.14% of the sample, both in the breast with the main tumor (7.31%), and in the contralateral breast (1.83%). To this end, ultrasound played a fundamental role, reducing the number of suspicious lesions, and allowing histological verification in a high percentage of cases. During follow-up, there was only one local relapse, with no case of contralateral incidence detected. Although the absence of a control group does not allow these positive results to be assigned to MRI, they suggest a favorable effect on the prognosis of the patients.

*“Lo esencial es invisible a los ojos
- repitió el principito, a fin de acordarse”
Antoine de Saint-Exupéry*

Agradecimientos

Quisiera agradecer los consejos recibidos por los Doctores Serafín Costilla y Juan Calvo, ya que sin sus ánimos y aportaciones no habría sido posible la consecución de este trabajo.

Asimismo querría agradecer el asesoramiento recibido por parte de la Unidad de Consultoría Estadística de los Servicios Científico-Técnicos de la Universidad de Oviedo, especialmente por la Doctora Tania Iglesias.

A todas mis compañeras en la sección de Radiología de mama del HUCA, incluyendo a las técnicas de rayos, secretarias, auxiliares, enfermeras y por supuesto a las radiólogas, por los momentos vividos y “los años de vida perdidos”, ya que nuestro buen ambiente ayuda a superar el intenso trabajo de cada día. En este punto, quiero hacer un agradecimiento especial a Ana Díaz, por su apoyo durante todos estos años.

A mi amiga y compañera de fatigas en la tesis, Ángela Meilán, los ánimos y consejos compartidos.

Por último, pero no menos importante, mi agradecimiento a mi madre, y por supuesto a mis herman@s, María, Rosario, Donato, Jose Ramón y Amelia, y a Xabiel, por ser incondicionales.

Contenido

1	Introducción y justificación	1
2	Estado actual del tema.....	3
2.1	Epidemiología	3
2.1.1	Incidencia	3
2.1.2	Factores de riesgo	3
2.1.2.1.1	Factores hormonales:.....	5
2.2	Factores pronósticos y predictivos	6
2.2.1	Factores pronósticos dependientes del tumor	6
2.2.1.1	Tamaño tumoral (T).....	6
2.2.1.2	Ganglios axilares (N).....	7
2.2.1.3	Grado histológico y nuclear.....	7
2.2.1.4	Índice de proliferación celular (Ki67)	7
2.2.1.5	Invasión Vásculo-Linfática	7
2.2.1.6	Subtipos histológicos.....	8
2.2.1.7	Receptores estrogénicos (RE).....	8
2.2.1.8	Receptores de progesterona (RP)	8
2.2.1.9	HER 2 (Human epidermal growth factor-2 receptor).....	8
2.2.2	Factores pronósticos dependientes de la paciente	9
2.2.2.1	Edad.....	9
2.2.2.2	Raza	9
2.3	Tipos de cáncer de mama.....	9
2.3.1	Clasificación anatomopatológica	9

2.3.1.1	Carcinoma Ductal Infiltrante	10
2.3.1.2	Carcinoma Lobulillar infiltrante (CLI).....	10
2.3.1.3	Carcinoma Tubular	10
2.3.1.4	Carcinoma Cribiforme	11
2.3.1.5	Carcinoma Mucinoso.....	11
2.3.1.6	Carcinoma con hallazgos Medulares.....	11
2.3.1.7	Carcinoma con Diferenciación Apocrina	11
2.3.1.8	Carcinoma de Células en Anillo de Sello	12
2.3.1.9	Carcinoma Micropapilar Infiltrante.....	12
2.3.1.10	Carcinoma Metaplásico.....	12
2.3.1.11	Variantes Raras.....	12
2.3.2	Clasificación molecular del cáncer de mama	12
2.3.2.1	Tipo LUMINAL.....	13
2.3.2.2	Triple negativo.....	13
2.3.2.3	HER 2 positivo.....	14
2.4	Estadaje del cáncer de mama.....	14
2.4.1	Clasificación TNM	15
2.4.1.1	Tumor primario (T).....	15
2.4.1.2	Ganglios regionales(N)	16
2.4.1.3	Metástasis a distancia (M)	17
2.5	Métodos de diagnóstico por imagen.....	19
2.5.1	Mamografía.....	19
2.5.2	Tomosíntesis.....	21
2.5.3	Ecografía.....	23
2.5.4	Resonancia Magnética	25
2.6	Tratamiento del cáncer de mama.....	25
2.6.1	Tratamiento quirúrgico	26
2.6.1.1	Cirugía de la mama.....	26
2.6.1.1.1	Cirugía conservadora (Cx)	26

2.6.1.1.2	Mastectomía	27
2.6.1.2	Cirugía de la axila.....	27
2.6.1.2.1	Biopsia Selectiva del ganglio centinela (BSGC)	28
2.6.1.2.2	Vaciamiento axilar (VAX).....	29
2.6.2	Radioterapia	29
2.6.2.1	Indicaciones y esquema de tratamiento con radioterapia	29
2.6.2.1.1	Mama	29
2.6.2.1.2	Lecho tumoral	30
2.6.2.1.3	Tumor	30
2.6.2.1.4	Cadenas ganglionares	30
2.6.2.1.5	Pared torácica	30
2.6.3	Tratamiento médico adyuvante	31
2.7	La RM de mama	32
2.7.1	Consideraciones técnicas	34
2.7.1.1	Imán y antena.....	35
2.7.1.2	Preparación del paciente, colocación y contraste	35
2.7.1.3	Protocolo de imagen	36
2.7.2	Interpretación y lectura de las imágenes.....	38
2.7.3	BIRADS® en RM	39
2.7.3.1	Tejido mamario	39
2.7.3.2	Hallazgos en RM	41
C.	Valoración de las curvas cinéticas:.....	48
2.7.3.3	Categorías BIRADS®	51
2.7.3.3.1	Categoría 0: el estudio está incompleto	52
2.7.3.3.2	Categoría 1: resultado negativo	52
2.7.3.3.3	Categoría 2: hallazgo benigno	52
2.7.3.3.4	Categoría 3: hallazgo probablemente benigno.....	52
2.7.3.3.5	Categoría 4: hallazgo sospechoso	52
2.7.3.3.6	Categoría 5: Hallazgo muy sugerente de malignidad.....	53
2.7.3.3.7	Categoría 6: diagnóstico maligno confirmado mediante biopsia	53

2.7.4	Indicaciones de la RM de mama.....	55
2.7.4.1	Evaluación de la respuesta al tratamiento neoadyuvante.....	55
2.7.4.2	Estadificación del cáncer de mama	57
2.7.4.2.1	Tamaño tumoral y tasa de reintervención:.....	57
2.7.4.2.2	Fiabilidad en la detección de lesiones adicionales.....	58
2.7.4.2.3	Cambios en el tratamiento.....	58
2.7.4.2.4	Efectos del uso de la RM sobre el índice de recidivas y lesiones sincrónicas	59
2.7.4.3	Cribado de pacientes de alto riesgo.....	59
2.7.4.4	Carcinoma oculto de mama	60
2.7.4.5	Evaluación de prótesis mamarias.....	61
2.7.4.6	Secreción por el pezón	61
3	Hipótesis y Objetivos.....	62
4	Material y métodos	64
4.1	Muestra.....	64
4.2	Características del tumor principal.....	64
4.2.1	Presentación radiológica y estadiaje tumoral ecográfico	64
4.2.2	Tipo histológico y perfil inmunohistoquímico.....	65
4.3	RM.....	65
4.3.1	Parámetros técnicos.....	65
4.3.2	Interpretación del estudio.....	66
4.3.2.1	Tumor principal	67
4.3.2.2	Lesiones adicionales.....	67
4.4	Pruebas complementarias y confirmación histológica.....	68
4.4.1	Ecografía “de segunda mirada”	68
4.4.2	Proyecciones mamográficas adicionales.....	69
4.4.3	Seguimiento con RM	69
4.4.4	Confirmación histológica.....	69

4.5	Tratamiento	70
4.6	Seguimiento	70
4.7	Análisis estadístico.....	70
5	Resultados	72
5.1	Muestra.....	72
5.2	Características del tumor primario.....	72
5.2.1	Presentación radiológica y estadiaje.....	72
5.2.1.1	Relaciones entre tamaños.....	73
5.2.2	Tipo histológico, grado y tamaño tumoral	74
5.2.3	Perfil inmunohistoquímico	75
5.3	RM.....	76
5.3.1	Detección del tumor primario.....	76
5.3.2	Lesiones Adicionales.....	76
5.3.2.1	Relación entre lesión adicional y edad.....	77
5.3.2.2	Relación entre lesión adicional y tipos tumorales	78
5.3.2.3	Relación entre lesión adicional y tipo de tratamiento	79
5.3.2.4	Características de las lesiones adicionales.....	79
5.3.2.5	Pruebas adicionales.....	81
5.3.2.6	Análisis de las lesiones adicionales, según categoría.....	82
5.3.2.6.1	Lesiones BIRADS 3	82
5.3.2.6.2	Lesiones BIRADS 4	83
5.3.2.6.3	Lesiones BIRADS 5	86
5.3.2.6.4	Análisis conjunto de lesiones adicionales	86
5.3.2.7	Características de las lesiones adicionales, que podrían influir en la probabilidad de malignidad	91
5.4	Tratamiento.....	94
5.5	Seguimiento.....	95
6	Discusión	102

6.1	Características de la muestra	102
6.2	Sensibilidad y precisión en la detección del tumor primario.....	103
6.2.1	Detección del tumor principal.....	103
6.2.2	Determinación del tamaño tumoral.....	104
6.2.2.1	Tamaño tumoral con RM.....	105
6.2.2.2	Tamaño tumoral con Eco	107
6.3	Lesiones adicionales.....	107
6.3.1	Pruebas complementarias.....	109
6.3.1.1	Lesiones etiquetadas como BIRADS 2 tras la Eco.....	109
6.3.1.2	Lesiones BIRADS 3 tras la Eco.....	109
6.3.1.3	Lesiones BIRADS 4 y 5 tras la Eco	110
6.3.1.4	Lesiones BIRADS 4 y 5 RM+Eco	110
6.3.2	Lesiones adicionales malignas en la mama contralateral	112
6.4	Implicaciones en el tratamiento.....	113
6.5	Seguimiento	115
7	Conclusiones	118
8	Bibliografía	120

Índice de Figuras

Figura 1. Niveles axilares.....	17
Figura 2. Mamografía. Proyecciones MLO bilaterales.....	20
Figura 3. Mamografía. Proyecciones CC bilaterales.....	21
Figura 4. Mamografía 2D (A) y corte de tomosíntesis de la misma paciente (B). En el estudio de tomosíntesis se identifica una distorsión (flechas) que en el estudio 2D quedaba oculto por superposición de tejido, se realizó y ecografía y BAG ecoguiada con resultado de “carcinoma in situ”.....	22
Figura 5. Mamografía 2D (A) y corte de tomosíntesis de la misma paciente (B). En el estudio de tomosíntesis se identifica un nódulo de márgenes circunscritos (círculo), que en la mamografía 2D quedaba oculto por la superposición del tejido fibroglandular.....	23
Figura 6. Ecografía de mama. Nódulo hipoecogénico de márgenes circunscritos (fibroadenoma). Corresponde con la lesión descrita en la Figura 5.....	24
Figura 7. RM de espécimen de mastectomía con carcinoma de mama escirro en la región retroareolar. A. Imagen de RM; la zona central hipointensa corresponde con la localización del tumor. B. Reconstrucción de la localización del tumor en el espécimen (área sombreada). El círculo negro marca la posición del tumor. Tomado de <i>Mansfield P, Morris P et al. Carcinoma of the breast by nuclear magnetic resonance (NMR). British Journal of Radiology 1979;52:242-243</i>	32
Figura 8. Morfología de las curvas de de las curvas tiempo/intensidad de señal. Tomado de <i>Kuhl CK, Mielcarek P, Klaschik S et al. Dynamic Breast MR Imaging: are Signal Intensity Time course Data useful for Differential Diagnosis of Enhancing Lesions? Radiology 1999; 211:101-110</i>	34
Figura 9. Paciente colocada para realización de RM de mama.....	36
Figura 10. RM con contraste. Se observan dos nódulos de márgenes circunscritos, con intensa captación de contraste en mama derecha.....	37

Figura 11. A y B. Secuencias de difusión de la RM en la misma paciente. Se observa que en la secuencia de ADC (B), el nódulo de cuadrantes internos, que correspondía con un CDI de mama, restringe la difusión (comportamiento hipointenso) mientras el otro nódulo, correspondiente con un fibroadenoma, permanece hiperintenso.	38
Figura 12. Captación de fondo mínima.	40
Figura 13. Captación de fondo leve.....	40
Figura 14. Captación de fondo moderada.....	40
Figura 15. Captación de fondo marcada.	41
Figura 16. Secuencia T1 sin contraste. Nódulo de morfología irregular y márgenes espiculados; aunque la valoración de la captación es uno de los pilares del estudio de RM de mama, el estudio de la morfología de las lesiones es igualmente importante.	42
Figura 17. Nódulo de márgenes irregulares e intensa captación de contraste en mama derecha.	43
Figura 18. Realce no nodular en mama izquierda, de distribución segmentaria. Correspondía con un extenso carcinoma “in situ”.	44
Figura 19. Artefacto secundario a presencia de clips de marcaje postbiosia en ambas mamas (círculos).	45
Figura 20. Ganglios axilares normales (círculos). A. T1 sin contraste, ganglios normales, con cortical fina e hilio graso conservado. B. T1 con contraste y supresión grasa, se observa captación de contraste en la cortical de los ganglios, que aparece hiperintensa.	47
Figura 21. Diagramas de profundidad.....	48
Figura 22. Colocación de ROI en lesión sospechosa nodular hipercaptante, sospechosa de malignidad, en mama derecha.....	49
Figura 23. Curva cinética (tipo III), resultado del análisis de captación del contraste y su evolución con el tiempo, en el área señalada con un ROI en la Figura 22.....	49
Figura 24. RM de estadiaje previo al tratamiento neoadyuvante. Se observan múltiples nódulos hipercaptantes en mama izquierda, que correspondían con un carcinoma multicéntrico.....	56

Figura 25. RM tras finalizar el tratamiento neoadyuvante. Se observa una práctica desaparición de las lesiones de la RM previa (Fig. 24) en relación con respuesta al tratamiento quimioterápico. En la pieza de mastectomía se encontró únicamente un resto tumoral de 1mm.	56
Figura 26. Edad según lesión adicional.	77
Figura 27. Clasificación de las lesiones adicionales, según su morfología.	79
Figura 28. Distribución de las categorías BIRADS según el tipo de lesión adicional.	80
Figura 29. Localización de las lesiones adicionales (círculo rojo) respecto al tumor principal (lesión azul).	80
Figura 30. Efecto de la realización de mamografía y ecografía de segunda mirada, sobre las lesiones BIRADS 3 revisadas con estas técnicas. De las 25 lesiones adicionales clasificadas como BIRADS 3 con RM, 23 fueron revisadas con ecografía o con proyecciones mamográficas adicionales; mediante la realización de estas pruebas, las 23 lesiones pasaron a ser consideradas “benignas”, es decir BIRADS 2.	83
Figura 31. Efecto de la realización de ecografía de segunda mirada (y BAG/PAAF), sobre las 20 lesiones BIRADS 4 revisadas con esta técnica. De las 35 lesiones etiquetadas como BIRADS 4 con RM, 30 se revisaron con ecografía, y tras la realización de la misma, así como de BAG y PAAF ecoguiadas, sólo 10 lesiones permanecieron como sospechosas de malignidad.	85
Figura 32. Confirmación histológica de las lesiones etiquetadas como BIRADS 4 y 5 tras valoración conjunta RM+ECO.	87
Figura 33. Área bajo la curva RM.	88
Figura 34. Área bajo la curva RM+ECO/MX.	89
Figura 35. Relación entre la morfología de las lesiones adicionales y el resultado de benignidad vs malignidad.	92
Figura 36. Descriptivo tamaño lesión adicional/confirmación histológica.	94
Figura 37. RM de mama, secuencia 3 D. Nódulo hipercaptante en mama izquierda. Captación inespecífica en mama derecha.	96
Figura 38. Imagen del estudio dinámico, donde se observa el nódulo izquierdo hipercaptante, con curva tipo III. Se realizó BAG ecoguiada, con diagnóstico de “Maligno Infiltrante”.	96

Figura 39. Ecografía del tumor principal. Nódulo de morfología y márgenes irregulares en unión de cuadrantes inferiores de mama derecha.	97
Figura 40. T1 sin contraste. Se identifica el nódulo, de morfología y márgenes irregulares (círculo).	97
Figura 41. En el estudio dinámico, el nódulo de unión de cuadrantes inferiores de mama derecha, muestra intensa captación de contraste, con morfología “en anillo” y curva de captación tipo II.....	98
Figura 42. En cuadrantes superiores de la misma mama se identifica otro nódulo, de márgenes circunscritos, pero con intensa captación de contrastes, y curva tipo II, por lo que se recomendó revisión ecográfica.	98
Figura 43. Reconstrucción en plano sagital. Se identifica el nódulo de unión de cuadrantes inferiores, que correspondía con el tumor principal, y la lesión adicional, localizada en otro cuadrante. Dicha lesión se encontró al realizar la ecografía de segunda mirada, se realizó BAG y el resultado fue “Fibroadenoma”.	99
Figura 44. Secuencia 3D. En mama izquierda se identifican 2 nódulos, correspondientes con el carcinoma multicéntrico. En mama derecha, se observa un nódulo con captación “en anillo”.	100
Figura 45. Se coloca un ROI en la zona hipercaptante, observando una curva de captación tipo I.....	100
Figura 46. A. Secuencia con contraste, en la que se observa el patrón de captación “en anillo”. B. Secuencia T2, en la que se observa hiperintensidad de la lesión, lo que sugiere naturaleza quística.	101
Figura 47. En la ecografía de “segunda mirada”, se comprobó que la lesión correspondía con un quiste, sobre el que se realizó PAAF, con diagnóstico de “quiste inflamado”	101

Índice de Tablas

Tabla 1. Características clínicopatológicas de los subtipos de cáncer de mama.	14
Tabla 2. Clasificación del cáncer de mama por estadios.....	18
Tabla 3. Recomendaciones Terapéuticas. Consenso de St. Gallen 2015.	31
Tabla 4. Tejido mamario en RM	39
Tabla 5. Resumen del vocabulario BIRADS sobre RM	50
Tabla 6. Categorías BIRADS en RM.....	54
Tabla 7. Indicaciones de RM de Mama (EUSOBI).....	55
Tabla 8. Recomendaciones de cribado con RM asociado a la mamografía	60
Tabla 9. Relación tamaño AP con tamaño medido en ECO y en RM.	73
Tabla 10. Relación tamaño AP con tamaño medido en ECO y en RM, para tumores infiltrantes.	73
Tabla 11. Relación tamaño AP con tamaño medido en ECO y en RM, para tumores infiltrantes tipo lobulillar.	73
Tabla 12. Relación tamaño AP con tamaño medido en ECO y en RM, para tipo HER 2+.	74
Tabla 13. Relación tamaño AP con tamaño medido en ECO y en RM, para tipo Triple-.....	74
Tabla 14. Relación tamaño AP con tamaño medido en ECO y en RM, para tipo Luminal A.	74
Tabla 15. Relación tamaño AP con tamaño medido en ECO y en RM, para tipo Luminal B.	74
Tabla 16. Tipo histológico de los tumores primarios	75
Tabla 17. Tipo de tumor primario, según clasificación inmunohistoquímica.	75
Tabla 18. Descriptivos edad según lesión adicional.....	77
Tabla 19. Relación variables AP tumor/lesión adicional.	78

Tabla 20. Relación variables AP- CLI/lesión adicional.	78
Tabla 21. Relación variables perfil inmunohistoquímico/lesión adicional.....	78
Tabla 22. Relación variables tipo de tratamiento/lesión adicional.....	79
Tabla 23. Resultado AP de las punciones ecoguiadas, realizadas a las lesiones adicionales.....	81
Tabla 24. Resultados de la BAG/PAAF ecoguiadas de las lesiones BIRADS 3.....	82
Tabla 25. Resultado de las BAG/PAAF realizadas a lesiones BIRADS 4, que tras la realización de ecografía fueron etiquetadas como BIRADS 2 ó 3.	84
Tabla 26. Resultado de las BAG/PAAF realizadas a lesiones clasificadas con RM como BIRADS 4, que tras la realización de ecografía fueron etiquetadas como sospechosas de malignidad (BIRADS 4 ó 5).....	85
Tabla 27. Resultado de las BAG ecoguiadas realizadas a lesiones clasificadas con RM como BIRADS 5.....	86
Tabla 28. Tabla de contingencia BIRADS RM/Confirmación histológica.	88
Tabla 29. Tabla de contingencia BIRADS RM + ECO/Confirmación histológica.	89
Tabla 30. Variación de las categorías BIRADS según las pruebas realizadas, y correlación con la confirmación histológica.	90
Tabla 31. Diagnóstico AP y método de confirmación de lesiones adicionales.	91
Tabla 32. Relación entre morfología de lesión adicional y confirmación de malignidad.	92
Tabla 33. Relación entre perfil inmunohistoquímico y confirmación de malignidad en lesión adicional.	93
Tabla 34. Relación morfología lesión adicional revisada con ecografía/confirmación histológica.	93
Tabla 35. Relación tamaño de lesión adicional revisada con eco/probabilidad de malignidad.	93
Tabla 36. Tratamiento de la axila.	95
Tabla 37. Estudios que estiman la precisión de la RM en la determinación del tamaño del tumor principal.....	106

Tabla 38. Resumen de estudios que valoran las lesiones adicionales contralaterales durante el estadiaje. 113

Índice de abreviaturas

- ACR: American College of Radiology.
- AJCC: American Joint Committee on Cancer.
- AP: anatomía patológica.
- AUC: área bajo la curva.
- BAG: biopsia con aguja gruesa.
- BSGC: biopsia selectiva del ganglio centinela.
- BIRADS®: Breast Imaging Reporting and Data System.
- CC: cráneo caudal.
- CxC: cirugía conservadora.
- CDI: carcinoma ductal infiltrante.
- CIS: carcinoma ductal “in situ”.
- CLI: carcinoma lobulillar infiltrante.
- CLIS: carcinoma lobulillar “in situ”.
- EUSOBI: European Society of Breast Imaging.
- FN: falso negativo.
- FP: falso positivo.
- DS: desviación estándar.
- IC: intervalo de confianza.
- GC: ganglio centinela.
- HDA hiperplasia ductal atípica.
- HDT: hiperplasia ductal típica.
- HLA: hiperplasia lobulillar atípica.
- HER 2: human epidermal growth factor receptor-2.
- M: mastectomía.
- Mx: mamografía.
- MLO: mediolateral-oblicua.
- PAAF: punción aspiración con aguja fina.
- QCA: quirúrgica.
- RE: receptores de estrógeno.
- RM: resonancia magnética.

RH: receptores hormonales.

RP: receptores de progesterona.

RR: riesgo relativo.

THS: tratamiento hormonal sustitutivo.

VAX: vaciamiento axilar.

VN: verdadero negativo.

VP: verdadero positivo.

VPN: valor predictivo negativo.

VPP: valor predictivo positivo.

1 Introducción y justificación

El cáncer de mama es una enfermedad frecuente y potencialmente mortal, constituye un problema de salud pública dada la incidencia y repercusión que tiene tanto sobre la población, como sobre los sistemas sanitarios. Durante la vida las mujeres corren un riesgo de un 12,5% (1 de cada 8) de padecer cáncer de mama y aunque su incidencia ha aumentado, la mortalidad de la enfermedad muestra un descenso en la últimas décadas, probablemente gracias a la universalización de los programas de cribado y a los avances terapéuticos. Aunque la mamografía continúa siendo el método de imagen de primera línea para el estudio del tejido mamario, en las últimas décadas la incorporación de la Resonancia Magnética (RM) al estudio de la mama ha abierto nuevas posibilidades, tanto en el campo del diagnóstico, como del cribado. Su inclusión en los protocolos de estadiaje permite la detección de lesiones ocultas para otras técnicas de imagen, provocando en muchas ocasiones, cambios en el manejo terapéutico de las pacientes. Es “a priori” una potente herramienta en el diagnóstico del cáncer de mama sin embargo, su baja especificidad y la ausencia aún de estudios que avalen el aumento de la supervivencia asociado a su utilización, hacen que su uso esté rodeado de cierta controversia, fundamentalmente fuera del campo de la Radiología.

Con el fin de aportar datos que contribuyan a aclarar cuál es la situación en nuestro medio, en este trabajo analizamos las implicaciones que tuvo la realización de RM prequirúrgica en un grupo de pacientes con nuevo diagnóstico de cáncer de mama, estudiadas en el Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), para evaluar si realmente la información aportada por la RM cambió la actitud terapéutica y el pronóstico.

2 Estado actual del tema

2.1 Epidemiología

2.1.1 Incidencia

Se calcula que en el año 2012 se produjeron 1.676.633 nuevos casos de cáncer de mama en todo el mundo (25% del total de casos de cáncer en mujeres para ese año) de modo que es el tumor diagnosticado con más frecuencia en mujeres (Cancer Research UK, 2015). En España, en 2014 se diagnosticaron 26.354 casos, lo que supone que nuestro país presenta una tasa inferior a la media de la Unión Europea (85,9 vs 108,8 por 100.000) (Galcerán et al., 2014). El cáncer de mama es además una importante causa de mortalidad femenina, ya que en nuestro país provoca la muerte de aproximadamente 6000 mujeres al año.

En Asturias (Comunidad Autónoma a la que pertenece la muestra de este estudio) es el cáncer más frecuente en mujeres, tanto en incidencia como en mortalidad y es la principal causa de muerte en mujeres de entre 45 y 59 años (Guía de recomendaciones clínicas, 2013).

2.1.2 Factores de riesgo

Aunque la etiología del cáncer de mama es desconocida existen una serie de factores de riesgo que parecen influir en su aparición (Manual de Práctica Clínica en Senología, 2015). Explican menos del 50% de los casos e incluyen un amplio abanico de circunstancias, algunas modificables y otras no, que se exponen a continuación.

Sexo, edad y raza: el factor de riesgo más importante para desarrollar un cáncer de mama es el hecho de ser mujer, ya que la incidencia es unas 100 veces superior al varón; esto se ha relacionado con la diferencia de los niveles de estrógenos y progesterona entre ambos sexos (Kopans, 2007). La probabilidad de desarrollar un cáncer de mama también aumenta con la edad (McPherson et al., 2000). Es extremadamente infrecuente antes de la cuarta década de la vida (0,3% en pacientes <30 años), pero el riesgo se incrementa en unas 6,5 veces por encima de los 50 años, de manera que la probabilidad de que una lesión palpable sea maligna, es 8 veces mayor en una mujer de más de 50 años que en una de 35 (Spivey et al., 1982). En los países desarrollados, la máxima incidencia se sitúa entre los 50 y los 70 años.

Factores de riesgo genéticos: se considera que un 5-10% de los casos de cáncer de mama son hereditarios, resultado directo de mutaciones genéticas, siendo las más importantes, las que afectan a los genes BRCA 1 y 2, que junto con otros genes menos prevalentes (TP53, STK11, PALB2 y PTEN) causan aproximadamente el 5-10% de todas las neoplasias de mama heredadas (Antoniou et al., 2003). Aunque BRCA 1 y 2 son genes de alta penetrancia, la probabilidad de desarrollar un tumor en portadoras es variable; un estudio multicéntrico español estimó que el riesgo de cáncer de mama era del 52% (Intervalo de confianza [IC] [95%] 26-69%) para BRCA 1 y del 47% (IC [95%] 29-60%) para BRCA 2 (Milne et al., 2008).

Estas pacientes se someten a programas de cribado especiales, que incluyen el uso de RM, ya que se ha comprobado que en este grupo, tiene una mayor sensibilidad que la mamografía (Kuhl et al., 2005; Lehman et al., 2005b; Houssami et al., 2015).

Antecedentes familiares de cáncer de mama: tener un familiar de primer grado con cáncer de mama duplica el riesgo y tener dos familiares puede llegar a aumentarlo hasta tres veces (Sattin et al., 1985). Sin embargo el 85% por cierto de las mujeres que padecen un cáncer de mama, no tiene antecedentes familiares.

Antecedentes personales de cáncer de mama: la historia personal de cáncer de mama (infiltrante o "in situ") supone un aumento en el riesgo de desarrollar un nuevo tumor, tanto en la misma mama, como en la contralateral, que varía entre autores, aunque se sitúa en torno a un riesgo relativo (RR) de 3 sobre la población general (Harvey y Brinton, 1985; Adami et al., 1985).

Antecedentes personales de otra patología mamaria: existen algunas lesiones cuya presencia está asociada a un incremento del riesgo de padecer cáncer de mama. Las principales son el

carcinoma lobulillar “in situ” (CLIS), que puede aumentar el riesgo entre 5 y 11 veces y las lesiones proliferativas con atipia como la hiperplasia ductal atípica (HDA) o la hiperplasia lobulillar atípica (HLA) que aumentan entre 4 y 7 veces respectivamente el riesgo de padecer cáncer de mama (Chuba et al., 2005).

Densidad mamaria: la mama densa (se denominan así las mamas en las que el tejido fibroglandular predomina marcadamente sobre el tejido graso) supone un aumento del riesgo sobre la población general. Los resultados de un metaanálisis publicado en 2006 establecieron un incremento del riesgo, que variaba en función de la proporción de tejido fibroglandular detectado en la mamografía. Así un porcentaje del mismo de entre el 5-25% se asociaba a un RR de 1,79 (IC [95%] 1,48-2,16), mientras que una proporción de tejido fibroglandular de más del 75% se asoció con un RR de 4,64 (IC [95%] 3,64-5, 91). (McCormack y dos Santos, 2006.)

Irradiación torácica: una exposición de 200 rad (2Gy) duplica el riesgo de padecer cáncer de mama, debido al daño que la radiación provoca sobre el ADN. El aumento del riesgo es directamente proporcional a la dosis recibida, tiene un periodo de latencia de 5 años y se mantiene hasta 25 años después (Dershaw, 1992; Aisenberg et al., 1997). Estas dosis suelen alcanzarse sólo con fines terapéuticos, como en los casos de radioterapia en el tratamiento de Linfoma de Hodgkin, por lo que estas pacientes se consideran de alto riesgo y deben ser seguidas dentro del protocolo específico.

2.1.2.1.1 Factores hormonales:

- Menarquia precoz y menopausia tardía: varios estudios sugieren que la exposición prolongada del tejido mamario a los estrógenos incrementa el riesgo de cáncer de mama (Feinleib, 1968; Hsieh et al., 1990).
- Tratamiento hormonal sustitutivo: el incremento del riesgo se ha asociado a todos los tipos de tratamiento, aunque sólo existen estudios que lo demuestran en relación al tratamiento con estrógenos (Colditz et al., 1995).
- Anticonceptivos orales: aumentan el riesgo de forma moderada, pero sólo de manera transitoria, durante su uso.

Historia reproductiva: el embarazo a término en edad joven y la lactancia se consideran factores protectores (MacMahon et al., 1970).

Otros: existen otros factores como la obesidad en mujeres postmenopáusicas, el tabaco o el alcohol que se asocian a un aumento del riesgo de cáncer de mama.

2.2 Factores pronósticos y predictivos

Los factores pronósticos de una enfermedad son aquellas características clínicas, morfológicas o biológicas que influyen en la supervivencia o en la evolución de la misma; informan de la historia natural de la enfermedad sin tratamiento, reflejando la mayor o menor agresividad del tumor.

Los factores predictivos informan sobre la probabilidad de respuesta o resistencia tumoral a un tratamiento determinado, son factores predictivos de respuesta (Gasparini et al., 1993; Hayes et al., 1998).

Aunque pueden clasificarse por separado, en el caso del cáncer de mama, algunos factores pueden tener al mismo tiempo papel pronóstico y predictivo (como por ejemplo, la expresión de HER 2). Varios de ellos tienen utilidad clínica demostrada y podemos agruparlos en dos categorías, según dependan del tumor o de la paciente.

2.2.1 Factores pronósticos dependientes del tumor

2.2.1.1 *Tamaño tumoral (T)*

Definido como el diámetro mayor del tumor primario infiltrante, es un factor pronóstico reconocido, ya que diversos estudios han demostrado su relación con la supervivencia (Fisher et al., 1969 y 2001; Carter, 1989). En 1989 se publicó un estudio realizado sobre una población de 24.740 pacientes con cáncer de mama, donde la supervivencia a los 5 años variaba de un 91% para tumores menores de 2 cm a un 63% si el tumor medía más de 5 cm. Aunque existe correlación entre el tamaño y la afectación axilar, son factores pronósticos independientes (Carter, 1989).

2.2.1.2 Ganglios axilares (N)

Se considera el factor pronóstico independiente más potente en la mayoría de los grupos de cáncer de mama. Existe una relación inversa entre el número de ganglios afectados y la supervivencia (Fisher et al., 1983).

La afectación ganglionar puede ser:

- Macrometástasis: afectación > 2mm.
- Micrometástasis: afectación de 0,2 a 2 mm.
- Células tumorales aisladas o afectación < 0,2 mm.

La presencia de macrometástasis es un factor pronóstico independiente bien establecido, mientras el valor de las micrometástasis o de las células tumorales aisladas está menos claro.

2.2.1.3 Grado histológico y nuclear

Se calcula según el sistema de gradación de Scarf-Bloom-Richardson (SBR) modificado, que tiene en cuenta distintas características anatomopatológicas del tumor (porcentaje de formación tubular, actividad mitótica y pleomorfismo nuclear). Del resultado del análisis de dichos factores se establecen 3 grados; 1 o bajo grado, 2 o grado intermedio y 3 o alto grado. Cuanto mayor es el grado nuclear, peor es el pronóstico (Elston y Ellis, 1991).

2.2.1.4 Índice de proliferación celular (Ki67)

Es una proteína asociada con la proliferación celular, de manera que un alto valor de Ki67 se asocia con peor pronóstico. En la última reunión del Consenso de St. Gallen (Coates et al., 2015) se considera como un factor pronóstico importante en la toma de decisiones terapéuticas. Aunque el valor que separa tumores de alta y baja proliferación debe adaptarse a los resultados del propio laboratorio, establece que si la medida de Ki67 en un centro es 20%, la presencia de <10% de células con positividad nuclear para Ki67 se podría considerar baja proliferación y >30% alta.

2.2.1.5 Invasión Vásculo-Linfática

Se define como la presencia de émbolos tumorales intraendoteliales en el tejido adyacente al tumor invasivo. Se trata de un factor de mal pronóstico (Pinder et al., 1994), aunque no debe

ser tenido en cuenta de manera aislada en la toma de decisiones terapéuticas, ya que probablemente, está asociado a otros factores pronósticos (tamaño tumoral, afectación ganglionar o grado nuclear).

2.2.1.6 Subtipos histológicos

Existen subtipos como el tumor papilar, mucinoso, medular y adenoide quístico que se asocian a mejor pronóstico, mientras el micropapilar y metaplásico lo hacen a peor evolución.

2.2.1.7 Receptores estrogénicos (RE)

Múltiples estudios han asociado la positividad a RE con mayor supervivencia global. Es un factor predictivo conocido desde 1977, tanto en enfermedad local como avanzada, ya que predice la respuesta a la terapia hormonal (Vollenweider-Zerargui et al., 1986).

2.2.1.8 Receptores de progesterona (RP)

Se consideran un factor pronóstico independiente de los receptores estrogénicos para predecir la buena respuesta al tratamiento hormonal (Osborne et al., 1980; Bardou et al., 2003).

2.2.1.9 HER 2 (Human epidermal growth factor-2 receptor)

La sobreexpresión de receptor HER 2 (*human epidermal growth factor receptor-2*) fue considerado inicialmente como un factor de mal pronóstico en todas las pacientes con cáncer de mama. Sin embargo, el desarrollo de tratamientos específicos con anticuerpos dirigidos contra HER 2 ha mejorado la evolución de estas pacientes, atenuando las diferencias en el pronóstico. Es por ello que el estudio de HER 2 se considera imprescindible antes de iniciar el tratamiento de cáncer de mama.

2.2.2 Factores pronósticos dependientes de la paciente

2.2.2.1 Edad

La edad inferior a 35 años representa un factor pronóstico adverso, con mayor probabilidad de recidiva y muerte (Nixon et al., 1994; Voogd et al., 2001).

2.2.2.2 Raza

En Estados Unidos, el pronóstico y la supervivencia es peor en las mujeres de raza negra.

Existen otros factores pronósticos reconocidos pero cuya utilidad clínica está pendiente de validar, como por ejemplo la proteína p53 o la angiogénesis, entre otros.

2.3 Tipos de cáncer de mama

El cáncer de mama constituye una enfermedad marcadamente heterogénea, con características clínicas, radiológicas, patológicas y biológicas diferentes, lo que explica la variabilidad existente entre pacientes tanto en el pronóstico, como en la respuesta a los diferentes tratamientos. Clásicamente se han utilizado las características anatomopatológicas para clasificarlo, sin embargo, este sistema tiene una utilidad clínica limitada, puesto que prácticamente carece de valor pronóstico. Los esquemas de clasificación más modernos, basados en la caracterización inmunohistoquímica del tumor, permiten predecir con mayor exactitud la evolución del tumor y así establecer la necesidad o no de tratamiento sistémico (Viale, 2012).

2.3.1 Clasificación anatomopatológica

El carcinoma de mama se divide en carcinoma preinvasivo o “in situ” y carcinoma invasivo o infiltrante. A su vez, dentro del carcinoma infiltrante se diferencian varios tipos de los cuales, el más frecuente es el carcinoma ductal infiltrante “no específico”, que supone alrededor del 75% de todos los cánceres de mama. La clasificación de las diversas variedades de cáncer de mama más utilizada es la de la OMS, cuya última revisión data de 2012 (Lakhani et al., 2012).

Se basa en el aspecto histológico del tumor primario y se distinguen tumores epiteliales, mesenquimales, mixtos, procesos linfoproliferativos y metástasis de tumores con origen en otros órganos. Nos centraremos únicamente en los tumores epiteliales.

2.3.1.1 Carcinoma Ductal Infiltrante

Es el tipo histológico más frecuente. Representa un grupo heterogéneo de tumores caracterizados por una proliferación celular que, en mayor o menor medida, forma túbulo (desprovistos de membrana basal), a su vez rodeados por una sola hilera celular que presenta distintos grados de atipia. Es frecuente su asociación a carcinoma “in situ”.

Radiológicamente suelen presentarse como una masa irregular.

2.3.1.2 Carcinoma Lobulillar infiltrante (CLI)

Es el segundo tipo histológico en frecuencia y es habitual su presentación con afectación multicéntrica y bilateral. Se caracteriza por la existencia de una proliferación de células pequeñas, con núcleo redondo que se disponen “en fila india”, rodeando conductos mamarios conservados. Es frecuente su asociación a carcinoma lobulillar in situ.

Suele manifestarse clínicamente como una masa palpable y radiológicamente como una anomalía en las mamografías, de características similares a otros carcinomas invasivos; sin embargo, con frecuencia su presentación es sutil, tanto clínica, como radiológicamente. En el examen clínico puede apreciarse sólo un área de engrosamiento o induración sin márgenes definidos y los hallazgos en mamografía varían desde un nódulo, a una zona de densidad asimétrica o distorsión de la arquitectura, pudiendo no haber alteración mamográfica incluso en presencia de masa palpable. La ecografía puede ser más sensible en su detección y la RM es de ayuda en el diagnóstico.

2.3.1.3 Carcinoma Tubular

Es una variedad histológica que se asocia típicamente con limitado potencial metastásico y excelente pronóstico. Constituye alrededor del 2% de los tumores en la mayoría de las series, siendo más frecuente su diagnóstico en los programas de cribado.

La forma de presentación más frecuente es la existencia de alteración mamográfica (distorsión o microcalcificaciones), sin masa palpable.

2.3.1.4 Carcinoma Cribiforme

Tumor poco frecuente, con un excelente pronóstico. Es habitual su asociación con carcinoma ductal “in situ”.

2.3.1.5 Carcinoma Mucinoso

Constituye aproximadamente el 2% del cáncer de mama. Histológicamente se caracteriza por la presencia de nidos celulares flotando en lagos de mucina y se asocia con pronóstico favorable. Se puede dividir en tipo A (con grandes cantidades de mucina extracelular) y tipo B o hiper celular, el cual presenta frecuentemente diferenciación neuroendocrina.

La edad media de presentación es de 70 años y el pronóstico es excelente, con baja incidencia de enfermedad metastásica. Mamográficamente los carcinomas mucinosos pueden simular un proceso benigno presentándose como masas lobuladas, o bien comportarse como lesiones mal definidas.

2.3.1.6 Carcinoma con hallazgos Medulares

Se incluyen en esta categoría el Carcinoma Medular, Carcinoma Medular Atípico o Carcinoma con hallazgos Medulares y algunos Carcinomas de Tipo No Especificado. Representa menos del 5% de los carcinomas invasivos.

Se caracteriza por presentar células muy atípicas, pero a pesar de su apariencia histológica agresiva, se asocian a un pronóstico favorable. Suelen presentarse en gente más joven que el resto de los carcinomas; generalmente como masa palpable.

2.3.1.7 Carcinoma con Diferenciación Apocrina

Cualquier tipo histológico de cáncer de mama (tanto infiltrante como “in situ”) puede presentar diferenciación apocrina. En el caso de que este cambio afecte a más del 90% de las células se habla de Carcinoma Apocrino.

2.3.1.8 Carcinoma de Células en Anillo de Sello

Son tumores ricos en mucina la cual se acumula en el interior de las células, empujando el núcleo hacia la periferia, lo que les confiere el aspecto “en anillo de sello”. En la mama los tumores compuestos exclusivamente por estas células son muy poco frecuentes, sin embargo esta diferenciación celular puede aparecer en diversos tipos histológicos como el Carcinoma Lobulillar (tanto en la variante clásica como la pleomórfica) o con menos frecuencia en el Carcinoma Ductal Infiltrante.

2.3.1.9 Carcinoma Micropapilar Infiltrante

Es una variante histológica caracterizada por la presencia de pseudopapilas. Muestra gran tendencia a la diseminación linfática por lo que el número de ganglios afectados suele ser mayor que en otras variantes histológicas. Es frecuente la recidiva.

2.3.1.10 Carcinoma Metaplásico

Se caracteriza por la diferenciación del epitelio neoplásico hacia epitelio escamoso y/o elementos mesenquimales como células rabdomioides, condroides, óseas, fusiformes, etc. Recibe diferentes denominaciones según sus componentes y representa alrededor del 1% de todos los carcinomas infiltrantes mamarios. La mayoría son “Triple negativo”.

2.3.1.11 Variantes Raras

Carcinoma con hallazgos Neuroendocrinos, Carcinoma Secretor, Carcinoma Papilar Infiltrante; Carcinoma de Células Acinares, Carcinoma Adenoide Quístico, Carcinoma Mucoepidermoide, Carcinoma Polimorfo, Carcinoma Oncocítico, Carcinoma Rico en Lípidos, Carcinoma de Células Claras rico en Glucógeno, Carcinoma Sebáceo, Tumores de tipo Glándulas Salival/Anejo Cutáneo.

2.3.2 Clasificación molecular del cáncer de mama

En el año 2000, Perou y colaboradores, definieron 5 tipos de cáncer de mama mediante un estudio molecular; Luminal A, Luminal B, Basal Like, HER 2 positivo y Normal Like, aunque este último carece de correlación clínica, por lo que no se acostumbra a utilizar en la práctica diaria

(Perou et al., 2000). El elevado coste y dificultad técnica de los *arrays* de secuenciación han propiciado la utilización de una clasificación más sencilla propuesta por Cheang basada en los datos de inmunohistoquímica de expresión de RE y RP, HER 2 y en el índice de proliferación celular Ki 67 (Cheang et al., 2009) (Tabla 1).

2.3.2.1 Tipo LUMINAL

Es el tipo más frecuente, constituye alrededor del 75-80% de los cánceres de mama. Se caracteriza por la alta expresión de genes asociados a las células epiteliales lumbinales del ducto mamario. Engloba el grupo de tumores que expresan RE. Dentro de este grupo se definen 2 subtipos con pronóstico y evolución diferente.

- **Luminal A.** Se caracterizan por presentar RE y RP positivos, negatividad para HER 2 y un Ki 67 bajo. Representan un 50-60% de los tumores lumbinales. Tienen mejor pronóstico con menor incidencia de recaídas, sobre todo viscerales o que afecten al SNC. En caso de recaer la localización más frecuente es ósea. Responden bien a la hormonoterapia pero presentan escaso beneficio con la quimioterapia.
- **Luminal B.** Presentan RE positivos, pero los RP pueden ser positivos o negativos, al igual que el HER 2. El Ki 67 suele ser alto. Representan el grupo de tumores lumbinales de mal pronóstico, las recidivas viscerales son más frecuentes y la supervivencia desde el diagnóstico es inferior. Se benefician tanto de la hormonoterapia como de la quimioterapia.

2.3.2.2 Triple negativo

Los tumores Triple negativo (Triple-) se caracteriza por su negatividad a los receptores hormonales (RH) y HER 2. Constituye un 10-15% de los cánceres de mama. Es un grupo muy heterogéneo, que se sigue estudiando ampliamente. Una variante es el denominado “Tipo Basal-like”, que se asocia con la expresión del gen BRCA1.

La quimioterapia es el único tratamiento disponible y presentan “la paradoja del Triple-” ya que aunque responden bien al tratamiento la duración de la respuesta es corta.

2.3.2.3 HER 2 positivo

Los tumores HER 2 positivos (HER 2+) se caracterizan por tener receptores de estrógenos negativos y alta expresividad de genes relacionados con la amplificación de HER 2. Tienen peor pronóstico que los luminales A y B. Son subsidiarios de terapias con anticuerpos monoclonales específicos, aunque también responden a algunos esquemas de quimioterapia (Tabla 1).

Tabla 1. Características clínicopatológicas de los subtipos de cáncer de mama.

Subtipo	Características clínicopatológicas
Luminal A	RE y/o RP+, HER 2-, Ki67≤14%
Luminal B	Luminal B HER 2- RE y/o RP+, HER 2-, Ki67≤14%
	Luminal B HER 2+ RE y/o RP+, HER 2+, cualquier Ki67
HER 2+ (no Luminal)	HER 2+, RE y RP -
Triple-	HER,RE y RP -

2.4 Estadaje del cáncer de mama

El estadaje hace referencia a la agrupación de pacientes según la extensión de su enfermedad. Se utiliza el sistema TNM (*Tumor, Node, Metastases*) que en tumores sólidos establece diferentes estadios en función del tamaño tumoral (T), la afectación ganglionar (N) y la existencia de metástasis (M). Es útil para determinar la elección del tratamiento en cada paciente, estimar su pronóstico y comparar los resultados de diferentes programas terapéuticos (Manual de Práctica Clínica en Senología, 2015). Aunque inicialmente para el cáncer de mama existían dos versiones, una desarrollada por *The International Union Against Cancer* (UICC) y otra por *The American Joint Committee on Cancer* (AJCC), desde 1987 existe una única clasificación sobre la que se realizan revisiones periódicas (Singletary y Conolly, 2006). A continuación se expone la última versión, que data de 2010 (AJCC, 2010).

2.4.1 Clasificación TNM

2.4.1.1 Tumor primario (T)

TX: El tumor primario no puede ser evaluado.

T0: No evidencia tumoral.

Tis: Carcinoma “in situ”.

- Tis: (DCIS): Carcinoma Ductal “in situ”.
- Tis: (LCIS): Carcinoma Lobular “in situ”.
- Tis (Paget): Enfermedad de Paget del pezón sin tumor subyacente. (Nota: si hay tumor asociado al Paget, se clasifica según el tamaño del tumor intramamario).

T1: Tumor de 2 cm o menos de diámetro mayor.

- T1 mic: Microinvasión 0,1 cm o menos de diámetro mayor.
- T1a: Tumor de más de 0,1 cm hasta 0,5 cm de diámetro mayor.
- T1b: Tumor >0,5 cm pero < 1 cm de diámetro mayor.
- T1c: Tumor > 1 cm hasta 2 cm de diámetro mayor.

T2: Tumor >2 cm hasta 5 cm de diámetro mayor.

T3: Tumor >5 cm de dimensión.

T4: Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a pared torácica o piel (ulceración o nódulos cutáneos).

- T4a: Extensión a la pared torácica (costillas, músculos intercostales o serrato anterior)
- T4b: Edema (incluyendo “piel de naranja”), ulceración cutánea o letálides ipsilaterales, siempre y cuando no se cumplan criterios clínicos de carcinoma inflamatorio.
- T4c: T4a y T4b.
- T4d: Carcinoma inflamatorio.

NOTA: La retracción cutánea, de pezón u otra afectación cutánea, excepto las descritas para T4b o T4d, pueden darse en T1-T3 sin alterar la clasificación

2.4.1.2 Ganglios regionales(N)

Nx: La cadena ganglionar no puede ser evaluada (Ej. resecaadas previamente).

N0: Ausencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales.

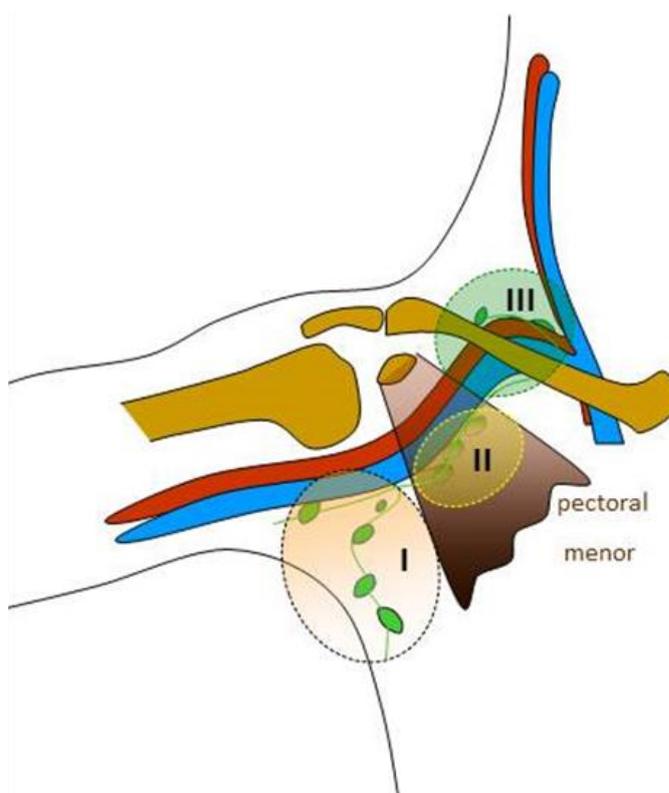
N1: Metástasis axilares ipsilaterales móviles, niveles I y II (Figura 1).

N2: Metástasis en ganglios axilares ipsilaterales nivel I, II fijos; o metástasis en ganglios mamaros internos ipsilaterales clínicamente aparentes (por clínica o pruebas de imagen) y ausencia de metástasis en ganglios axilares clínicamente evidentes.

- N2a: Metástasis en ganglios axilares ipsilaterales nivel I, II fijados entre ellos o a otras estructuras.
- N2b: Metástasis sólo en ganglios mamaros internos ipsilaterales clínicamente aparentes y ausencia de metástasis en ganglios axilares ipsilaterales nivel I, II clínicamente evidentes.

N3: Metástasis en ganglios infraclaviculares (nivel III axilar) ipsilaterales con o sin adenopatías axilares nivel I, II, o con apariencia clínica en cadena mamaria interna ipsilateral y en presencia clínica de adenopatía axilar, o metástasis en región supraclavicular ipsilateral con o sin afectación de la región axilar o mamaria interna.

- N3a: Metástasis en ganglios infraclaviculares ipsilaterales.
- N3b: Metástasis en ganglios de cadena mamaria interna y región axilar ipsilaterales.
- N3c: Metástasis en ganglios supraclaviculares ipsilaterales.



Nivel I: gg en situación lateral al borde externo del mm pectoral menor.

Nivel II: gg localizados entre los márgenes lateral y medial del mm pectoral menor.

Nivel III: gg mediales al margen interno del mm pectoral menor.

Figura 1. Niveles axilares.

2.4.1.3 Metástasis a distancia (M)

M0: No evidencia clínica o radiológica de metástasis.

cM0 (i+): No evidencia clínica o radiológica de metástasis, pero hay detección de depósitos tumorales detectables microscópicamente o por medios moleculares en sangre, médula ósea u otro tejido no regional, inferior a 0,2mm en pacientes asintomáticos.

M1: Metástasis detectadas y determinadas por clínica y radiología significativa y/o histológicamente superiores a 0,2mm.

NOTA: Existen prefijos modificantes del TNM, según el estadiaje se realice mediante exploración clínica (c), examen histopatológico (p), posterior a tratamiento neoadyuvante (y) o en recurrencias o recidivas locales (r).

Las combinaciones de las subcategorías T, N y M definen cinco estadios que son designados como 0, I, II, III y IV, con sus subgrupos (IA y IB, IIA y IIB, IIIA, IIIB y IIIC) en orden ascendente de gravedad, y es conocido como sistema TNM de estadificación (Tabla 2).

Tabla 2. Clasificación del cáncer de mama por estadios.

Estadio	T	N	M
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1 (incluye T1mic)	N0	M0
Estadio IB	T0 T1 (incluye T1mic)	N1mic N1mic	M0 M0
Estadio IIA	T0 T1 (incluye T1mic) T2	N1 N1 N1	M0 M0 M0
Estadio IIB	T2 T3	N1 N0	M0 M0
Estadio IIIA	T0 T1 (incluye T1mic) T2 T3 T3	N2 N2 N2 N1 N2	M0 M0 M0 M0 M0
Estadio IIIB	T4 T4 T4	N0 N1 N2	M0 M0 M0
Estadio IIIC	Cualquier T	N3	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Esta clasificación tiene implicaciones pronósticas y terapéuticas, aunque debe tenerse en cuenta que actualmente es necesario valorar otros factores que influyen en la elección del tratamiento, como son los RH y resto de características biológicas específicas del tumor referidas anteriormente.

2.5 Métodos de diagnóstico por imagen

2.5.1 Mamografía

La mamografía es el método de imagen de elección en el diagnóstico de la patología mamaria ya que permite la detección y caracterización de las lesiones de la mama. Tiene la capacidad de detectar el cáncer en fases iniciales, antes de que produzca manifestaciones clínicas.

Se utiliza en dos escenarios diferentes, el cribado (en pacientes asintomáticas) y el diagnóstico (en pacientes con clínica mamaria).

Empieza radiación ionizante, por lo que no se recomienda su realización antes de los 30 años de edad. Habitualmente el estudio incluye dos proyecciones de cada mama, mediolateral-oblicua (MLO) y cráneo-caudal (CC), aunque pueden obtenerse proyecciones adicionales en caso de ser necesario (Figuras 2 y 3).

Los estudios de cribado en España siguiendo las recomendaciones del Consejo de Europa, se realizan cada dos años a mujeres con edades comprendidas entre los 50-69 años. Esta recomendación se basa en la existencia de ensayos clínicos aleatorios que han demostrado la efectividad del cribado en la disminución de la mortalidad por cáncer de mama (Tabar et al., 1985; Nyström et al., 2002; Bonfill Cosp et al., 2001).

Además de como método de cribado la mamografía se utiliza con fines diagnósticos, es decir, para estudio del tejido mamario en mujeres que refieren clínica mamaria (nódulo palpable, secreción, etc.).

En los últimos años la mamografía convencional (analógica o en placa) ha sido sustituida por la mamografía digital, en la cual la imagen se adquiere como una señal electrónica que se visualiza en un monitor. Presenta ciertos beneficios frente a la mamografía analógica como son la eliminación de ciertos artefactos o de la variabilidad debida a la película, además permite aumentar la eficiencia del técnico, realizar telemamografía y facilitar la aplicación de sistemas de detección asistida por ordenador (CAD).

La sensibilidad de la mamografía es variable ya que depende de la densidad de las mamas, cuando las mamas son de baja densidad (formadas fundamentalmente por tejido graso) puede llegar a ser del 96%, sin embargo, es mucho menor en mamas densas (formadas fundamentalmente por tejido glandular) ya que el cáncer tiene una densidad similar al

tejido mamario y queda oculto por la superposición de este. La especificidad se sitúa entre el 94-97% (Humphrey et al., 2002).

En un intento por aumentar la sensibilidad de la mamografía se han investigado nuevas técnicas diagnósticas, siendo la tomosíntesis el principal producto de dichas innovaciones.

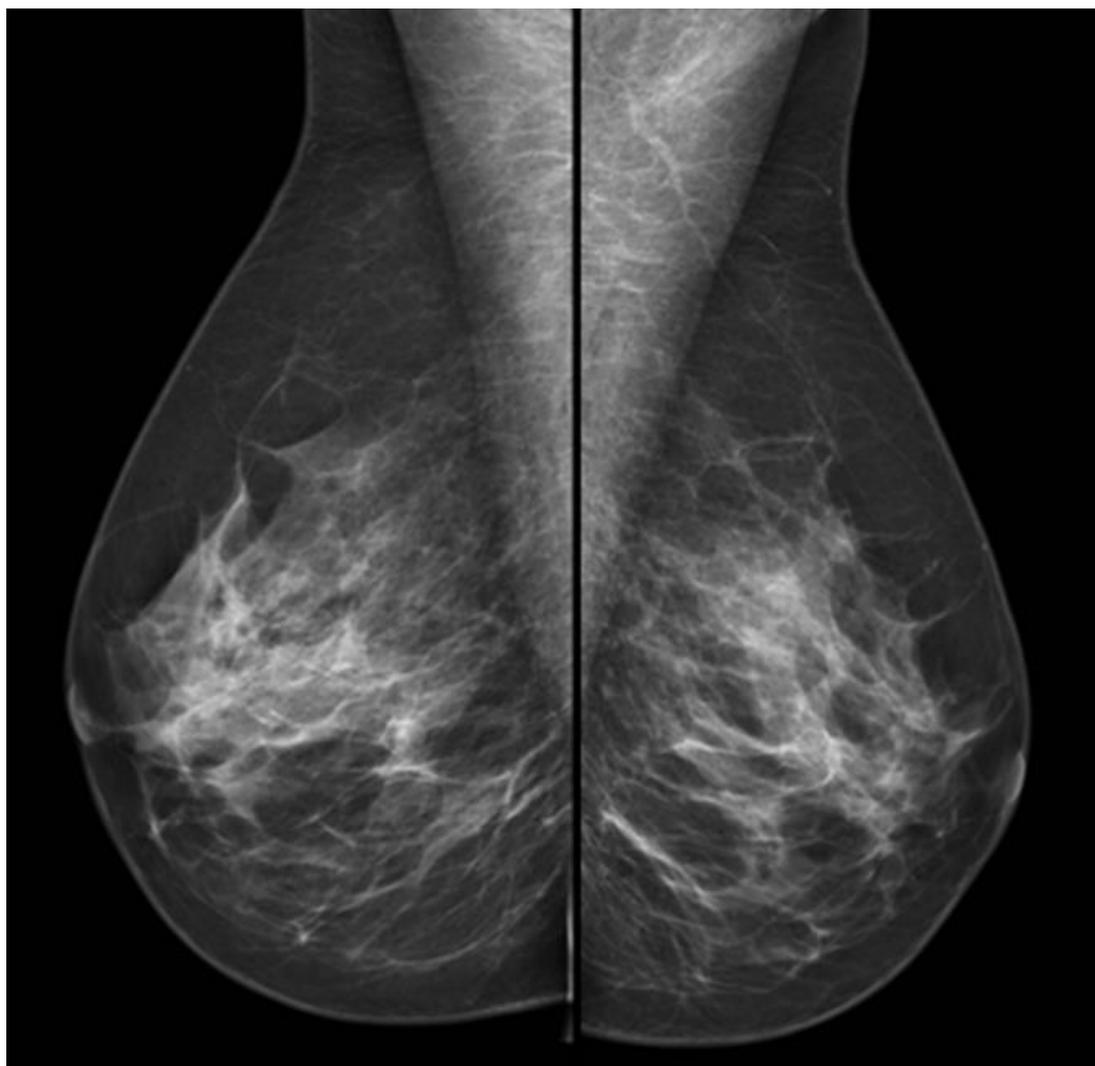


Figura 2. Mamografía. Proyecciones MLO bilaterales.

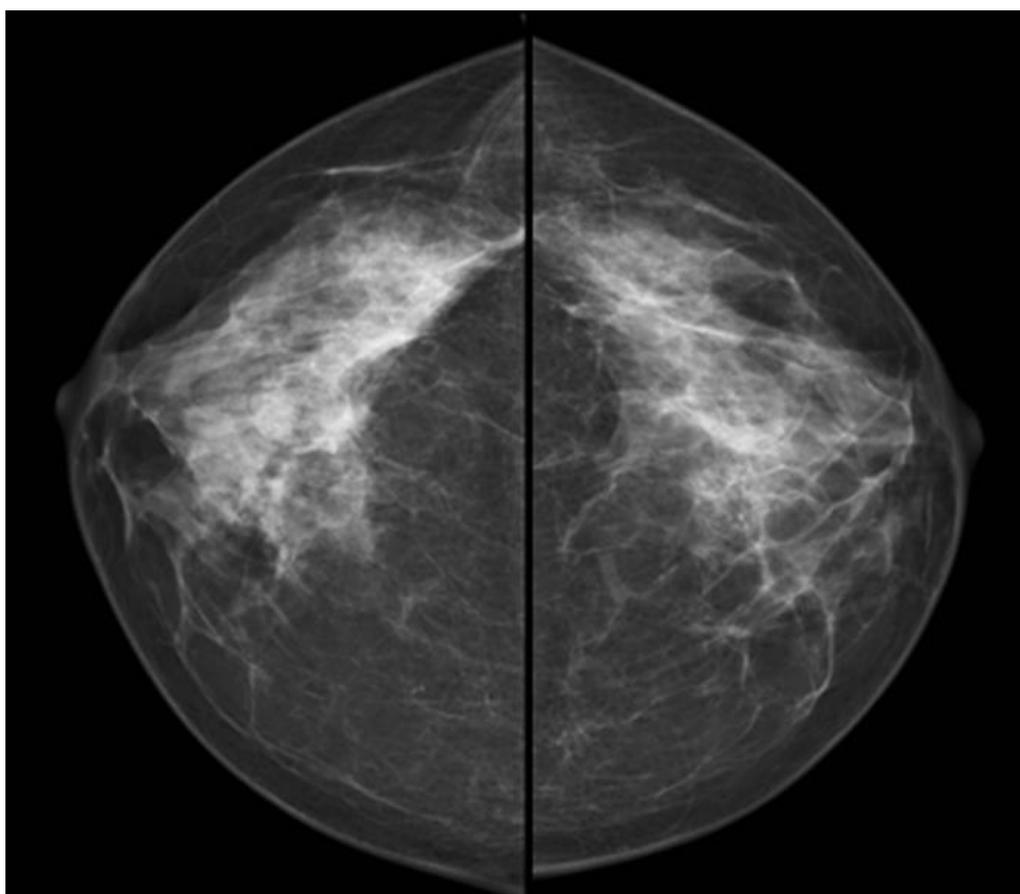


Figura 3. Mamografía. Proyecciones CC bilaterales.

2.5.2 Tomosíntesis

La tomosíntesis es una técnica novedosa en la que para la obtención de la imagen el tubo de rayos X se mueve, a diferencia de la mamografía 2D en la que permanece fijo. El movimiento del tubo consiste en la realización de un arco de amplitud variable (entre 11 y 60°) durante el cual emite múltiples pulsos de radiación de baja dosis, que atraviesan la mama comprimida y son recogidos por el detector. La información es procesada y reconstruida en cortes (normalmente de 1 mm de espesor) paralelos al detector, obteniendo imágenes consecutivas de la mama que conforman el estudio de tomosíntesis (Martínez y Etxano, 2015). Puede realizarse en proyección MLO, lateral o CC.

Su principal ventaja es la disminución de la superposición del tejido, lo que permite mejorar la precisión diagnóstica frente al estudio 2D (Figuras 4 y 5).

El uso combinado de la mamografía y la tomosíntesis aunque presenta limitaciones (sobre todo en relación con la dosis) ha supuesto una mejora en la detección del cáncer de mama, sobre todo en mamas densas (aquellas en las que la cantidad de tejido fibroglandular es muy superior a la de tejido graso) (Rafferty et al., 2013; Mariscotti et al., 2014).

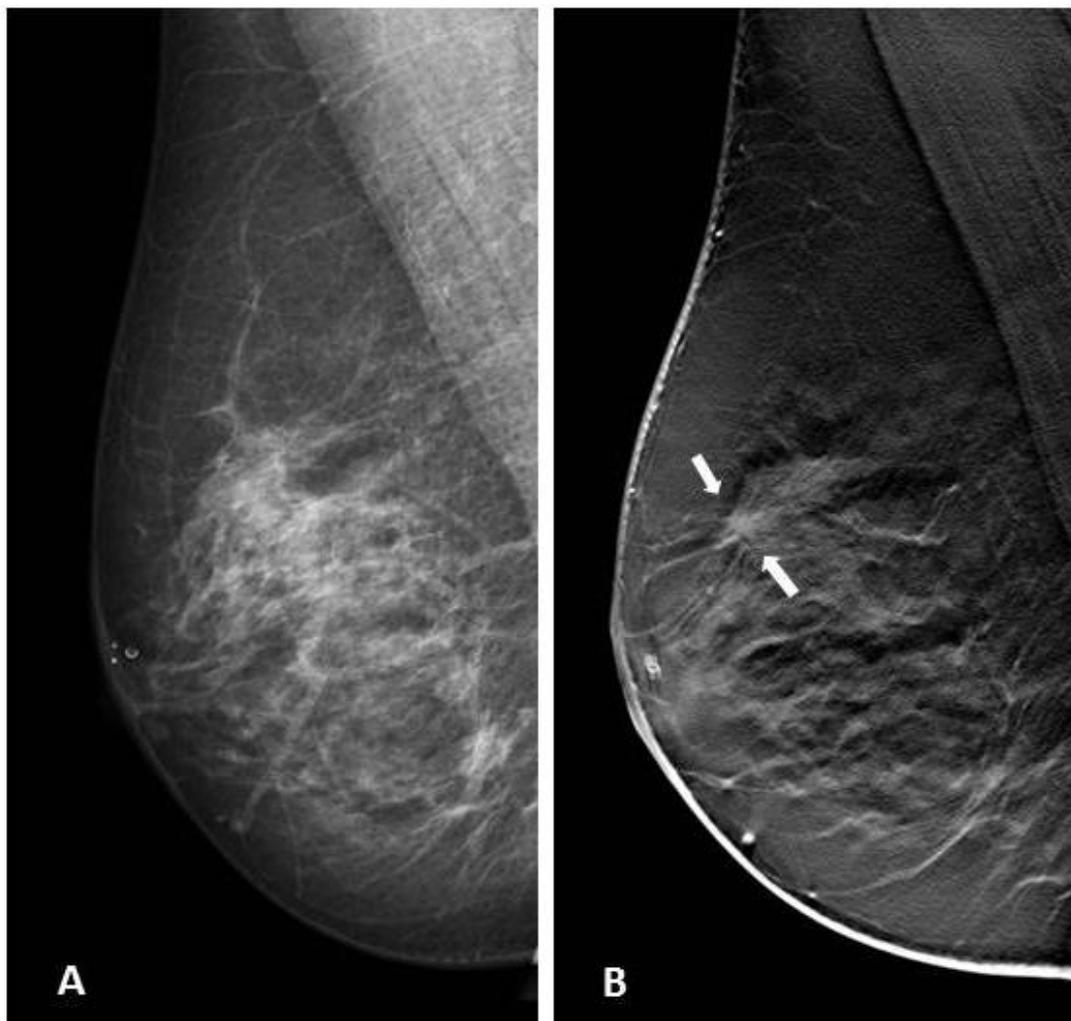


Figura 4. Mamografía 2D (A) y corte de tomosíntesis de la misma paciente (B). En el estudio de tomosíntesis se identifica una distorsión (flechas) que en el estudio 2D quedaba oculto por superposición de tejido, se realizó ecografía y BAG ecoguiada con resultado de “carcinoma in situ”.

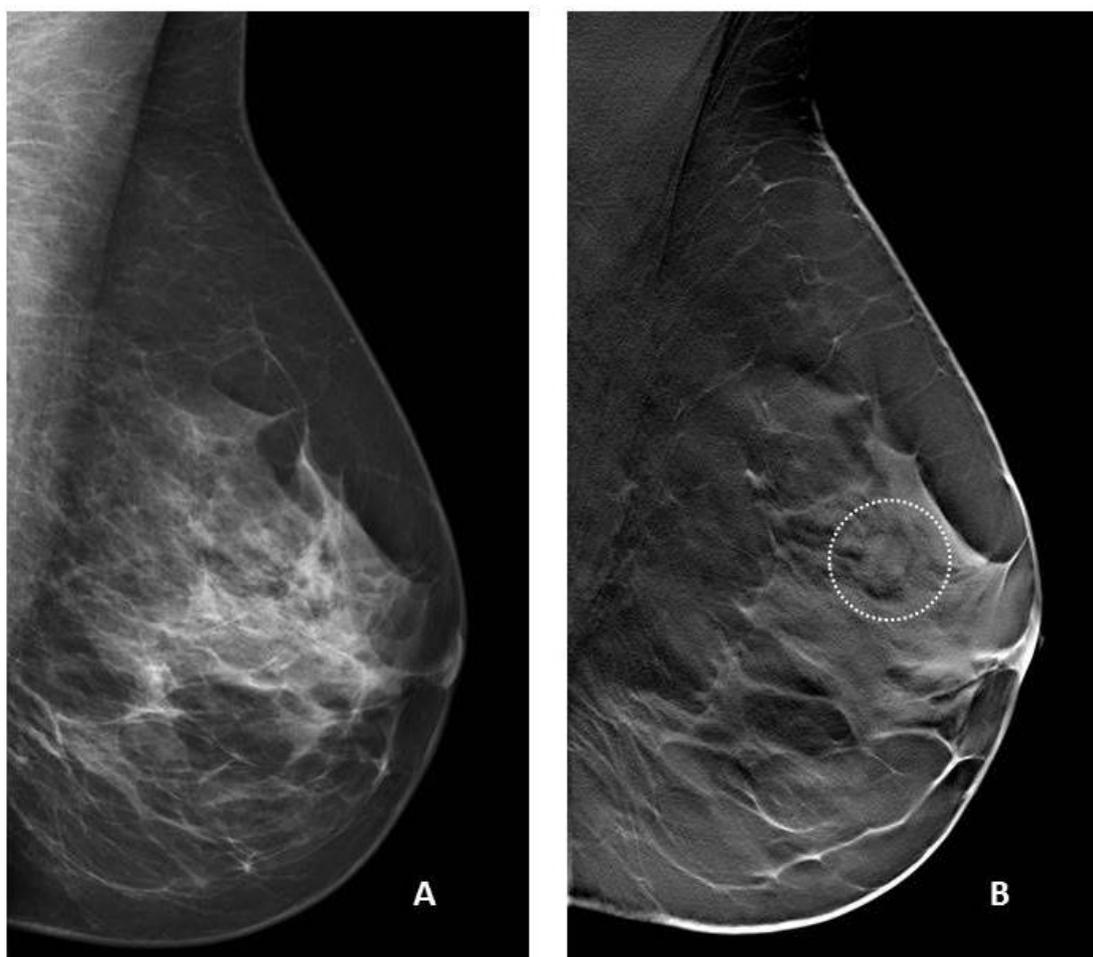
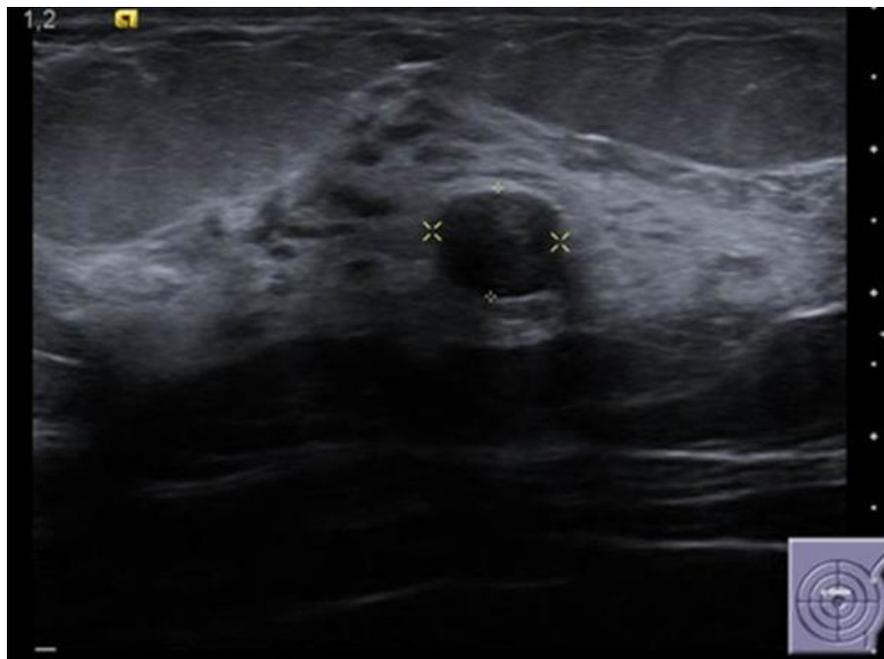


Figura 5. Mamografía 2D (A) y corte de tomosíntesis de la misma paciente (B). En el estudio de tomosíntesis se identifica un nódulo de márgenes circunscritos (círculo), que en la mamografía 2D quedaba oculto por la superposición del tejido fibroglandular.

2.5.3 Ecografía

La ecografía es una herramienta diagnóstica de gran utilidad en el estudio del tejido mamario. A diferencia de la mamografía ni la densidad, ni la superposición del tejido suponen inconveniente en la interpretación de las imágenes (Figura 6). Por otra parte, puesto que la imagen se obtiene mediante la utilización de ultrasonidos (no utiliza radiación ionizante), es la técnica de elección en pacientes jóvenes (<30 años), embarazadas o en período de lactancia. Permite asimismo un estudio “en tiempo real” lo que le da gran valor en el estudio de nódulos palpables, así como guía para realización de procedimientos intervencionistas como la punción-aspiración con aguja fina (PAAF), la biopsia con aguja

gruesa (BAG) o el marcaje prequirúrgico de lesiones no palpables (cutáneo o mediante arpón-guía).



**Figura 6. Ecografía de mama. Nódulo hipoecogénico de márgenes circunscritos (fibroadenoma).
Corresponde con la lesión descrita en la Figura 5.**

Tiene además gran importancia como técnica complementaria a la RM ya que, como se describe más adelante, la RM tiene alta sensibilidad para la detección de lesiones malignas sin embargo, su valor predictivo positivo (VPP) es variable. Esto hace que los hallazgos sospechosos encontrados en un estudio de RM deban ser siempre confirmados histológicamente antes de tomar una decisión terapéutica basada en los mismos. La técnica de referencia a tal efecto sería la biopsia guiada por RM sin embargo, es una técnica cara y no disponible en muchos centros, hecho que motivó la búsqueda de métodos alternativos de confirmación histológica. En este punto la ecografía “dirigida” o ecografía “de segunda mirada” tiene un papel fundamental (Hooley et al., 2013). En 2009 el grupo de De Martini, demostró que el estudio de eco en este contexto puede detectar hasta casi el 50% de las lesiones halladas en la RM (De Martini et al., 2009) y se refieren porcentajes aún más altos en estudio posteriores (Carbognin et al., 2010; Candelaria y Fornage, 2011; Hong et al., 2015). La detección de dichas lesiones permite realizar la biopsia con guía ecográfica, método mucho más barato e incluso mucho más cómodo para la paciente, que la biopsia guiada por RM.

2.5.4 Resonancia Magnética

La RM de mama es una valiosa herramienta en la evaluación del tejido mamario. A diferencia de la mamografía y la ecografía no sólo aporta información morfológica sobre las lesiones mamarias, si no que introduce datos acerca de la vascularización y cinética circulatoria de las mismas (Camps, 2011).

En la década de los 90 cuando se introdujo la RM en el estudio de la patología mamaria, la expectación fue enorme, sin embargo, tras el optimismo inicial, las limitaciones de la técnica se hicieron claramente patentes. La ausencia de protocolos de imagen y de estandarización de los hallazgos, la carencia de materiales compatibles con RM para realización de pruebas intervencionistas, así como la ausencia de estudios que demostraran la especificidad y el VPP de la prueba, hicieron que se entrara en un periodo de escepticismo acerca de la utilidad de la misma.

En los últimos años la mejora técnica en las máquinas de RM (que permiten reducir la duración de las secuencias), el desarrollo de antenas de superficie específicas para el estudio de la mama (que mejoran la imagen, a la vez que permiten realizar un estudio simultáneo de ambas mamas), la incorporación de contrastes paramagnéticos al mercado, la existencia de algunas guías referentes tanto a las características técnicas con que debe ser realizado el estudio, como a la interpretación de los hallazgos y la existencia de diferentes estudios que avalan su utilidad, han convertido a la RM de mama en una herramienta clave en el estudio del tejido y la patología mamaria.

2.6 Tratamiento del cáncer de mama

Aunque la cirugía sigue siendo la piedra angular del tratamiento del cáncer de mama la radioterapia y la oncología médica tienen un papel fundamental en el control de la enfermedad.

2.6.1 Tratamiento quirúrgico

En el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama deben considerarse la cirugía de la glándula mamaria así como la de su drenaje linfático.

2.6.1.1 Cirugía de la mama

La intencionalidad de la cirugía debe ser siempre radical (conseguir la extirpación de la enfermedad loco-regional) con buen resultado estético. El tipo de cirugía elegida dependerá de la estadificación, es decir del tamaño del tumor, así como de la relación de este con el tamaño de la mama. Aunque inicialmente la mastectomía era el tratamiento de elección, la publicación de estudios que demostraron la misma supervivencia en pacientes tratadas con cirugía radical, que aquellas a las que se realizaba cirugía conservadora seguida de tratamiento radioterápico, supuso un importante cambio en el manejo quirúrgico del cáncer de mama (Veronesi et al., 1981 y 2002; Van Dongen et al., 2000; Fisher et al., 2002; Poggi et al., 2003).

2.6.1.1.1 Cirugía conservadora (CxC)

Su finalidad es minimizar los riesgos de recurrencia local, consiguiendo un resultado estético aceptable; con intención curativa, combina una cirugía menos agresiva que la mastectomía, con la radioterapia postoperatoria.

Inicialmente son tributarias de CxC las pacientes con lesiones T1-3 con N0-1 y M0 de la clasificación TNM, siendo condición indispensable el tratamiento posterior con radioterapia.

La CxC está contraindicada en ciertas situaciones (NCCN Guidelines, 2015):

- Gestantes, en las que sería necesario realizar radioterapia adyuvante antes de finalizar el embarazo.
- Microcalcificaciones extensas.
- Lesiones multicéntricas.
- Márgenes positivos en los que ya se ha realizado re-excisión.

Se consideran contraindicaciones relativas:

- Relación inadecuada entre tamaño mama/tamaño lesión.
- Enfermedad de Paget del pezón, con otra lesión mamaria.

- Multifocalidad son resultado cosmético aceptable. En estos casos pueden valorarse técnicas oncoplásticas.
- Radioterapia previa en la mama o en la pared torácica.
- Contraindicación de radioterapia por enfermedad activa del tejido conectivo (especialmente esclerodermia y lupus).

Posteriormente se dará RT complementaria.

2.6.1.1.2 Mastectomía

La Mastectomía fue desarrollada inicialmente por Halsted a finales del siglo XIX como técnica curativa del cáncer de mama, ya que sus antecesores sólo utilizaban la cirugía con fines paliativos (Ghossain y Ghossain, 2009). Consistía en la extirpación de todo el tejido mamario, los músculos y los ganglios axilares (Halsted, 1894). Medio siglo después, surgieron nuevas corrientes, una más agresiva que incluía además la extirpación de la cadena mamaria interna (Urban y Baker, 1952) y otra más conservadora, que establecía variantes a la mastectomía de Halsted, preservando el músculo pectoral mayor (Patey y Dyson, 1948; Merola y Remi, 1975) o ambos músculos pectorales (Madden et al., 1972). Esta última continúa utilizándose en la actualidad.

Está indicada cuando falte alguna de las indicaciones del tratamiento conservador, imposibilidad de completar el tratamiento con radioterapia posterior, o por deseo de la paciente.

En las últimas décadas, han surgido nuevas variantes, menos agresivas, como son la mastectomía ahorradora de piel o la mastectomía preservando complejo areola pezón. Estos procedimientos normalmente se realizan en el contexto de una cirugía “de reconstrucción inmediata”, (se realiza la mastectomía y la colocación de prótesis o expansor en el mismo acto quirúrgico). Se consideran tratamientos seguros (siempre que se realicen en los casos indicados), con tasas de recidiva locales y supervivencia similares a la técnica quirúrgica clásica (Carlson, 2011; De Alcantara et al., 2011).

2.6.1.2 Cirugía de la axila

Como ya se ha mencionado, la afectación de los ganglios es un factor pronóstico importante. Clásicamente la estadificación de la axila se realizaba mediante la resección de todos los

ganglios axilares (vaciamiento axilar) con posterior evaluación histológica de los mismos; sin embargo, este procedimiento conlleva morbilidad (linfedema, parestesias o disminución de la movilidad del brazo). Durante la década de los noventa, con la mejora de los procedimientos diagnósticos y la detección precoz del cáncer de mama comenzó a observarse un gran número de pacientes con ausencia de enfermedad en la disección axilar, lo que hacía cuestionable la necesidad de dicho procedimiento (Veronesi et al., 1997). En este contexto comenzó a aplicarse la técnica de biopsia selectiva del ganglio centinela al tratamiento del cáncer de mama (Chen et al., 2006).

2.6.1.2.1 Biopsia Selectiva del ganglio centinela (BSGC)

Morton define el ganglio centinela (GC) como “el primer ganglio linfático que recibe drenaje linfático aferente de un tumor primario” y por tanto, el primero que estaría expuesto a recibir las metástasis (Morton et al., 1992). La técnica de la biopsia selectiva del ganglio centinela, consiste en identificar y analizar este ganglio, de manera que si no muestra metástasis, se acepta que el resto de ganglios también estarán libres, y puede obviarse la realización de vaciamiento axilar. Inicialmente utilizada en el tratamiento del melanoma, fue introducida poco después en el tratamiento del cáncer de mama (Giuliano et al., 1994; Krag et al., 1993; Albertini, 1996).

El ganglio se localiza mediante inyección de un radiotrazador (normalmente nanocoloide de albúmina, coloide de estaño y sulfuro de renio) en el tumor o en la región periareolar, el mismo día o pocas horas antes de la intervención quirúrgica. Posteriormente se realiza una linfogammagrafía preoperatoria para confirmar la migración del producto e identificar la localización de los ganglios, que serán extirpados en quirófano, para su posterior análisis (Bernet et al., 2013). Si el ganglio/ganglios centinela están libres de tumor, puede obviarse la realización del vaciamiento axilar.

Tras la realización de estudios con amplio número de pacientes, así como ensayos clínicos aleatorizados en los que la supervivencia a largo plazo no era inferior en las pacientes tratadas con BSGC frente al tratamiento con vaciamiento axilar (Veronesi et al., 2003; Martelli et al., 2005; Giuliano et al., 2011), hoy día, en ausencia de demostración de metástasis axilar en el estadiaje preoperatorio, es la técnica de lección de tratamiento quirúrgico de la axila.

2.6.1.2.2 Vaciamiento axilar (VAX)

Es la técnica de elección cuando hay enfermedad metastásica histológicamente confirmada en la axila, bien por punción o biopsia prequirúrgica o como resultado de la BSGC.

2.6.2 Radioterapia

Indicado en todas las fases de la enfermedad, el tratamiento radioterápico es un pilar básico del tratamiento del cáncer de mama. Aunque su uso más extendido es como complementario a la cirugía, el metaanálisis de *Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group* demostró que la radioterapia complementaria en el cáncer de mama, independientemente del tipo de cirugía realizada y del tratamiento sistémico administrado, reduce el riesgo de recidivas locorregionales y aumenta la supervivencia (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, 2005).

Puede realizarse tanto en el lecho tumoral como en las cadenas ganglionares. Normalmente se administra dentro de los dos meses siguientes al tratamiento quirúrgico, salvo que haya indicación de quimioterapia adyuvante, en cuyo caso se iniciará en los seis meses siguientes tras la cirugía y antes de un mes del último ciclo de quimioterapia (Manual de Práctica Clínica en Senología, 2015).

Actualmente se requiere delimitación de volúmenes con tomografía computerizada (TC), planificación dosimétrica en tres dimensiones, tratamiento con acelerador lineal y verificación de las puertas de entrada de forma electrónica, que es la técnica más usada en España (Algara et al., 2012).

2.6.2.1 Indicaciones y esquema de tratamiento con radioterapia

El tratamiento puede realizarse sobre diferentes regiones

2.6.2.1.1 Mama

Está indicado tras la cirugía conservadora, tanto en carcinomas infiltrantes con intraductales (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, 2011) y puede también tener indicación en tumores localmente avanzados, que no cumplan criterios de resección quirúrgica tras quimioterapia neoadyuvante.

El campo de irradiación debe abarcar toda la mama, con un margen de seguridad de 1-2 cm, e incluir siempre la cicatriz quirúrgica.

2.6.2.1.2 Lecho tumoral

La sobreimpresión del lecho tumoral tras la irradiación de la mama está indicada en todas las pacientes menores de 70 años (Bartelink et al., 2007 y 2014).

2.6.2.1.3 Tumor

La radioterapia puede ser una alternativa cuando, por negativa de la paciente, imposibilidad o contraindicación médica, no pueda realizarse tratamiento quirúrgico.

2.6.2.1.4 Cadenas ganglionares

En la región axilar (niveles I y II), está indicado el tratamiento en caso de enfermedad voluminosa o persistente, linfadenectomía insuficiente o inexistente. En casos de ganglio centinela positivo, el estudio AMAROS demuestra que puede sustituirse la linfadenectomía por la irradiación de los tres niveles axilares y supraclavicular medio (Donker et al., 2014).

La irradiación de la fosa supraclavicular ipsilateral está indicada en todas las pacientes que presenten afectación ganglionar, linfadenectomía insuficiente (menos de diez ganglios), afectación supraclavicular o tumor localmente avanzado.

Con respecto a las cadenas mamarias internas, aunque existen estudios que refieren un beneficio en la supervivencia global y libre de enfermedad a los 10 años (Poortmans et al., 2013 y 2014; Whelan et al., 2011) debido a la toxicidad cardíaca y pulmonar que implica, su irradiación no es una práctica habitual en España (Algara et al., 2013).

2.6.2.1.5 Pared torácica

Está indicada en pacientes con recidiva local que previamente no hayan recibido radioterapia, tras cirugía radical en casos de lesiones localmente avanzadas (T3 o T4) y/o cuando existe afectación ganglionar (Whelan et al., 2011).

2.6.3 Tratamiento médico adyuvante

El tratamiento sistémico tiene como objetivo la erradicación de la enfermedad micrometastásica que puede estar potencialmente presente en todas las pacientes con cáncer de mama infiltrante, a pesar de haber recibido un adecuado tratamiento local. Se realiza con el objetivo de reducir la recurrencia local y a distancia, así como de aumentar la supervivencia.

Tradicionalmente el estatus ganglionar se ha considerado el factor pronóstico más importante, de manera que la existencia de ganglios patológicos constituía indicación de quimioterapia y en ausencia de los mismos, se tenían en cuenta otra serie de factores para indicar o no el tratamiento médico adyuvante. Actualmente las indicaciones están cambiando de manera que las principales guías y comités de expertos como son la *US National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*, recomendaciones de St. Gallen 2015 y las guías ESMO (European Society for Medical Oncology) se basan en la clasificación de los subtipos biológicos. Es decir, la existencia de un Ki67 elevado, de una baja expresión de RH, de positividad para HER 2 o de perfil Triple-, tiene más importancia que la presencia de ganglios positivos “per se” (NCCN 2015; Coates et al., 2015; Senkus et al., 2015).

Existen diferentes líneas y esquemas de tratamiento, en función del perfil biológico del tumor (Coates et al., 2015) (Tabla 3).

Tabla 3. Recomendaciones Terapéuticas. Consenso de St. Gallen 2015.

Subtipo	Esquema de tratamiento
Luminal A	HT+/- QT según factores de riesgo
Luminal B	Luminal B HER 2- HT+/- QT según factores de riesgo
	Luminal B HER 2+ QT+ TRASTUZUMAB+ HT
HER 2+ (no Luminal)	QT+ TRASTUZUMAB
Triple-	QT
*HT: Hormonoterapia *QT: Quimioterapia	

2.7 La RM de mama

Desde que en 1979 Mansfield y colaboradores realizaron la primera RM a un espécimen de mastectomía (Figura 7) hasta la actualidad, el camino de esta técnica aplicada a la patología mamaria ha sido largo y dificultoso (Mansfield et al., 1979).

Los primeros estudios “in vivo” fueron realizados en la década de los 80, (Ross et al., 1982; El Yousef et al., 1984) con antenas de cuerpo entero y un éxito limitado; sin embargo, el desarrollo poco después de antenas de superficie específicas para mama (Wolfman et al., 1985) y la aparición de las secuencias de eco de gradiente (en sustitución a las de spin eco, demasiado largas) abrieron nuevas expectativas, ya que permitían mejorar la calidad de las imágenes, de tal forma, que los cánceres rodeados de grasa, eran fácilmente identificables en secuencias T1.

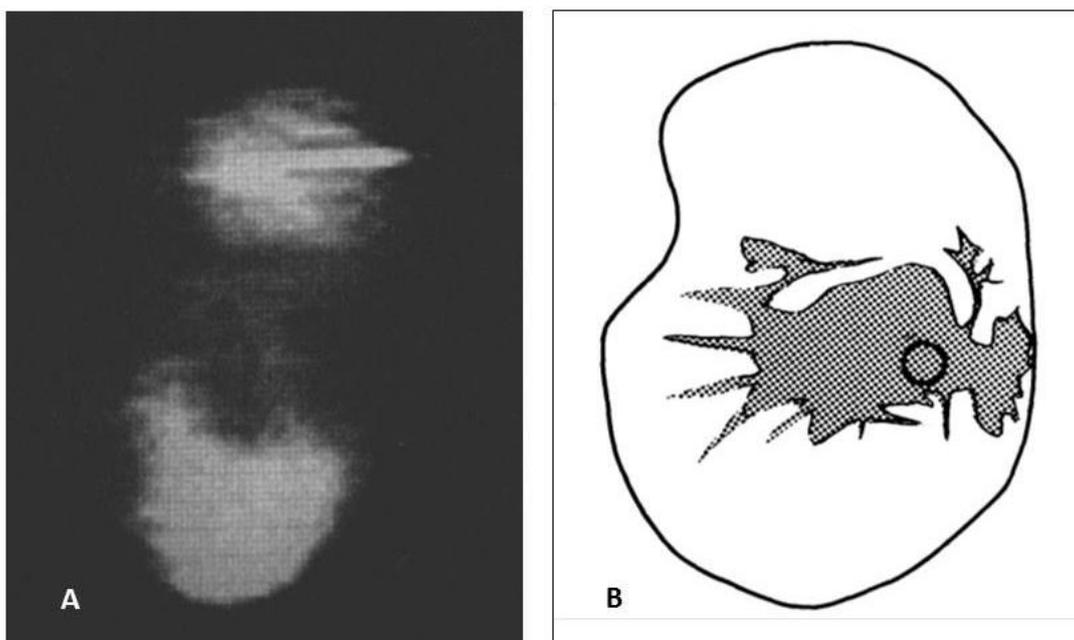


Figura 7. RM de espécimen de mastectomía con carcinoma de mama escirro en la región retroareolar. A. Imagen de RM; la zona central hipointensa corresponde con la localización del tumor. B. Reconstrucción de la localización del tumor en el espécimen (área sombreada). El círculo negro marca la posición del tumor. Tomado de Mansfield P, Morris P et al. *Carcinoma of the breast by nuclear magnetic resonance (NMR)*. *British Journal of Radiology* 1979;52:242-243.

La introducción del contraste intravenoso fue otro gran avance, diferentes autores comprobaron que el cáncer mostraba un patrón de realce diferente al tejido fibroglandular lo

que podía ayudar en su detección. Sin embargo, tras el optimismo inicial pronto se vio que existía solapamiento entre el comportamiento del tejido fibroglandular normal, las lesiones benignas (como fibroadenomas o áreas de adenosis esclerosante, etc) y el cáncer de mama. Numerosos estudios fueron publicados con vistas a encontrar criterios que permitieran afinar el diagnóstico diferencial. En 1989 Kaiser hizo referencia a la importancia de la secuencia temporal en la captación de contraste. En su estudio todos los carcinomas podían diferenciarse de las lesiones benignas si se tenía únicamente en cuenta la captación de contraste en los dos primeros minutos (el cáncer captaba ávida y rápidamente el contraste) mientras las lesiones benignas presentaban una captación que, si bien podría ser intensa, era progresiva (Kaiser y Zeitler, 1989). La explicación de este comportamiento reside en la propia biología del cáncer ya que una vez que el tumor se vuelve invasivo, su demanda metabólica crece y no puede ser aportada por la red capilar que nutre el tejido fibroglandular en circunstancias basales. La hipoxemia que sufren las células condiciona la liberación de factores de crecimiento (fundamentalmente factor de crecimiento endotelial) que promueven la formación de nuevos capilares en el estroma peritumoral. Este proceso, denominado angiogénesis, está intrínsecamente asociado al componente invasivo del tumor y es una de las bases para la detección del cáncer de mama con RM.

El aumento en la vascularización explica que la mayoría de los tumores se comporten como lesiones que presentan intensa captación de contraste. No obstante existe un solapamiento con lesiones benignas (como fibroadenomas hipercelulares, displasias, etc.) que también pueden presentar intensa captación de contraste. El estudio más relevante realizado con vistas a aumentar la precisión diagnóstica de la RM y cuyos resultados siguen utilizándose en la actualidad, fue el publicado por Kuhl en 1999. Intentaron encontrar una relación entre la cinética de realce de una lesión y la etiología (maligna o benigna) de la misma. Evaluaron 266 lesiones de mama y establecieron tres patrones de realce lesional (en función del grado de captación y su evolución con el paso de los minutos) que fueron: I (continuo), II (meseta) y III (lavado) (Figura 8). Un 38% de las lesiones que evaluaron fueron malignas y un 62% benignas. De las lesiones benignas un 83% presentó el tipo I, un 11,5% el tipo II y un 5,5% el tipo III. La distribución de las curvas en el caso de cáncer de mama fue: tipo I 8,9%; tipo II 33,6%; y tipo III 57,4%, por lo que establecieron que las lesiones con curvas tipo III tienen mayor probabilidad de ser de origen maligno (Kuhl et al., 1999).

No obstante, de los resultados de este estudio, se confirma que los criterios cinéticos no pueden ser el único factor a tener en cuenta al evaluar una lesión, y que estos hallazgos deben combinarse con los aspectos morfológicos de la misma. Estos hechos explican la importancia de que se cumplan ciertos requerimientos técnicos en los equipos de RM, que permitan realizar el estudio de forma rápida (para conseguir una buena resolución temporal en el estudio dinámico) sin que ello implique sacrificar una adecuada resolución espacial.

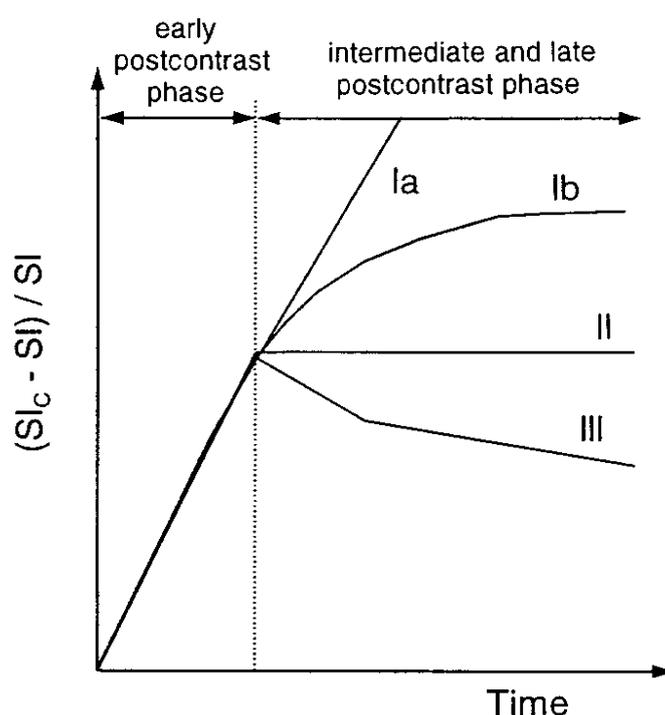


Figura 8. Morfología de las curvas de de las curvas tiempo/intensidad de señal. Tomado de Kuhl CK, Mielcarek P, Klaschik S et al. *Dynamic Breast MR Imaging: are Signal Intensity Time course Data useful for Differential Diagnosis of Enhancing Lesions?* Radiology 1999; 211:101-110.

2.7.1 Consideraciones técnicas

La RM es una técnica en la que influyen multitud de parámetros que deben ser tenidos en cuenta para obtener una buena imagen, como son la relación señal ruido, la resolución espacial y temporal, el campo de visión o la administración de contraste.

2.7.1.1 Imán y antena

Se considera que no deben realizarse estudios de mama en máquinas de bajo campo (<1,5 T) (Sardanelli et al., 2010; Kuhl, 2007a) ya que disminuye la relación señal/ruido, lo que obliga a alargar los tiempos de adquisición, comprometiendo la resolución temporal del estudio (Orel y Schnall, 2001). Por otra parte, las técnicas de supresión espectral de la grasa se dificultan cuanto menor es la intensidad del campo y por último, tras la administración de contraste se reduce la diferencia entre el tejido normal y las lesiones hipercaptantes (por acortamiento del tiempo de relajación T1) lo que dificulta el diagnóstico de lesiones malignas. Existen algunos estudios que demuestran menor capacidad diagnóstica cuando se utilizan este tipo de máquinas (Berg et al., 2004; Teifke et al., 2002). Si es posible, el estudio debe realizarse con la máquina disponible más potente (campo y gradientes) (Kuhl, 2007a).

Debe emplearse siempre una antena de superficie multicanal, específica para mama y la adquisición ha de ser bilateral (ambas mamas simultáneamente) (Sardanelli et al., 2010; Berg et al., 2004; De Martini y Rahbar, 2013). Normalmente los estudios se realizan en máquinas de 1,5 T, aunque cada vez está más extendido el empleo de máquinas de 3 T, ya que permiten una mejor resolución espacial y de contraste, así como una disminución en los tiempos de adquisición. (Rahbar et al., 2015)

2.7.1.2 Preparación del paciente, colocación y contraste

En los casos de pacientes premenopáusicas, y con vistas a disminuir la captación de fondo del tejido fibroglandular, se intenta ajustar la realización del estudio con el ciclo menstrual, siendo la segunda fase del mismo (días 6-13) los más adecuados para la realización de una RM de mama (Sardanelli et al., 2010). Esta premisa sin embargo, puede obviarse en el caso de estudios de estadiaje quirúrgico, con vistas a evitar una demora en el tratamiento.

La paciente se coloca boca abajo, con las mamas en situación pendular, colocadas en el interior de la antena, que debe ser específica para la mama (Figura 9).

El uso de contraste es imprescindible para la detección y caracterización de las lesiones; este hecho ya fue descrito por Kaiser, pues en su estudio el 20% de los cánceres de mama sólo eran visibles tras la inyección del mismo (Kaiser y Zeitler, 1989).

Se administra por vía intravenosa a través de un catéter colocado en región cubital en dosis de 0,1mmol/kg de peso, en bolo a través de inyector a 2 ó 3ml/s, seguido de 20 ml de suero

salino. No se ha comprobado que el aumento de la dosis de contraste mejore la capacidad diagnóstica de la técnica (Mann et al., 2008a; Kuhl, 2007a).

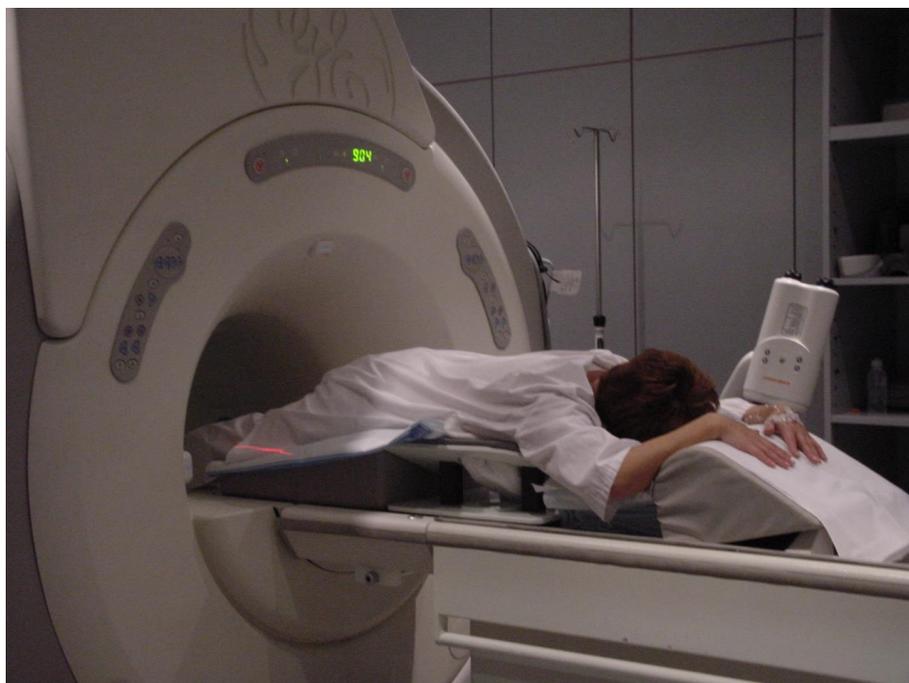


Figura 9. Paciente colocada para realización de RM de mama.

2.7.1.3 Protocolo de imagen

Varía según las preferencias del radiólogo, aunque el estudio básico debería incluir una secuencia T1, una secuencia T2 (con o sin supresión de la grasa) y el estudio dinámico T1 GRE (eco de gradiente) con o sin supresión de la grasa.

- **Estudio dinámico:** es la secuencia fundamental. Puede realizarse en 2D o en 3D (tridimensional) siendo este último el más utilizado ya que tiene mejor relación señal/ruido, lo que permite realizar estudios más finos. El estudio dinámico consta de varias secuencias, una primera sin contraste y entre 4 y 7 repeticiones de la misma tras la inyección del contraste. La duración de cada secuencia es de gran importancia, debe ser una secuencia “rápida”, entendiéndose como tal una duración de 60-120 segundos (Kuhl, 2007a), ya que la mayoría de los tumores muestran captación rápida e intensa de contraste durante los primeros 2 minutos. El tamaño del pixel no debe ser superior a 1mm. El grosor de corte entre 1-3mm. Puede realizarse con o sin supresión grasa.

- **Secuencia FSE T2 (Fast spin eco):** puede realizarse con o sin supresión de la grasa. Permite la detección y caracterización de lesiones que se pueden confundir con tumores (como fibroadenomas, quistes o adenopatías intramamarias) que normalmente son hiperintensas en estas secuencias, a diferencia del cáncer que suele ser hipointenso.
- **Secuencia FSE T1:** es opcional pero especialmente útil si el estudio dinámico se hace con supresión de la grasa, ya que aporta información sobre ciertas lesiones, sobre todo aquellas con contenido graso (adenopatías, necrosis grasa, fibroadenolipomas).
- **Difusión:** es una secuencia en la que la señal deriva de la restricción al libre movimiento de las partículas de agua dentro de un tejido. No requiere utilización de contraste intravenoso. Las imágenes se evalúan cualitativa y/o cuantitativamente y puede ayudar a diferenciar lesiones benignas y malignas (Figuras 10 y 11), así como la respuesta de un tumor a la quimioterapia. Aunque no está incluida en todos los protocolos su uso aumenta día a día.

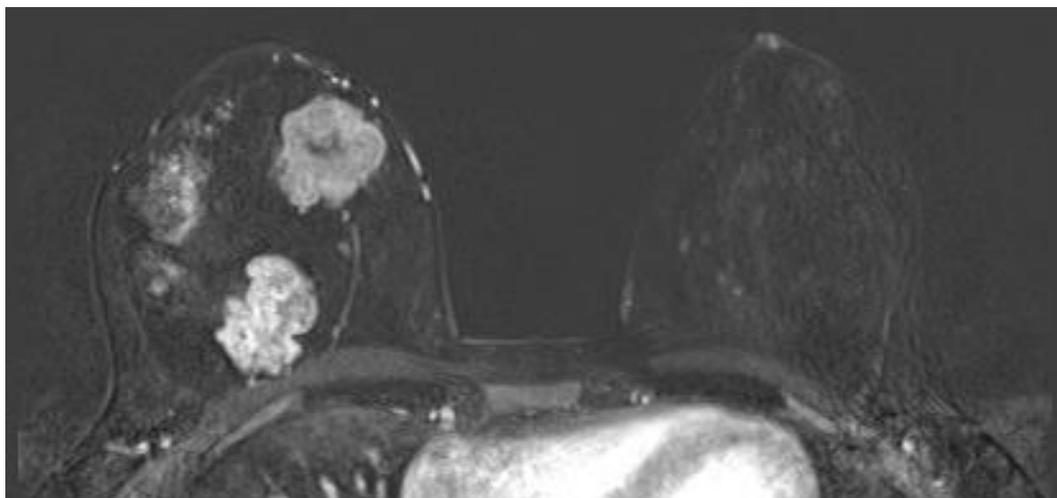


Figura 10. RM con contraste. Se observan dos nódulos de márgenes circunscritos, con intensa captación de contraste en mama derecha.

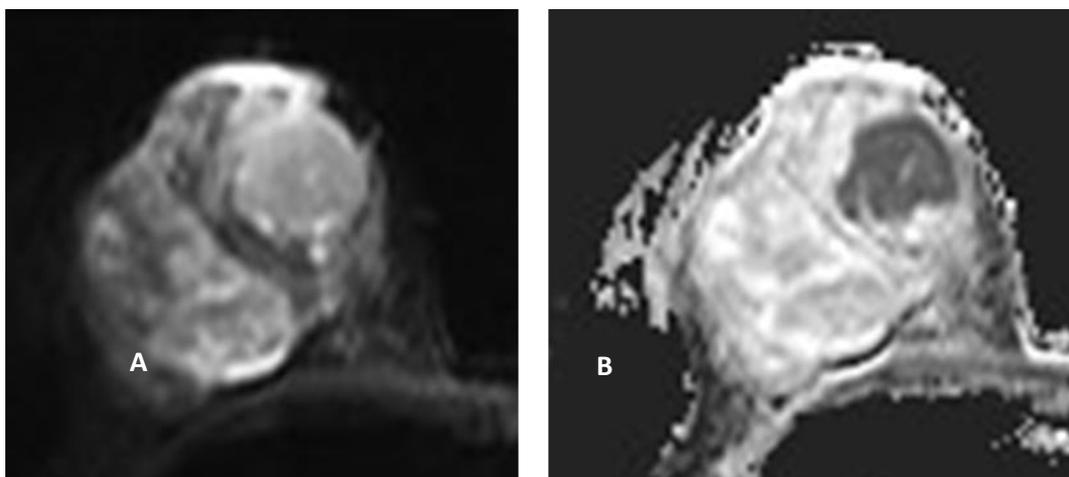


Figura 11. A y B. Secuencias de difusión de la RM en la misma paciente. Se observa que en la secuencia de ADC (B), el nódulo de cuadrantes internos, que correspondía con un CDI de mama, restringe la difusión (comportamiento hipointenso) mientras el otro nódulo, correspondiente con un fibroadenoma, permanece hiperintenso.

El plano de obtención de la imagen depende características de la máquina así como de las preferencias del radiólogo, aunque en general, el más utilizado es el axial.

2.7.2 Interpretación y lectura de las imágenes

Una vez obtenidas, las imágenes deben interpretarse teniendo en cuenta criterios morfológicos (al igual que en los estudios de mamografía y ecografía) y dinámicos (específicos de la RM), que hacen referencia a la presencia/ausencia de captación, así como la evolución de la misma con el tiempo (Mann et al., 2008a). La descripción de los hallazgos debe realizarse utilizando la nomenclatura creada por el American College of Radiology (BIRADS®), específico en este caso para RM (American College of Radiology, 2015).

- **Criterios morfológicos:** hacen referencia a la morfología, bordes y estructura interna de las lesiones. Como en el caso de la mamografía y la ecografía, las lesiones irregulares son más sospechosas de malignidad.
- **Criterios cinéticos:** el patrón de realce de las lesiones es la piedra angular del estudio de RM de mama.

2.7.3 BIRADS® en RM

La valoración del estudio comprende dos apartados; por un lado la evaluación global del tejido mamario y en segundo lugar, el estudio y caracterización de los hallazgos.

2.7.3.1 Tejido mamario

Se clasifica teniendo en cuenta tanto la cantidad de tejido fibroglandular como la captación de contraste. (Tabla 4)

- A. **Cantidad de tejido fibroglandular:** (se valora en secuencia T1 precontraste) y se clasifica de forma visual en 4 tipos:
1. Casi completamente grasa.
 2. Tejido fibroglandular disperso.
 3. Tejido fibroglandular heterogéneo.
 4. Tejido fibroglandular extremo.
- B. **Realce parenquimatoso de fondo:** se valora en la primera secuencia post contraste, y hace referencia a la captación normal del parénquima mamario. Tiene trascendencia ya que si es muy intenso, puede dificultar el diagnóstico por un efecto de “enmascaramiento” de las lesiones. Además debe referirse si se distribuye de forma simétrica o asimétrica. Se establecen 4 categorías (Figuras 12-15):
1. Mínimo.
 2. Leve.
 3. Moderado.
 4. Marcado.

Tabla 4. Tejido mamario en RM

Tejido mamario	Términos	
Cantidad de tejido fibroglandular	1. Casi completamente grasa 2. Tejido fibroglandular disperso 3. Tejido fibroglandular heterogéneo 4. Tejido fibroglandular extremo	
Realce parenquimatoso de fondo	Grado	1. Mínimo 2. Leve 3. Moderado 4. Marcado
	Distribución	1. Simétrico 2. Asimétrico

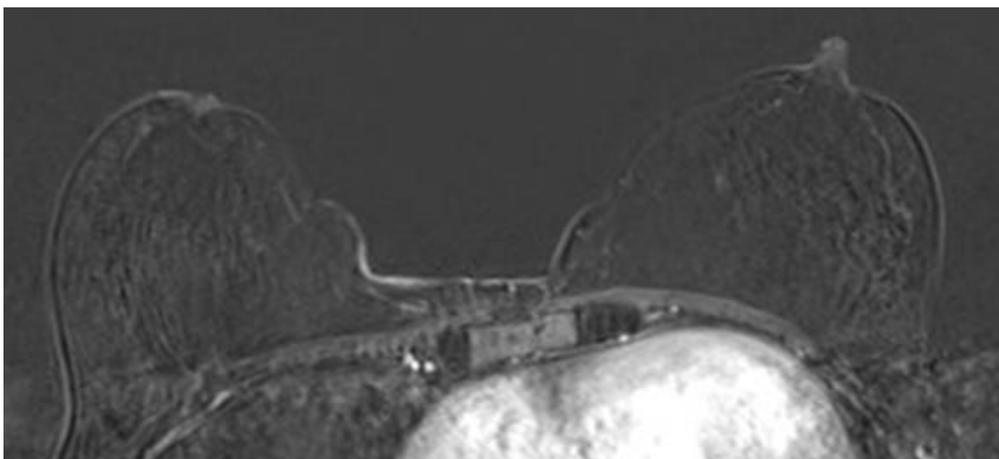


Figura 12. Captación de fondo mínima.

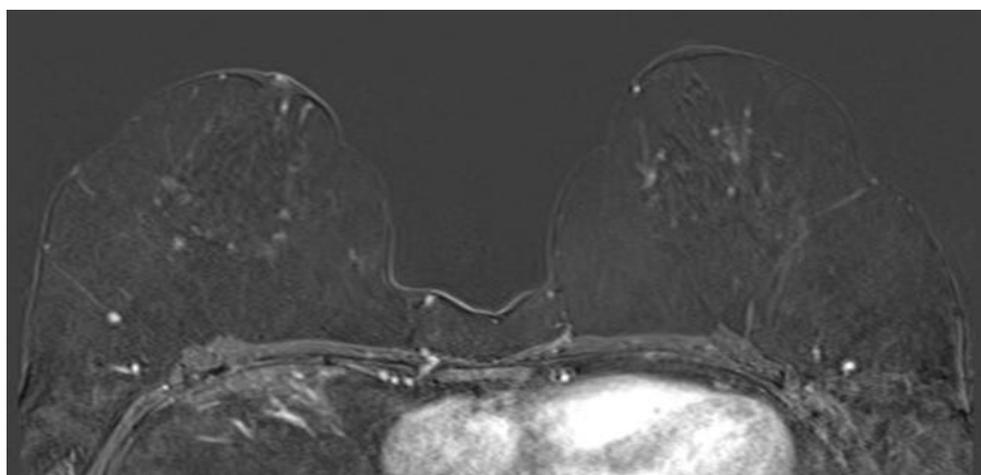


Figura 13. Captación de fondo leve.

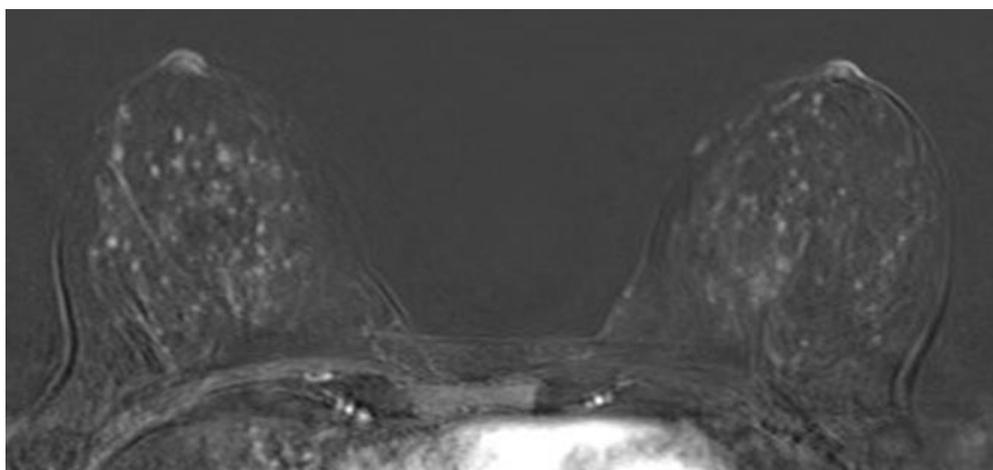


Figura 14. Captación de fondo moderada.

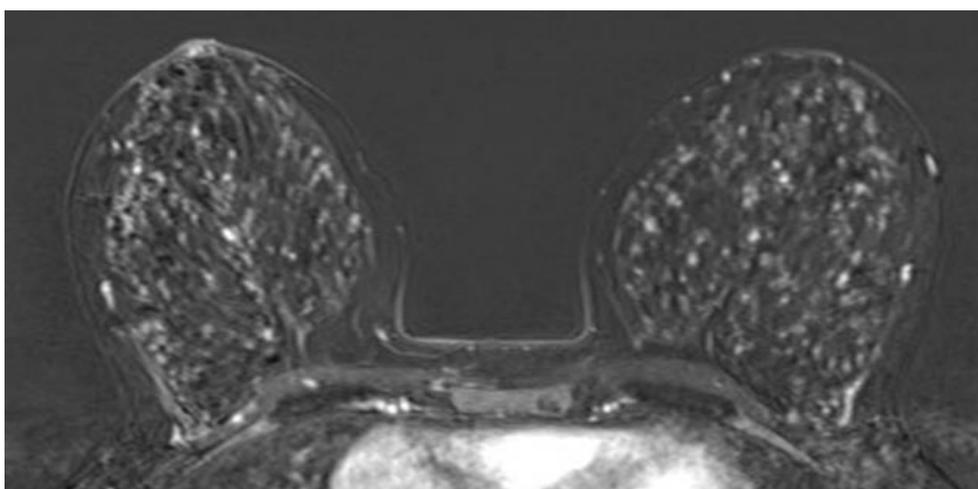


Figura 15. Captación de fondo marcada.

2.7.3.2 Hallazgos en RM

- A. **Foco:** punto aislado de realce de pequeño tamaño (generalmente < 5 mm) que se distingue del patrón parenquimatoso de fondo adyacente, sin forma y margen definible. Habitualmente no tiene correlación con una lesión en la fase sin contraste. Pueden ser benignos o malignos. La multiplicidad, hiperintensidad en T2, presencia de hilio graso, curva tipo I en el estudio dinámico y estabilidad con respecto a estudio previos, son características que se asocian a mayor frecuencia de benignidad; las situaciones contrarias implican mayor grado de sospecha.
- B. **Nódulo:** son estructuras tridimensionales, que se definen por su forma, márgenes y características de realce interno (Figuras 16 y 17).
1. Forma: debe evaluarse en las secuencias sin y con contraste (sobre todo en la primera fase postcontraste, para evitar su desaparición por lavado del mismo).
 - Oval (elíptica, puede incluir hasta 3 lobulaciones).
 - Redonda (esférica o globular).
 - Irregular (implica mayor grado de sospecha).
 2. Márgenes: deben valorarse en la primera secuencia postcontraste:
 - Circunscritos (bien definidos, claramente diferenciados del resto del parénquima).
 - No circunscritos (implica mayor grado de sospecha).
 - Irregular.

- Espiculado (desde el nódulo irradian finas líneas).

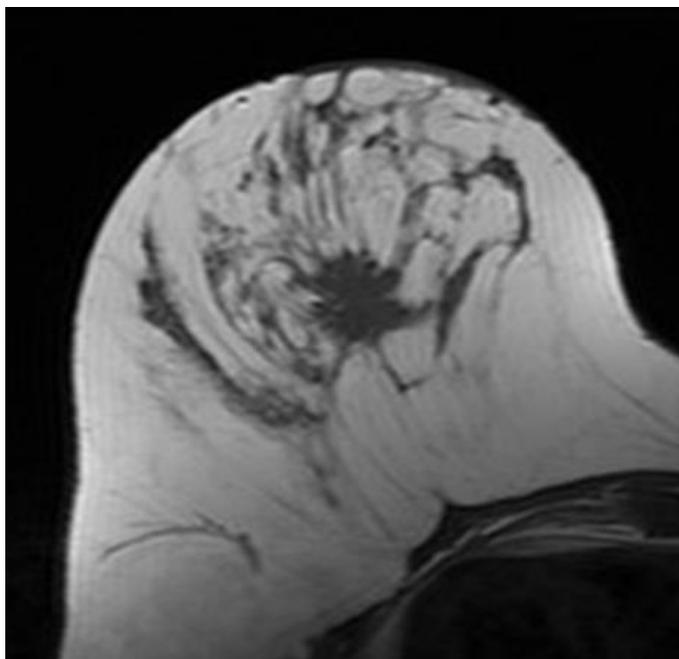


Figura 16. Secuencia T1 sin contraste. Nódulo de morfología irregular y márgenes espiculados; aunque la valoración de la captación es uno de los pilares del estudio de RM de mama, el estudio de la morfología de las lesiones es igualmente importante.

3. Características del realce interno:

- Homogéneo: uniforme y confluyente, se asocia a lesiones benignas.
- Heterogéneo: irregular y con intensidad de señal variable.
- Realce en anillo: más pronunciado en la periferia que en el centro. A excepción de los quistes de pared inflamada, es una característica de sospecha.
- Septos internos oscuros (sin realce): líneas oscuras que no realzan en el interior del nódulo. Siempre que se acompañe de otras características morfológicas o dinámicas de benignidad, es una característica sugestiva de fibroadenoma.

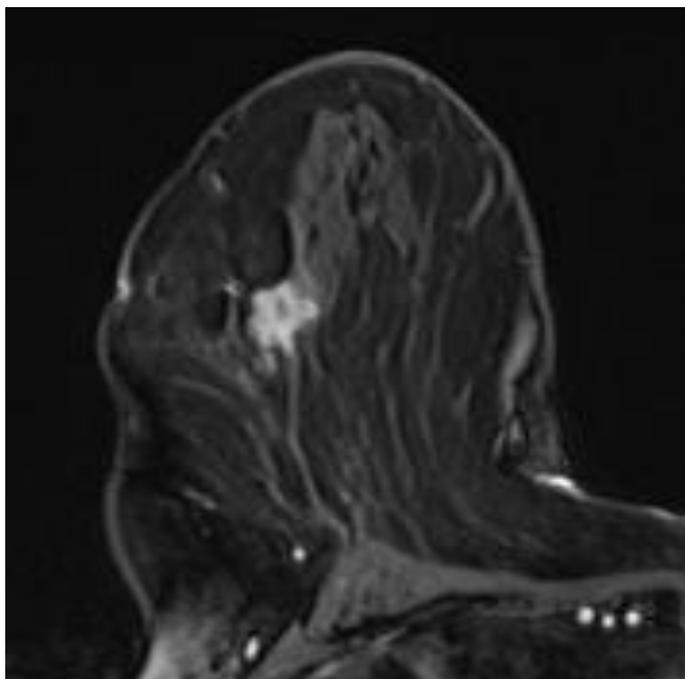


Figura 17. Nódulo de márgenes irregulares e intensa captación de contraste en mama derecha.

C. **Realce No Nodular:** área de captación que no corresponde a un nódulo ni a un foco. (Figura 18). Se clasifica según su distribución y patrón de realce interno.

1. Distribución:

- Focal: área de realce que abarca un sector pequeño de la mama, inferior a un cuadrante y dentro de un mismo sistema ductal.
- Lineal: realce que representa un solo conducto; es una distribución muy indicativa de carcinoma.
- Segmentaria: triangular o cónica, con su vértice orientado hacia el pezón. Es muy indicativo de carcinoma.
- Regional: abarca un área extensa de la mama, al menos un cuadrante. Puede ser geográfico.
- Múltiples regiones: distribuido en, al menos, dos sectores amplios, separados por tejido normal o grasa.
- Difuso: de manera dispersa y uniforme por toda la mama.

Las tres últimas son más características de procesos benignos, aunque un cáncer multicéntrico también puede tener este aspecto.

2. Patrón de Realce interno:

- Homogéneo.
- Heterogéneo.
- En empedrado: conjunto de focos que adquieren el aspecto que su nombre describe. A veces es confluyente y sugiere malignidad.
- Anillos agrupados: realce del estroma periductal.



Figura 18. Realce no nodular en mama izquierda, de distribución segmentaria. Correspondía con un extenso carcinoma "in situ".

- D. **Ganglio Intramamario:** estructuras circunscritas y reniformes que realzan, contienen grasa y suelen medir \leq de 1 cm. Si superan este tamaño conservando su contenido graso, también se consideran normales. Generalmente se encuentran en regiones superiores y externas de la mama, aunque pueden tener cualquier localización y es frecuente que aparezcan junto a una vena, puesto que el drenaje linfático de la mama es paralelo al drenaje venoso.
- E. **Lesión cutánea:** patología benigna localizada en la piel, que puede realzar con el contraste (queloide, quistes sebáceos y zonas de dermatitis).
- F. **Hallazgos sin realce**

- Hiperintensidad ductal T1 sin contraste: es un hallazgo benigno, suele representar líquido o detritus en el interior del ducto.
- Quiste: Nódulos ovalados o redondos de márgenes circunscritos y contenido líquido, con pared imperceptible. Suelen ser hiperintensos en secuencias potenciadas en T2. Por lo general son benignos, si no se detectan elementos sólidos con realce en su interior. En algunos casos, la pared del quiste puede realzar, pero este hallazgo sigue considerándose benigno, siempre que sea fino y uniforme.
- Colecciones postquirúrgicas (seroma o hematoma): pueden ser simples o complicadas, contener restos hemáticos hiperintensos en T1 y en ocasiones, realce periférico alrededor de la cavidad, aunque se considera un hallazgo benigno.
- Engrosamiento cutáneo y trabecular postterapéutico: secundario a cirugía o radioterapia.
- Nódulo sin realce: aparecen en las secuencias obtenidas antes de la administración de contraste y la ausencia de captación se confirma en las imágenes de sustracción. Son lesiones sólidas, que se diferencian de los quistes por la ausencia de líquido.
- Distorsión de la arquitectura: alteración de la arquitectura sin nódulo. Incluye la retracción focal y la distorsión parenquimatosa.
- Ausencia de señal por cuerpos extraños, clips, etc, (Figura 19).

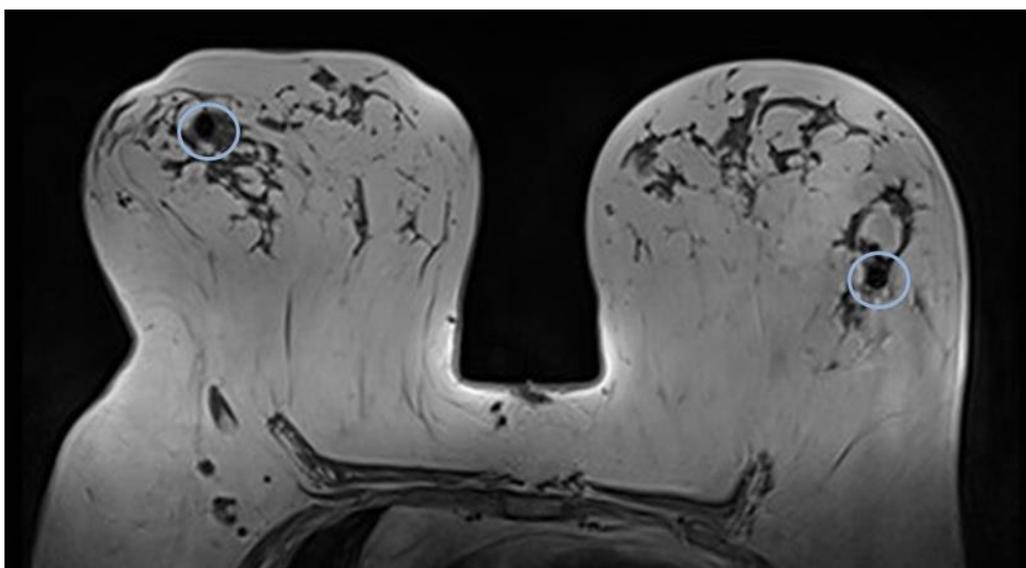


Figura 19. Artefacto secundario a presencia de clips de marcaje postbiosia en ambas mamas (círculos).

G. **Hallazgos Asociados:** Pueden presentarse aislados o asociados a los anteriores. Pueden elevar el grado de sospecha y son particularmente importantes si influyen en el tratamiento quirúrgico o la estadificación del cáncer de mama.

- Retracción de pezón: no debe confundirse con la inversión del pezón, que suele ser bilateral. No es signo de sospecha si es de larga evolución y no asocia otros hallazgos.
- Invasión de pezón: el tumor invade directamente el pezón y tiene ubicación contigua a este.
- Retracción cutánea: la piel está hundida de manera anómala.
- Engrosamiento cutáneo: grosor de >2 mm, focal o difuso. La ausencia de realce es típica de cambios postratamiento (cirugía o radioterapia).
- Invasión cutánea: se observa realce anómalo dentro de la piel (que está engrosada), puede ser:
 - Directa: la piel realza donde está invadida directamente por el tumor.
 - Cáncer inflamatorio: realce cutáneo focal o difuso, dependiendo de la extensión de la invasión de linfáticos dérmicos.
- Adenopatía axilar: pueden requerir comentario, valoración clínica o estudios adicionales si son de nueva aparición, o más grandes o redondas que en estudios previos. La ausencia de hilio graso y el realce heterogéneo son signos de sospecha. Un margen no circunscrito puede indicar extensión extracapsular (Figura 20).

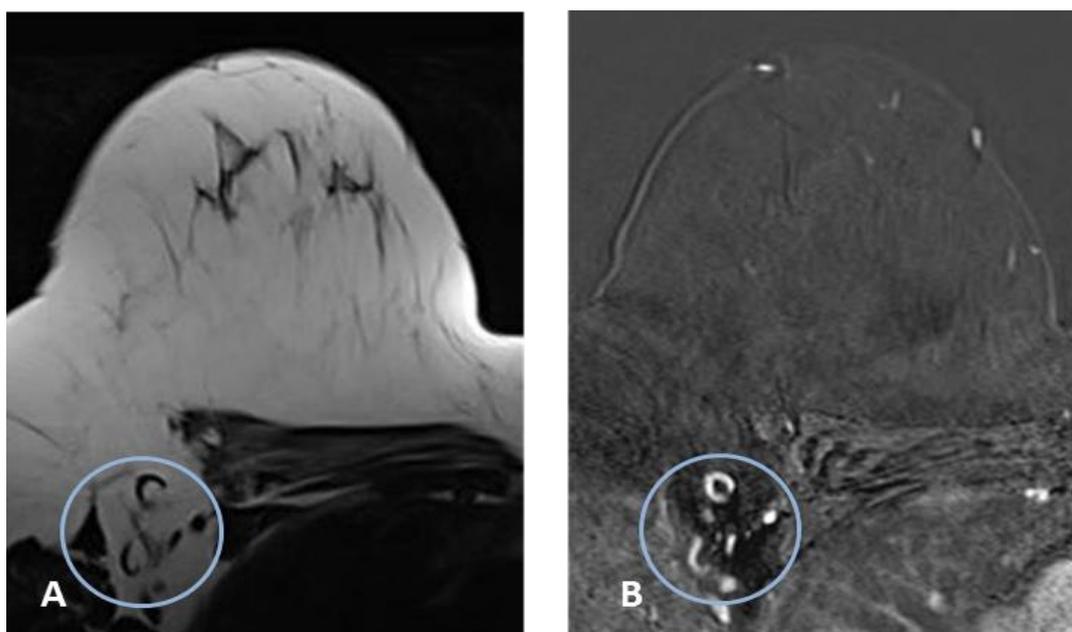


Figura 20. Ganglios axilares normales (círculos). A. T1 sin contraste, ganglios normales, con cortical fina e hilio grasoso conservado. B. T1 con contraste y supresión grasa, se observa captación de contraste en la cortical de los ganglios, que aparece hiperintensa.

- H. **Lesiones que contiene grasa:** con excepción de los ganglios linfáticos anormales, la presencia de grasa en una lesión se asocia a benignidad. Es importante confirmar el contenido grasoso en las secuencias específicas.
- Ganglios linfáticos : normales o alterados
 - Necrosis grasa
 - Hamartoma
 - Seroma o hematoma postoperatorio que contiene grasa
- I. **Implantes:** la descripción de las prótesis incluye aspectos referidos al material y tipo de lumen, ubicación, contorno, etc. No los describiremos por carecer de trascendencia en el contexto clínico de este trabajo.
- J. **Ubicación de la lesión:** las lesiones relevantes se localizan en las tres dimensiones del espacio mediante triangulación. Debe especificarse el lado y luego la localización y profundidad de la lesión.
1. Localización: mama, cuadrante y referencia horaria; aunque cuando se utilicen los términos “central”, “retroareolar” y “extensión axilar” no es necesario especificar el cuadrante ni la posición horaria.

2. Profundidad: tercio anterior, medio o posterior (Figura 21). Se expresa en centímetros y expresa la distancia desde el pezón, la piel, o la pared torácica, según corresponda.

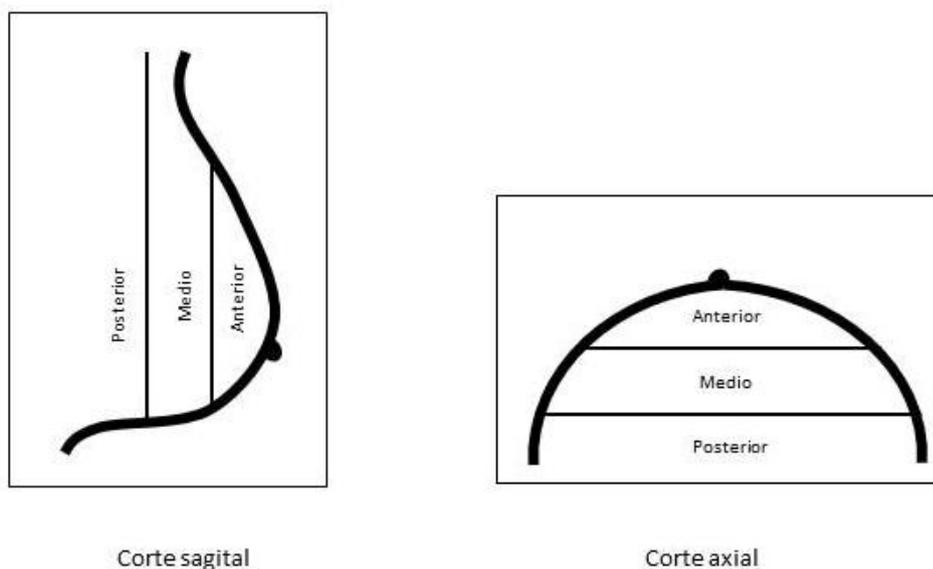


Figura 21. Diagramas de profundidad.

C. *Valoración de las curvas cinéticas:*

Se emplea para describir las características de realce tras la inyección del contraste intravenoso. Puede realizarse de forma visual o automática, mediante la colocación de un ROI (*region of interest*) en la lesión (Figuras 22 y 23). El análisis de la captación se realiza en la fase inicial (captación) y tardía (lavado).

Como la mayoría de las lesiones que se analizan son heterogéneas, es importante consignar en el informe la curva que resulte más sospechosa.

- Fase inicial: corresponde a los 2 primeros minutos posteriores a la inyección o hasta que la curva comienza a cambiar. Puede presentar 3 morfologías:
 - a. Lenta: incremento de la señal < 50%.
 - b. Media: incremento de la señal entre 50-100%.
 - c. Rápida: incremento de la señal >100%.
- Fase tardía: patrón de realce después de los 2 primeros minutos, o cuando la curva comienza a cambiar.
 - a. Persistente: incremento progresivo de la señal >10%.

- b. Meseta: la intensidad de señal no cambia tras la fase inicial.
- c. Lavado: la intensidad de señal disminuye > 10%.

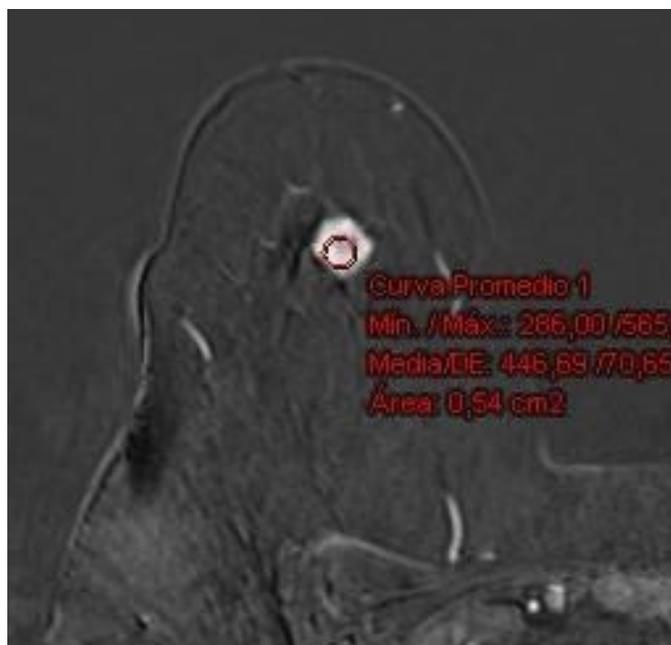


Figura 22. Colocación de ROI en lesión sospechosa nodular hipercaptante, sospechosa de malignidad, en mama derecha.

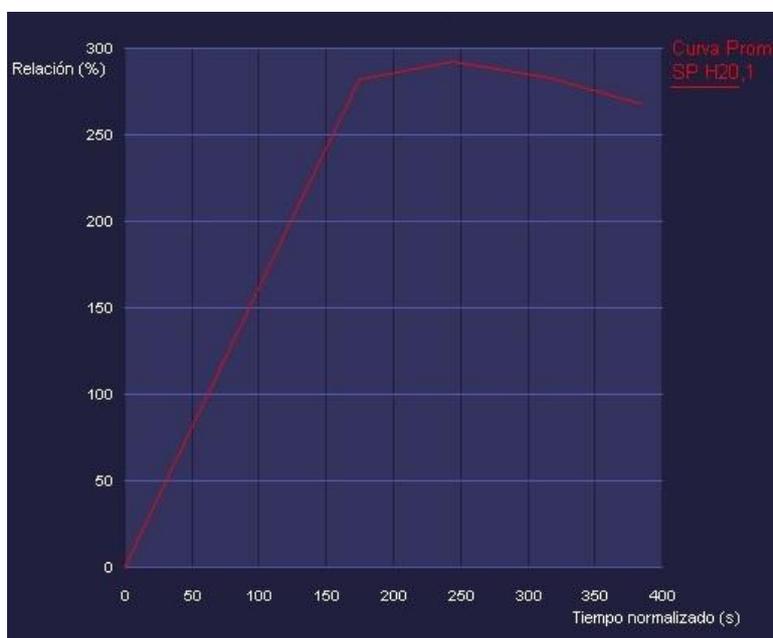


Figura 23. Curva cinética (tipo III), resultado del análisis de captación del contraste y su evolución con el tiempo, en el área señalada con un ROI en la Figura 22.

Los hallazgos en RM de mama se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5. Resumen del vocabulario BIRADS sobre RM

Hallazgos	Términos	
Foco		
Nódulos	Forma	Ovalada Redonda Irregular
	Margen	Circunscrito No circunscrito <ul style="list-style-type: none"> • Irregular • Espiculado
	Características de realce interno	Homogéneo Heterogéneo Anular Tabiques internos
Realce no nodular	Distribución	Focal Lineal Segmentaria Regional Múltiples regiones Difusa
	Patrón de realce interno	Homogéneo Heterogéneo En empedrado Anular agrupado
Ganglio linfático intramamario		
Lesión cutánea		
Hallazgos sin realce	Hiperintensidad ductal T1 sin contraste Quiste Colecciones postquirúrgicas (seroma o hematoma) Engrosamiento cutáneo y trabecular postterapéutico Nódulo sin realce Distorsión de la arquitectura Ausencia de señal por cuerpos extraños, clips, etc	

Hallazgos	Términos	
Hallazgos asociados	Retracción de pezón Invasión de pezón Retracción cutánea Engrosamiento cutáneo Invasión cutánea <ul style="list-style-type: none"> • Invasión directa • Cáncer inflamatorio Adenopatía axilar Invasión del músculo pectoral Invasión de la pared torácica Distorsión de la arquitectura	
Lesiones que contienen grasa	Ganglios linfáticos <ul style="list-style-type: none"> • Normales • Alterados Necrosis grasa Hamartoma Seroma o hematoma postoperatorio que contiene grasa	
Ubicación	Localización Profundidad	
Valoración de las curvas cinéticas	Fase inicial	Lenta Media Rápida
	Fase tardía	Persistente En meseta Lavado

2.7.3.3 Categorías BIRADS®

Las categorías representan uno de los aspectos fundamentales del sistema BIRADS;

- Asignan una probabilidad de carcinoma en función de los hallazgos de las técnicas de imagen (Tabla 6).
- Asocian una recomendación de actuación en función del grado de sospecha, facilitando la comunicación entre clínicos, radiólogos y patólogos.

La FDA establece la obligatoriedad de que la categoría y la recomendación figuren en todos los informes de diagnóstico mamario.

Se definen dos tipos de categorías:

- Categoría incompleta (BIRADS 0).
- Categorías finales (BIRADS 1 - 6).

2.7.3.3.1 Categoría 0: el estudio está incompleto

Los hallazgos no son concluyentes. Se asigna esta categoría cuando es necesario efectuar otros estudios o tomar más imágenes. En general se desaconseja su uso en RM, con dos excepciones:

- Estudio técnicamente incorrecto que requiere repetición.
- Hallazgos sospechosos, pero en los que se podría evitar la biopsia si, mediante mamografía o ecografía dirigida, se demuestran características de benignidad (por ejemplo, un ganglio Intramamario o una necrosis grasa).

2.7.3.3.2 Categoría 1: resultado negativo

El estudio es normal; no hay ningún hallazgo sobre el que añadir comentarios.

La probabilidad de carcinoma no está incrementada. Se incluyen los realces parenquimatosos de fondo, que se consideran una característica normal de la mama.

2.7.3.3.3 Categoría 2: hallazgo benigno

Hallazgos benignos que no implican un aumento del riesgo de cáncer (ganglio Intramamario, fibroadenoma, lipoma, quiste, etc...). La descripción de estos hallazgos es optativa para el radiólogo.

2.7.3.3.4 Categoría 3: hallazgo probablemente benigno

Hallazgos cuya probabilidad de malignidad es $\leq 2\%$. La baja probabilidad hace que no se espere un cambio en la lesión, por lo que se plantea el seguimiento a corto plazo como una alternativa válida a la confirmación histológica. Hasta el momento existe poca evidencia en la RM, por lo que la asignación es intuitiva y depende de la experiencia del radiólogo.

2.7.3.3.5 Categoría 4: hallazgo sospechoso

Hallazgos que no tienen el aspecto clásico de los tumores malignos, pero sí características suficientemente sospechosas para justificar la recomendación de biopsia (que puede ser realizada mediante guía ecográfica, estereotáxica o RM). La probabilidad de carcinoma está entre el 2 y el 95%. A diferencia de la mamografía y la ecografía, en la RM la categoría 4 no se subdivide en 4a, 4b y 4c.

2.7.3.3.6 Categoría 5: Hallazgo muy sugerente de malignidad

Lesiones cuya probabilidad de malignidad es $\geq 95\%$, por lo que un resultado benigno en la biopsia se considera discordante y estaría indicada la realización de una biopsia con sistema de vacío o quirúrgica.

2.7.3.3.7 Categoría 6: diagnóstico maligno confirmado mediante biopsia

Categoría reservada a lesiones con confirmación histológica de malignidad (RM realizada después de la biopsia percutánea, pero antes de la intervención quirúrgica).

Tabla 6. Categorías BIRADS en RM.

Valoración	Hallazgos	Recomendaciones	Probabilidad de malignidad
Categoría 0: Incompleta	Precisa evaluación adicional con técnicas de imagen	Repetición por problemas técnicos Realización de estudios de imagen adicionales (mamografía o ecografía)	-
Categoría 1: Negativa	Realce parenquimatoso de fondo	RM de cribado rutinario si el riesgo acumulado a los largo de la vida es $\geq 20\%$	0%
Categoría 2: Benigna	Nódulos con características morfológicas y cinéticas de benignidad, quiste simple, cicatrices que no realzan, ganglio linfático intramamario, implantes, lesiones que contiene grasa	RM de cribado rutinario si el riesgo acumulado a los largo de la vida es $\geq 20\%$	0%
Categoría 3: Hallazgo probablemente benigno	Sospecha de influencia hormonal en el realce parenquimatoso de fondo (cambios cíclicos o efecto del THS) Foco no hiperintenso en T2 Nódulo de forma oval/redonda, margen circunscrito y patrón de realce interno homogéneo, sin evidencia de estabilidad previa, en una paciente sin factores de riesgo para carcinoma	Seguimiento a corto plazo (6 meses) *En el realce parenquimatoso de fondo por cambios hormonales, puede repetirse la RM en 2-3 meses en distinta fase del ciclo tras suspensión del THS.	\geq que 0% pero $\leq 2\%$
Categoría 4: Hallazgo sospechoso	Realce no nodular sospechoso aglomerado/arracimado, lineal o segmentario Nódulo irregular, con realce interno heterogéneo o en anillo Foco con cualquier criterio de sospecha morfológico o cinético	Diagnóstico histológico	$>$ que 2% pero $< 95\%$
Categoría 5: Hallazgo muy sugerente de malignidad	Lesiones con combinación de características de alta sospecha de malignidad	Diagnóstico histológico	$\geq 95\%$
Categoría 6: Diagnóstico maligno confirmado mediante biopsia	Lesiones con confirmación histológica de malignidad	Resección quirúrgica si es apropiado según las circunstancias clínicas	Malignidad confirmada

2.7.4 Indicaciones de la RM de mama

Las sociedades científicas americana (ACR) y europea (EUSOBI) han publicado guías basadas en la evidencia científica que establecen las indicaciones para la realización de RM, algunas más consolidadas y otras controvertidas, que necesitan de una evaluación más profunda (Sardanelli et al., 2010; Camps, 2011; Saslow et al., 2007).

Las últimas recomendaciones, publicadas por la EUSOBI en 2015, se recogen en la Tabla 7. A continuación profundizaremos en algunas de ellas.

Tabla 7. Indicaciones de RM de Mama (EUSOBI).

Indicaciones de RM de Mama
<ul style="list-style-type: none">• Evaluación del tratamiento con quimioterapia neoadyuvante• Estadiaje preoperatorio del cáncer de mama de reciente diagnóstico (ipsi y contralateral)• Cribado de paciente con alto riesgo de cáncer de mama• Carcinoma oculto de mama• Evaluación de prótesis mamarias• Sospecha de recidiva local*• Solucionador del problemas (ante hallazgos dispares en mamografía/vs ecografía) <p>*Cuando no puede realizarse biopsia con aguja gruesa Recientemente se han propuesto nuevas indicaciones, como la secreción por el pezón (Scheurlen et al., 2014) y la evaluación de las lesiones de potencial maligno incierto (también llamadas B3 o de alto riesgo) detectadas y biopsiadas mediante mamografía o ecografía (Londero et al., 2012)</p>

2.7.4.1 Evaluación de la respuesta al tratamiento neoadyuvante

La quimioterapia neoadyuvante es aquella que se administra previa al tratamiento quirúrgico del cáncer de mama. Se emplea en casos de tumores no resecables o con el objetivo de reducir el tamaño tumoral en estadios IIa, IIb y IIIa, lo que permite aumentar el número de cirugías conservadoras (Manual de Práctica Clínica en Senología, 2015). Por otra parte, proporciona teóricamente un tratamiento precoz de las células potencialmente metastásicas y permite la evaluación “in vivo” de la quimiosensibilidad del tumor (Rosen et al., 2003).

Varios estudios (Rosen et al., 2003; Belli et al., 2006; Chen et al., 2008; Marinovich et al., 2013) han demostrado la superioridad de la RM en la valoración de la respuesta, ya que no sólo valora factores morfológicos (tamaño tumoral) sino funcionales (captación de contraste,

difusión), existiendo una correlación entre la RM y la histología final de entre el 0,71 y el 0,90 (Figuras 24 y 25).

Los estudios de RM en estas pacientes deberían realizarse antes del comienzo del tratamiento (siempre con la condición de que no lo retrase), a mitad del mismo (tras el 3er o 4º ciclo) y al final del tratamiento.

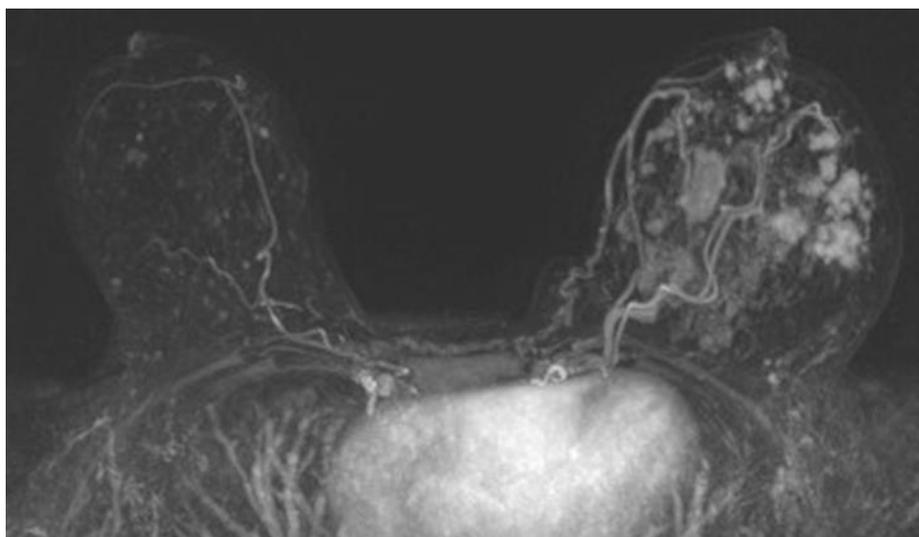


Figura 24. RM de estadiaje previo al tratamiento neoadyuvante. Se observan múltiples nódulos hipercaptantes en mama izquierda, que correspondían con un carcinoma multicéntrico.

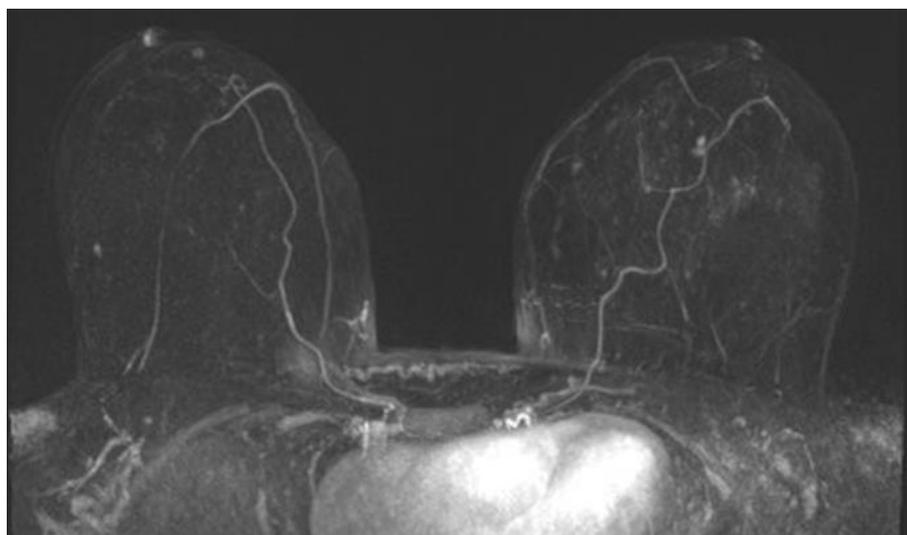


Figura 25. RM tras finalizar el tratamiento neoadyuvante. Se observa una práctica desaparición de las lesiones de la RM previa (Fig. 24) en relación con respuesta al tratamiento quimioterápico. En la pieza de mastectomía se encontró únicamente un resto tumoral de 1mm.

2.7.4.2 *Estadificación del cáncer de mama*

Varios estudios han demostrado una mayor sensibilidad de la RM tanto en la determinación del tamaño tumoral (Sardanelli et al., 2010) como en la detección de lesiones adicionales (ipsi o contralaterales al tumor principal) en pacientes en las que se incluye el estudio de RM de mama dentro del estadiaje preoperatorio (Boetes et al., 1995; Sardanelli et al., 2010; Houssami et al., 2008; Berg et al., 2004; Schell, 2009; Saslow et al., 2007; Lehman et al., 2007). Este hecho que ha sido refrendado en varios metaanálisis, (Plana et al., 2012; Houssami et al., 2008), situaría “a priori” a la RM como la técnica ideal para el estadiaje del cáncer de mama, ya permitiría elegir el tratamiento más adecuado para cada paciente. Sin embargo, existe una gran controversia respecto a su uso basada en el resultado de múltiples y diferentes estudios, que se exponen a continuación.

2.7.4.2.1 *Tamaño tumoral y tasa de reintervención:*

Una mejor determinación del tamaño tumoral debería ir asociada a una mejor planificación del tratamiento quirúrgico, y por tanto, a una menor tasa de reintervención. Aunque en la literatura existen estudios que concuerdan con este precepto, como el de Grady cuyos resultados referían una tasa de reintervención en pacientes con RM del 11%, frente al 26% en el grupo control ($p=0,04$) (Grady et al., 2012), los datos aportados por la mayoría de publicaciones no apoyan este principio. En 2009 Bleicher y colaboradores no detectaron una disminución en la tasa de reintervención asociada al uso de RM durante el estadiaje de cáncer de mama, y sí un aumento en el número de mastectomías practicadas (Bleicher et al., 2009).

A este respecto se han publicado dos estudios aleatorizados y controlados, el COMICE (Comparative Effectiveness of MRI in Breast Cancer) (Turnbull et al., 2010) y el MONET (MR mammography of non-palpable breast tumours) (Peters et al., 2011). En el primero, realizado entre 2002 y 2007, se incluyeron 1625 mujeres asignándolas aleatoriamente a la realización o no de RM preoperatoria, no hallándose diferencias en la tasa de reintervención, que fue del 19% en ambos grupos (odds ratio [OR] 0,96 con un IC 0,75-1,24 [$p=0.77$]). En el estudio MONET, que incluía 418 mujeres, la tasa de reintervención fue incluso superior en el grupo de pacientes con RM preoperatoria que en el grupo control (34% vs 12% $p=0.008$).

En 2013 Houssami publicó un metanaálisis que incluye ambos estudios, además de 7 estudios de cohortes, y refrenda los resultados del estudio COMICE (tasa de reintervención del 11,6%

asociada al uso de RM, frente a 11,4%, en ausencia de la misma, $p=0.87$) (Houssami et al., 2013).

2.7.4.2.2 Fiabilidad en la detección de lesiones adicionales

Numerosos estudios han demostrado que la RM detecta lesiones no visualizadas con los métodos de imagen tradicionales (Mx y Eco) (Fisher et al., 1999; Esserman et al., 1999; Hlawatsch et al., 2002; Berg et al., 2004; Bedrosian et al., 2003; Schnall et al., 2005; Bilimoria et al., 2007) tanto en la mama del tumor principal, como en la contralateral (Liberman et al., 2003; Lee et al., 2003; Lehman et al., 2005a). Sin embargo muchas de estas lesiones son de naturaleza benigna, de manera que el valor predictivo positivo (VPP) para las lesiones adicionales es muy variable.

En 2008 Houssami publicó un metaanálisis de 19 estudios (incluyendo un total de 2610 pacientes) en el que la media de lesiones adicionales halladas únicamente con RM fue del 16%, con un VPP del 66% (IC [95%] 52-77) (Houssami et al., 2008). Este dato que varía entre las series publicadas, es muy importante a la hora de realizar cambios en el tratamiento quirúrgico, ya que basándonos solamente en los hallazgos de RM podrían realizarse cirugías más agresivas (mastectomía) ante la sospecha de enfermedad multicéntrica, en pacientes en las que finalmente sólo se demuestra un foco tumoral en la pieza de mastectomía. En la revisión de Houssami este “inadecuado” cambio terapéutico se produjo en el 6,6 % de las pacientes, por lo que los autores concluyeron que, si bien la RM es una buena herramienta de imagen durante el estadiaje del cáncer de mama, los hallazgos deben ser siempre confirmados histológicamente antes de indicar un cambio en la actitud terapéutica, para evitar el temido “sobretretamiento”. Existe otra revisión publicada en 2012 (Plana et al., 2012), con resultados muy similares y misma conclusión.

2.7.4.2.3 Cambios en el tratamiento

Como ya decíamos en el apartados anterior, la detección de focos malignos adicionales durante el estadiaje con RM, implica cambios en el tratamiento quirúrgico, que varía entre la realización de cirugías conservadoras más amplias, a la conversión en cirugía radical (mastectomía). En el metaanálisis de Houssami de 2008, esto se produjo en el 11,3% de las pacientes para el primer caso y en el 8,1% para la realización de mastectomía. Años después, en 2013, el mismo autor publicó otro metaanálisis (Houssami, 2013), que incluía 3112

pacientes, observando una diferencia estadísticamente significativa entre el número de mastectomías realizadas en el grupo con RM preoperatoria (16,4%) frente al grupo control (8,1%) con una OR de 2,22 ($p < 0,001$).

En una época en la que se tiende a la realización de tratamientos cada vez más conservadores, estos resultados hacen que existan muchos detractores en la inclusión de la RM dentro del estadiaje del cáncer de mama (Morrow, 2008; Houssami et al., 2008; Jatoi y Benson, 2013).

2.7.4.2.4 Efectos del uso de la RM sobre el índice de recidivas y lesiones sincrónicas

Por otro lado, la detección de lesiones adicionales en el estadiaje preoperatorio, debería ir lógicamente acompañado de una reducción en la tasa de recidivas locales, así como en la incidencia de cánceres contralaterales sincrónicos, es decir diagnosticados en el seguimiento a corto plazo (6 meses) y metacrónicos (diagnosticados tras ese periodo). En 2004 se publicó el primer estudio que evaluaba este hecho (Fisher et al., 2004) y sus resultados fueron muy prometedores acerca del uso de la RM; detectaron una disminución en la tasa de recidiva local, que en grupo de pacientes con RM preoperatoria era de 1,2% a los 40 meses, frente al 6,5% ($p < 0,01$) en el grupo que carecía de estudio de RM de estadiaje. Compararon también la tasa de cáncer contralateral sincrónico, que fue del 1,7% en el grupo con RM y de 4 % en el grupo control. Similares resultados hallaron Kim y colaboradores en 2013, con una incidencia acumulada del 0,5 % para cáncer contralateral en paciente con RM y del 1,4% para el grupo control (Kim et al., 2013).

Sin embargo, estos resultados no fueron confirmados por Solin, ni por un metaanálisis publicado por Houssami (que incluye únicamente 4 estudios) (Solin et al., 2008; Houssami et al., 2014), por lo que el efecto que la realización de RM preoperatoria pueda ejercer en la aparición de recidivas o cánceres contralaterales a largo plazo, resulta aún controvertido.

2.7.4.3 Cribado de pacientes de alto riesgo

Los antecedentes familiares son uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de un cáncer de mama, además, las pacientes portadoras de la mutación genética genes BRCA1 y 2 presentan unas características clínicas especiales. Suelen desarrollar el cáncer a edades más tempranas y sufrir tumores más agresivos, que sin embargo se presentan con un aspecto radiológico más benigno.

La alta sensibilidad de la RM para la detección de cáncer de mama, comparada con las técnicas convencionales, ha justificado la inclusión de la misma en el seguimiento de este grupo de pacientes, desde la década de los 90 (Saslow et al., 2007). Existen múltiples estudios prospectivos observacionales (Kriege et al., 2004; Saslow et al., 2007; Warner et al., 2004; Leach et al., 2005) que demuestran una sensibilidad del 81% para la RM frente al 40% para la Mx y 43% para la Eco, con un menor porcentaje de casos con afectación axilar (19%) (Sardanelli y Podo, 2007).

Las recomendaciones del grupo EUSOMA y la ACR para el cribado anual con RM se reflejan en la Tabla 8.

Tabla 8. Recomendaciones de cribado con RM asociado a la mamografía

Recomendación de cribado anual con RM
<ol style="list-style-type: none">1. Portadoras de mutación BRCA 1, BRCA2 y TP532. Familiar de primer grado de pacientes con BRCA confirmado3. Riesgo a lo largo de la vida superior al 20-25%, definido por BRCAPRO o modelos similares4. Radioterapia torácica antes de los 30 años5. Síndromes de Li-Fraumeni, Cowen y Bannayan-Riley-Ruvalcaba y parientes de primer grado
1, 2 y 3 (basado en evidencia) 4 y 5 (basado en opiniones de expertos)

2.7.4.4 Carcinoma oculto de mama

Se define clásicamente como aquel cáncer de mama que se presenta como enfermedad metastásica (generalmente en forma de adenopatías axilares), sin enfermedad demostrable en la mama mediante las técnicas convencionales (Mx y Eco). Diversos estudios (Olson et al., 2000; Henry-Tillman et al., 1999; Pilewskie et al., 2015) han demostrado que la RM tiene una mayor sensibilidad para la detección de enfermedad en la mama que la mamografía o la ecografía, así como un alto valor predictivo negativo, lo que permite evitar la mastectomía en los casos en los que la RM es negativa.

No estaría indicada la realización de RM en las pacientes con enfermedad metastásica extensa, donde el resultado de la misma no influiría en el manejo terapéutico.

2.7.4.5 Evaluación de prótesis mamarias

En pacientes portadoras de prótesis, la indicación fundamental del estudio de RM es comprobar la integridad de las mismas y descartar la existencia de rotura. En este caso no es necesaria la administración de contraste intravenoso (Kuhl, 2007b)

2.7.4.6 Secreción por el pezón

La secreción por el pezón es un síntoma muy frecuente. Es subsidiaria de ser estudiada con pruebas de imagen (mamografía, ecografía y/o galactografía) cuando la presentación es unilateral y uniorificial. En caso de que se trate de telorragia, debería asociarse el análisis citológico de la secreción.

En el 80-90% de los casos el origen de la secreción es benigno, aunque un 15% se corresponde con lesiones malignas o proliferativas de alto riesgo. La dificultad para conseguir un diagnóstico utilizando las técnicas habituales y la alta sensibilidad de la RM para detectar este tipo de lesiones, han hecho que se haya postulado como una posible técnica diagnóstica en este escenario, aunque aún no existe suficiente evidencia para recomendar el uso de RM en pacientes con secreción por el pezón (Sardanelli et al., 2010).

3 Hipótesis y Objetivos

Nuestra Hipótesis de trabajo es que:

La realización de RM de mama bilateral, antes de la cirugía en pacientes diagnosticadas de cáncer de mama, modifica la actitud terapéutica y contribuye a mejorar el pronóstico de la enfermedad tumoral en estas pacientes.

Para contrastar la hipótesis y determinar su validez planteamos los siguientes objetivos:

1. Determinar si la realización de RM en las pacientes seleccionadas en el HUCA, detectó lesiones no visualizadas en la mamografía y/o en la ecografía, permitiendo un mejor estadiaje prequirúrgico.
2. Analizar las pruebas complementarias realizadas (ecografía y/o mamografía complementarias, así como biopsias adicionales) derivadas de los hallazgos en la RM.
3. Analizar la sensibilidad y especificidad de la RM de mama realizada en el HUCA, en pacientes con nuevo diagnóstico de cáncer de mama.
4. Evaluar si los hallazgos de la RM implican cambios en el tratamiento.
5. Determinar si los cambios de tratamiento motivados por los hallazgos de la RM pueden afectar al pronóstico.

4 Material y métodos

4.1 Muestra

Se realizó una revisión retrospectiva, incluyendo de manera consecutiva, las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama y tratadas quirúrgicamente en el Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), a las que se les había realizado RM de mama como método complementario a la mamografía y a la ecografía, dentro del estadiaje preoperatorio. Se excluyeron aquellas pacientes en las que no se cumplieran estos requisitos, así como las que recibieron tratamiento con quimioterapia neoadyuvante. Se recogió además la edad de las pacientes en el momento del diagnóstico de cáncer de mama.

El periodo de estudio incluyó desde el 1-01-2010 hasta el 10-02-2012.

4.2 Características del tumor principal

Se recogieron diferentes características del mismo, como son la presentación radiológica y tamaño tumoral, la sospecha de afectación axilar en ecografía, así como los tipos de lesiones según clasificación histológica e inmunohistoquímica.

4.2.1 Presentación radiológica y estadiaje tumoral ecográfico

Se establecieron varias categorías en función de la presentación radiológica del tumor.

- Nódulo (con o sin microcalcificaciones asociadas).

- Microcalcificaciones.
- Distorsión (con o sin microcalcificaciones asociadas).

El tamaño tumoral fue valorado como el eje mayor, medido en milímetros.

Asimismo se evaluó ecográficamente la afectación axilar, estableciendo dos categorías; exploración sospechosa (presencia de engrosamiento de la cortical ganglionar difuso de más de 3 mm, presencia de nódulo cortical o pérdida del hilio graso ganglionar) o negativa (ganglios inespecíficos, con ausencia de los hallazgos sospechosos).

Fueron recogidos los casos en los que se realizó PAAF o BAG axilar y el resultado anatomopatológico de las mismas.

4.2.2 Tipo histológico y perfil inmunohistoquímico

Se recogió la anatomía patológica del tumor tanto en la biopsia, como en la pieza quirúrgica, así como el grado tumoral definitivo (1, 2, ó 3).

Asimismo fueron estudiadas las características inmunohistoquímicas del tumor (RE y RP, positividad o no para HER 2 y valor de Ki 67), en función de las cuales se clasificaron las lesiones como Luminal A (RE y RP positivos, Ki < 15, HER 2 negativo) Luminal B (RE y/o RP positivos, Ki > 15, HER 2 negativo o positivo), HER 2+ (positividad alta para HER 2 y negatividad para RE y RP) y Triple- (negatividad para RE, RP y HER 2).

4.3 RM

4.3.1 Parámetros técnicos

Los estudios fueron realizados en un sistema de RM de 1,5 Teslas (General Electric, Medical Systems®, Milwaukee, Wisconsin), con la paciente colocada en decúbito prono y los brazos extendidos por encima de la cabeza. Se utilizó una antena específica de mama "Phased array bilateral" (Open Breast Coil; Mri Devices, Waukesha, WI) y en todas las pacientes se realizó un estudio bilateral (es decir, ambas mamas simultáneamente).

Las imágenes con realce de gadolinio fueron obtenidas usando una dosis de 0,1 mmol/kg de gadopentetate dimeglumine (Magnevist, Berlex Inc., Wayne, NJ).

Las secuencias realizadas fueron:

- Localizador multiplanar.
- T1 FAST SPIN ECHO en plano axial, tiempo de repetición (TR) 600 ms, tiempo de eco (TE) 12.7 ms, ángulo 190°, matriz 384 x 256, grosor de corte de 5 mm e intervalo de 1.5 mm, *field of view* (FOV) 360 x 360mm, NEX 3.00.
- STIR (Short Tau Inversion Recovery) en plano axial, TR 4820 ms, TE 47.9 ms, TI 150, ángulo 190°, matriz 384 x 256 mm, grosor de corte de 5 mm e intervalo de 1.5 mm, (FOV) 360 x 360 mm, NEX 3.00.
- Estudio dinámico 3D fat suppressed fast, secuencia SPGR en plano axial, TR 8.9 ms, TE 4.2 ms, TI 30, ángulo 90°, matriz 256 x 256 mm, grosor de corte 5 mm, FOV 360 x 360 mm. Se realizan 6 secuencias, una inicial sin contraste y otras 5 tras la administración del mismo.

Estos parámetros forman parte del protocolo utilizado habitualmente en nuestro centro, e implican una duración aproximada del estudio de 25-30 minutos

4.3.2 Interpretación del estudio

Todas las imágenes obtenidas fueron transferidas a una estación de trabajo (Advantage Windows Workstation; GE Medical Systems®). Se valoraron las secuencias referidas, así como la secuencia de sustracción (obtenida de extraer a las secuencias con contraste, la primera secuencia del estudio dinámico).

El examen de las imágenes de RM fue realizado por un radiólogo experto en RM, siempre en conjunto con las radiólogas expertas en mama que habían realizado los estudios de mamografía, ecografía y biopsias de cada paciente.

El estudio T1 se utilizó fundamentalmente para valorar las características morfológicas de las lesiones, así como la presencia de distorsiones, clips de marcaje post biopsia, hematomas o lesiones que contuvieran grasa. El STIR permitió diferenciar con claridad los quistes (hiperintensos) así como las lesiones grasas, ya que estas pierden señal en esta secuencia. Sin

embargo, la secuencia más importante a la hora de interpretar los hallazgos, fue el estudio dinámico, y fundamentalmente la sustracción, ya que permitió identificar las lesiones que captan contraste y diferenciarlas del resto del parénquima mamario.

Teniendo en cuenta los hallazgos previos de mamografía y ecografía, en la RM se valoró la detección o no del tumor principal y la presencia de lesiones adicionales detectadas por RM (no vistas inicialmente en mamografía y/o ecografía).

4.3.2.1 Tumor principal

Se valoró la detección o no del mismo, así como el tamaño tumoral (ejes mayores medidos en mm).

4.3.2.2 Lesiones adicionales

Se definió la existencia o no de lesión adicional al tumor principal, entendiendo como tal, la presencia de una zona de captación que por su morfología y/o características de realce, fuera susceptible de ser estudiada. En estas lesiones se valoraron las características morfológicas, el tamaño, la localización de las mismas, la realización o no de pruebas complementarias adicionales (ecografía) y toma de muestra de las mismas (mediante PAAF, BAG o biopsia quirúrgica).

A. **Características morfológicas:** se definieron siguiendo terminología BIRADS, como:

- Foco.
- Nódulo.
- Realce no nodular.

B. **Tamaño:** se midió el eje mayor en milímetros.

C. **Localización:** teniendo en cuenta la situación de la lesión respecto al tumor principal (y la implicación que ello podría tener en un posible cambio en el tratamiento quirúrgico), se definieron las siguiente localizaciones:

- Mismo cuadrante.
- Distinto cuadrante.
- Contralateral.

D. Categoría BIRADS: del análisis conjunto de la morfología y patrón de captación de las lesiones, estas se clasificaron como:

- BIRADS 3: probablemente benigna.
- BIRADS 4: sospechosa de malignidad.
- BIRADS 5: altamente sospechosa de malignidad.

4.4 Pruebas complementarias y confirmación histológica

Como consecuencia de los hallazgos de RM, las pacientes fueron sometidas a pruebas complementarias, fundamentalmente “ecografía de segunda mirada”, proyecciones mamográficas adicionales o bien seguimiento con RM.

4.4.1 Ecografía “de segunda mirada”

Realizada de manera selectiva para evaluar las lesiones BIRADS 3, 4 y 5 detectadas por RM y que no se habían visualizado previamente. Se recogió el número de exploraciones realizadas, el cambio en la categoría BIRADS tras la ecografía, ya que algunas lesiones que parecían sospechosas en RM podían corresponder con una lesión benigna en ecografía (como un quiste con pared inflamada o un ganglio intramamario) así como el número de procedimiento intervencionistas realizados (BAG y PAAF).

La biopsia con aguja gruesa (BAG), es una técnica intervencionista que consiste en la obtención de una muestra de tejido (cilindro), mediante la utilización de una aguja de corte o “tru-cut”, normalmente de calibre 14 G. En el caso de la BAG de mama, realizada bajo guía ecográfica, es un procedimiento seguro, realizado con anestesia local instilada en la mama y habitualmente exento de complicaciones; siendo la principal, la aparición de un hematoma. Se realiza para confirmar la naturaleza benigna o maligna de las lesiones sólidas.

La punción aspiración con aguja fina (PAAF) es una técnica similar, aunque realizada con agujas de menor calibre (20-25 G), por lo que el material obtenido sólo permite el análisis citológico de la lesión. No requiere la utilización de anestesia y el riesgo de sangrado es mucho menor,

pero la obtención de información también es muy inferior si se compara con la BAG, por lo que su empleo se reduce a la evacuación de quistes, o a la punción de lesiones con alta probabilidad de benignidad.

Todas las ecografías fueron realizadas con ecógrafo General Electric, Medical Systems®, modelo Voluson 730 Expert, con sonda lineal de 4cm y alta frecuencia (6-12 MHz).

4.4.2 Proyecciones mamográficas adicionales

Con el fin de aclarar un hallazgo de RM, en algunas pacientes fueron realizadas proyecciones adicionales al estudio mamográfico estándar (MLO+CC), como por ejemplo compresiones focales o magnificaciones.

4.4.3 Seguimiento con RM

Algunas pacientes con lesiones adicionales poco sospechosas BIRADS, en las que los estudios adicionales no detectaron alteraciones o en las que no se obtuvo confirmación histológica, fueron sometidas a un seguimiento con RM de control a los 6 meses. En ese control se evaluó de nuevo la persistencia de la lesión, así como su categoría BIRADS.

4.4.4 Confirmación histológica

Se intentó establecer confirmación de la naturaleza de las lesiones adicionales detectadas, considerando como “patrón oro” el diagnóstico anatomopatológico de la lesión, obtenido mediante PAAF y/o BAG ecoguiadas, biopsia quirúrgica o valoración de la lesión en la pieza de mastectomía. Fueron asimismo recogidos los resultados histológicos de dichos procedimientos, asignándoles a su vez una categoría en función de los mismos.

- 0: ausencia de confirmación histológica de la lesión.
- 2: lesión benigna (fibroadenoma, adenosis, etc.).
- 3: lesión de riesgo (CLIS).
- 6: lesión maligna.

No se realizó biopsia guiada con RM a ninguna paciente, ya que en el marco temporal del estudio, nuestro centro no disponía de dicha tecnología.

4.5 Tratamiento

Las pacientes fueron tratadas con cirugía conservadora (Cx) o mastectomía (M), precisando algunas de ellas la realización de una segunda intervención, debido a la existencia de bordes afectos (ampliación o mastectomía).

El tratamiento de la axila se realizó mediante la técnica de BSGC en aquellas pacientes en la que el estadiaje preoperatorio no lo contraindicaba (ecografía negativa). El resto de pacientes, así como aquellas en las que el GC fue positivo, fueron tratadas con vaciamiento axilar.

4.6 Seguimiento

Con vistas a poder analizar si la inclusión de RM en el protocolo de estadiaje podría afectar al pronóstico, se recogió el tiempo libre de enfermedad, entendiendo como tal, los meses transcurridos desde el diagnóstico, hasta la realización de la última prueba radiológica de mama (Mx, Eco o RM) que no mostrara alteraciones. Asimismo se recogió el estado “viva o fallecida” de las pacientes, hasta el mes de enero de 2015.

4.7 Análisis estadístico

El análisis estadístico se efectuó mediante el programa R (*R Development Core Team*), versión 3.2.0.

Se realizó un análisis descriptivo, estableciendo frecuencias para las variables cualitativas, y media y desviación estándar (DS), así como mediana y rango para las variables cuantitativas.

La asociación entre variables cualitativas se evaluó a través del test Chi Cuadrado de Pearson o del test de Fisher dependiendo del cumplimiento o no de la hipótesis sobre frecuencias esperadas. El test de Barnard se empleó para el análisis de tablas 2x2. La relación de la edad con lesión adicional se estudió a través del test t de Student para muestras independientes. La

relación entre los tamaños se llevó a cabo mediante el test t de Student o de Wilcoxon para muestras pareadas, según se verificase o no la hipótesis de normalidad. En todos los casos se adoptó un nivel de significación estadística del 5% ($p < 0,05$).

5 Resultados

5.1 Muestra

Se incluyeron un total de 164 pacientes, todas mujeres, con una media de edad de 53,46 años (DS 11,49), mediana de 51 y rango de 30-84 años.

5.2 Características del tumor primario

5.2.1 Presentación radiológica y estadiaje

La forma de presentación radiológica del tumor primario estaba disponible para 163 casos; la variante más frecuente fue “nódulo” en el 85,28% (139/163) (con o sin microcalcificaciones asociadas), seguido de “microcalcificaciones aisladas” en el 11,04% (18/163) y por último, “distorsión” (con o sin microcalcificaciones asociadas) en el 3,68% (6/163).

Se realizó ecografía axilar en las 164 pacientes, siendo esta negativa en 136 (82,93%), y sospechosa para malignidad en 28 (17,07%) casos. Se realizó PAAF axilar al 30,48% de la muestra (50/164), con resultados de “negativo para malignidad” en 36 (72%), “positiva para metástasis” en 9 (18%) e “insuficiente para diagnóstico” en 5 (10%).

La media del tamaño tumoral medido en ecografía durante el estadiaje fue de 17,52 mm (DS 11,56), mediana de 15 mm y rango 4-74mm. Mientras en RM la media del tamaño tumoral fue 21,21mm (DS 12,53), mediana de 19 y rango 4-80mm. El tamaño definitivo en la pieza (tamaño AP), considerado como patrón oro, fue 16,61 (DS 10,83), mediana 15,00 y rango 0-70.

5.2.1.1 Relaciones entre tamaños

Comparamos los resultados de las medidas con las dos técnicas de imagen, para ver cuál se ajustaba más al patrón oro, comprobando una mejor correlación global entre tamaño ECO/tamaño AP y existiendo con la RM una sobreestimación global del tamaño tumoral (Tabla 9). Similares resultados se obtuvieron analizando únicamente el subgrupo de los tumores infiltrantes (Tabla 10). Únicamente encontramos una buena correlación entre el tamaño tumoral medido en RM y el tamaño en AP en el caso de los tumores infiltrantes tipo lobulillar (Tabla 11).

Tabla 9. Relación tamaño AP con tamaño medido en ECO y en RM.

	Tamaño AP	Técnica	p valor
Tamaño ECO	16,615±10,823	17,524±11,556	0,541
Tamaño RM	16,615±10,823	21,205±12,530	<0,001

Tabla 10. Relación tamaño AP con tamaño medido en ECO y en RM, para tumores infiltrantes.

	Tamaño AP	Técnica	p valor
Tamaño ECO	16,475±9,927	16,398±9,698	0,494
Tamaño RM	16,475±9,927	20,460±11,419	<0,001

Tabla 11. Relación tamaño AP con tamaño medido en ECO y en RM, para tumores infiltrantes tipo lobulillar.

	Tamaño AP	Técnica	p valor
Tamaño ECO	16,750±15,809	14,857±11,246	0,672
Tamaño RM	16,750±15,809	27,875±18,404	0,096

Se realizó el mismo análisis según el perfil inmunohistoquímico del tumor, comprobando una buena correlación entre el tamaño tumoral medido con ecografía y el tamaño AP en todos los subtipos. En el caso de la RM, la correlación fue buena en los tipos HER 2+ y Triple-, existiendo sobreestimación en los tipos Luminal (tanto A como B). (Tablas 12, 13, 14 y 15).

Tabla 12. Relación tamaño AP con tamaño medido en ECO y en RM, para tipo HER 2+.

	Tamaño AP	Técnica	p valor
Tamaño ECO	20,500±10,847	19,750±12,527	0,854
Tamaño RM	20,500±10,847	21,750±7,889	0,096

Tabla 13. Relación tamaño AP con tamaño medido en ECO y en RM, para tipo Triple-.

	Tamaño AP	Técnica	p valor
Tamaño ECO	21,187±17,930	20,250±13,448	0,468
Tamaño RM	21,187±17,930	23,812±17,217	0,198

Tabla 14. Relación tamaño AP con tamaño medido en ECO y en RM, para tipo Luminal A.

	Tamaño AP	Técnica	p valor
Tamaño ECO	15,286±8,543	16,045±10,602	0,716
Tamaño RM	15,286±8,543	20,552±12,245	<0,001

Tabla 15. Relación tamaño AP con tamaño medido en ECO y en RM, para tipo Luminal B.

	Tamaño AP	Técnica	p valor
Tamaño ECO	16,577±7,772	15,392±6,229	0,077
Tamaño RM	16,577±7,772	19,160±7,736	0,003

5.2.2 Tipo histológico, grado y tamaño tumoral

Respecto a los tipos de cáncer de mama analizado en la pieza quirúrgica, el 86,58% (142/164) correspondía a carcinomas infiltrantes, y el resto a carcinoma in situ (20/164).

En una paciente, en la que el resultado de la biopsia prequirúrgica había sido CIS, únicamente se encontró HDA en la pieza quirúrgica (esta paciente se incluyó para análisis posteriores en el grupo de CIS). En otra paciente, no había resto tumoral en la anatomía patológica definitiva, por lo que, presumiblemente, se había extirpado en su totalidad durante la biopsia diagnóstica; para el análisis estadístico, esta lesión se incluyó entre los tumores infiltrantes, ya que el resultado de la biopsia había sido “maligno infiltrante”. La histología de los tumores se especifica en la Tabla 16.

Respecto al grado tumoral, 41 (25,31%) lesiones eran de grado 1, 66 (40,74%) de grado 2 y 55 de alto grado (33,95%). En dos lesiones este dato no estaba disponible.

Tabla 16. Tipo histológico de los tumores primarios

	Frecuencia	%
CDI "no especificado"	121	74
CDI Apocrino	2	1,2
CDI Micropapilar	1	0,6
CDI Adenoide Quístico	1	0,6
CDI Medular	1	0,6
CDI Papilar	1	0,6
CDI Tubular	6	3,6
CDI Mucinoso	1	0,6
CLI	8	4,8
CIS	16	9,8
CIS con microinfiltración	4	2,4
HDA	1	0,6
No Había Tumor	1	0,6
	164	100

5.2.3 Perfil inmunohistoquímico

En referencia al tipo tumoral según el perfil inmunohistoquímico, la variedad más frecuente correspondió a Luminal A (44,5%), seguido de Luminal B (34,1%) y en menor medida, Tumores Triple- (11%) y HER 2+ (3%), Tabla 17.

Tabla 17. Tipo de tumor primario, según clasificación inmunohistoquímica.

	Frecuencia	%
Luminal A	73	44,5
Luminal B	56	34,1
Triple-	18	11
HER 2+	5	3
Dato no disponible	12	7,4
	164	100

5.3 RM

5.3.1 Detección del tumor primario

La RM detectó 151 de las 164 lesiones primarias. De las 13 lesiones no detectadas, 3 se comportaban como una zona de asimetría de captación, mientras que en las 10 restantes, no se observaron hallazgos sospechosos en el estudio de imagen. Estas lesiones correspondían con 7 CIS (uno de ellos con microinfiltración) y 5 CDI (uno de ellos tubular). El tamaño medio de dichas lesiones fue de 15,6 mm para las tipo CIS (aunque sólo se dispone del tamaño de cinco lesiones) y de 6 mm para las lesiones infiltrantes.

La lesión restante podría excluirse de los falsos negativos, ya que no había resto tumoral en la pieza.

Estos datos arrojan una sensibilidad diagnóstica de RM para la detección del tumor del 92,64%, aunque si analizamos únicamente las lesiones infiltrantes, la sensibilidad asciende hasta el 97,18

5.3.2 Lesiones Adicionales

Se detectaron un total de 65 lesiones adicionales (BIRADS 3, 4 o 5) en 55 pacientes (33,54% de la muestra), 46 pacientes con una única lesión adicional, 8 pacientes con 2 lesiones adicionales y 1 paciente con 3 lesiones detectadas únicamente en RM.

El tamaño medio de las lesiones estaba disponible para 64 casos, (ya que la restante, mostraba “asimetría en la captación”), siendo de 9,42 mm (DS 7,63), mediana de 7 mm y rango de 5-50.

Se intentó establecer si existía alguna relación entre la aparición de lesiones adicionales y diferentes factores, bien dependientes de la paciente (como la edad) o bien del tumor (tipo histológico o perfil inmunohistoquímico del mismo), cuyos resultados se desarrollan en los siguientes apartados.

5.3.2.1 Relación entre lesión adicional y edad

Se valoró la existencia de diferencias en la edad de las pacientes, según presentaran lesión adicional o no a través del test t de Student, ya que se verifica la hipótesis de normalidad o tamaño de muestra suficiente. A pesar de las diferencias a nivel de muestra que se ponen de manifiesto en la Tabla 18 y la Figura 26, se concluye que no existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p=0,06$) descartándose la existencia de asociación entre la edad y la existencia de lesión adicional.

Tabla 18. Descriptivos edad según lesión adicional.

	N	Media	Mediana	DS
NO	109	54,63	52,00	44,5
SI	55	51,13	50,00	34,1

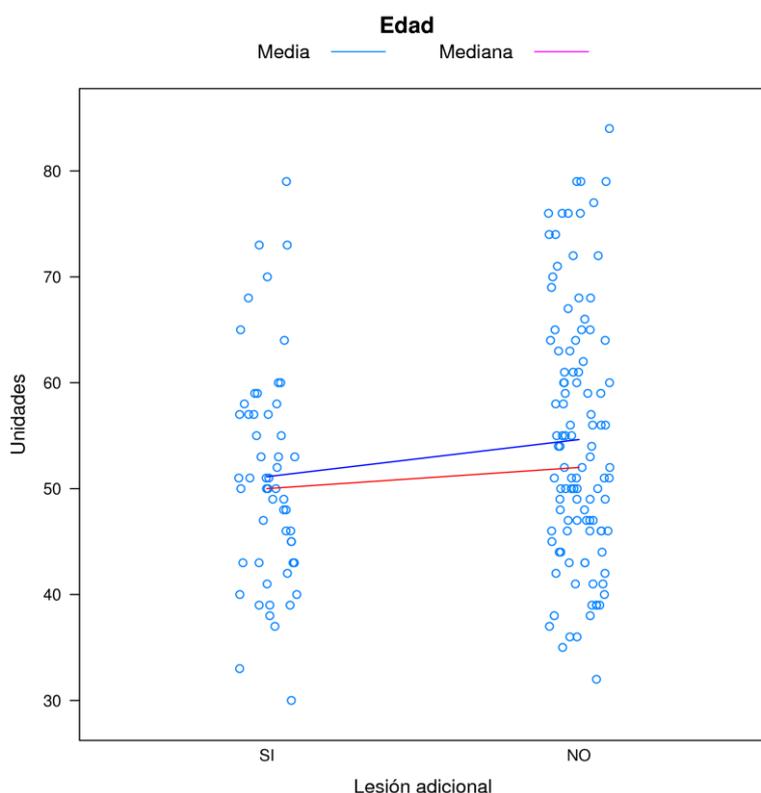


Figura 26. Edad según lesión adicional.

5.3.2.2 Relación entre lesión adicional y tipos tumorales

En el caso del tipo tumoral según la clasificación histológica (diferenciando tumores infiltrantes y CIS), la existencia de una posible asociación, se estudió mediante el test Chi Cuadrado de Pearson, obteniéndose que esta relación no existe (p -valor=0,47), Tabla 19.

Tabla 19. Relación variables AP tumor/lesión adicional.

	Infiltrante			CIS		
	N	% Col	% Fila	n	% Col	% Fila
NO	97	62,83	88,99	12	57,14	11,01
SI	46	32,17	83,64	9	42,86	16,36

Se estudió asimismo la posible existencia de una asociación entre el subtipo Lobulillar infiltrante y la existencia de lesiones adicionales, obteniéndose mediante test de Barnard, el rechazo de tal asociación (p -valor=0,82), Tabla 20.

Tabla 20. Relación variables AP- CLI/lesión adicional.

	Infiltrante CLI			Resto		
	n	% Col	% Fila	n	% Col	% Fila
NO	5	4,59	62,50	104	95,41	62,5
SI	3	4,62	37,50	62	95,38	37,35

Para el tipo tumoral según el perfil inmunohistoquímico, el análisis se realizó mediante test de Fisher, obteniéndose asimismo, ausencia de asociación entre ambas variables (p -valor=0,53), Tabla 21.

Tabla 21. Relación variables perfil inmunohistoquímico/lesión adicional.

	Luminal A			Luminal B			HER 2+			Triple-		
	n	% Col	% Fila	N	% Col	% Fila	n	% Col	% Fila	N	% Col	% Fila
NO	51	69,86	50,00	36	64,29	35,29	2	40,00	1,96	13	72,22	12,75
SI	22	30,14	44,00	20	35,71	40,00	3	60,00	6,00	5	27,78	10,00

5.3.2.3 Relación entre lesión adicional y tipo de tratamiento

El análisis se realizó con test Chi cuadrado de Pearson, obteniéndose que no existe asociación entre ellas (p-valor=0,99), Tabla 22.

Tabla 22. Relación variables tipo de tratamiento/lesión adicional.

	CC			Mastectomía		
	N	% Col	% Fila	n	% Col	% Fila
NO	56	66,67	51,38	53	66,25	48,62
SI	28	33,33	50,91	27	33,75	49,09

5.3.2.4 Características de las lesiones adicionales

Según su morfología, el 46% correspondían con lesiones tipo “nódulo” (30 lesiones), el 20% con lesiones tipo “no nodular” (13 lesiones) y el 34% restante con lesiones tipo “foco” (22 lesiones) (Figura 27).

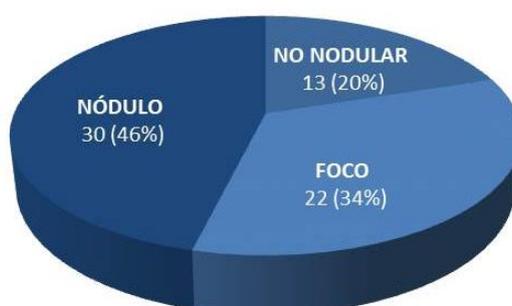


Figura 27. Clasificación de las lesiones adicionales, según su morfología.

Respecto a la categoría BIRADS de las lesiones, el 38% correspondían con lesiones probablemente benignas (BIRADS 3), y el resto con lesiones sospechosas (BIRADS 4, 54%) o altamente sospechosas de malignidad (BIRADS 5, 8%). En la Figura 28 se muestra la distribución de las categorías BIRADS, según la morfología de la lesión adicional.

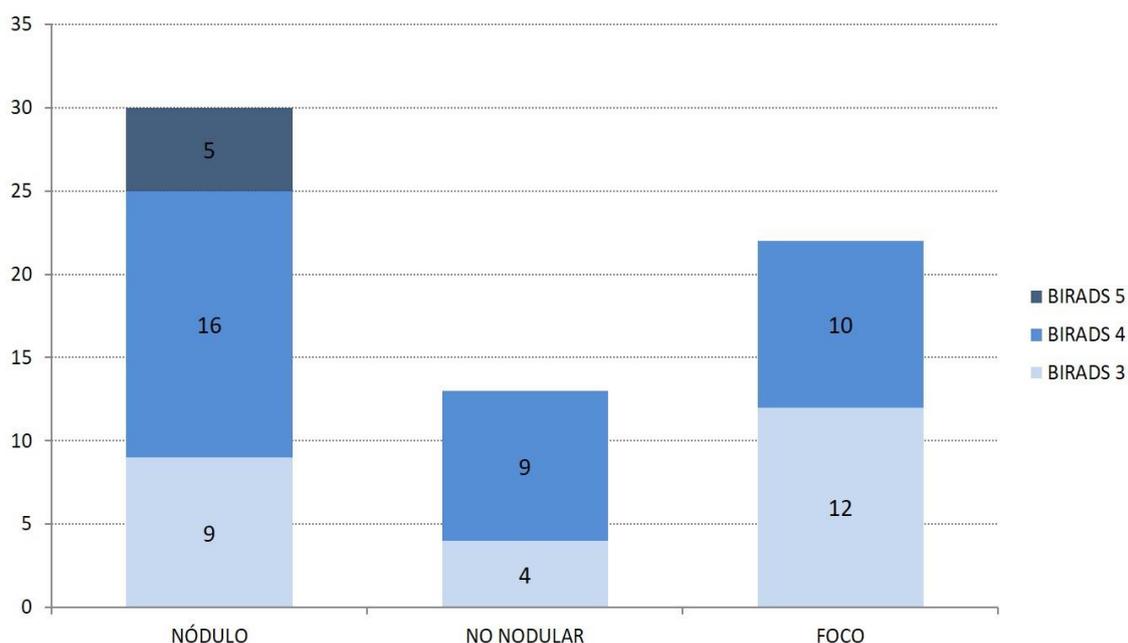


Figura 28. Distribución de las categorías BIRADS según el tipo de lesión adicional.

En referencia a la localización, encontramos prácticamente el mismo número de lesiones en el mismo o en distinto cuadrante que el tumor principal (19 frente a 20), siendo la localización más frecuente, la mama contralateral (26 lesiones, el 40%), Figura 29.

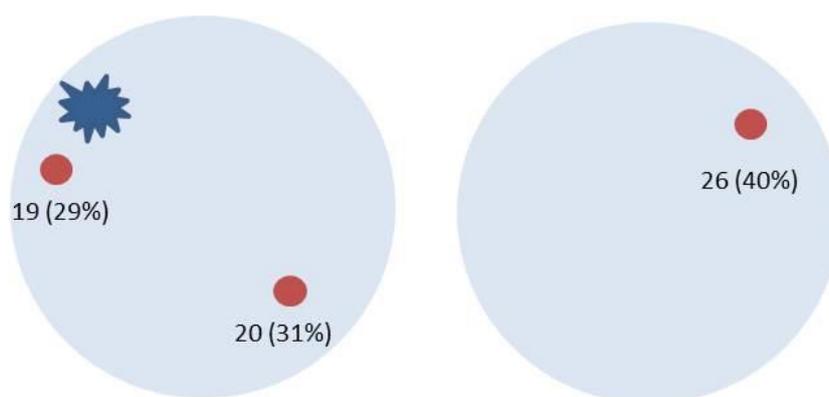


Figura 29. Localización de las lesiones adicionales (círculo rojo) respecto al tumor principal (lesión azul).

5.3.2.5 Pruebas adicionales

Para aclarar los hallazgos de la RM, se realizaron pruebas adicionales que consistieron fundamentalmente en ecografías de segunda mirada (54 lesiones fueron revisadas con ecografía en 46 pacientes) y proyecciones mamográficas adicionales (2 lesiones en dos pacientes); es decir, el 29% de las pacientes tuvieron que ser recitadas para realización de pruebas complementarias.

La realización de ecografía implicó además la realización de punciones adicionales en 33 pacientes (que constituye el 51% de las pacientes con lesión adicional y el 20% del total de la muestra); se realizaron un total 18 BAG y 17 PAAF (en dos pacientes se realizaron conjuntamente BAG y PAAF), obteniendo un resultado de benignidad en el 56% de las BAG (10/18) y el 76% de las PAAF (13/17) y de malignidad en el 44% de las BAG (8/18) y el 12% de las PAAF (2/17). Las 2 PAAF restantes (12%), resultaron insuficientes para el diagnóstico.

Los diagnósticos anatomopatológicos de todas las punciones se recogen en la Tabla 23.

Tabla 23. Resultado AP de las punciones ecoguiadas, realizadas a las lesiones adicionales.

	Resultado AP	Frecuencia	Total
BAG	Fibroadenoma	1	18
	Adenosis	4	
	Esclerosis del estroma	1	
	Infiltrado inflamatorio	1	
	HDT	2	
	Hiperplasia fibroadenomatosa	1	
	CDI	7	
	CDI Papilar	1	
PAAF	Mastopatía	5	17
	Citología Negativa	1	
	Quistes	3	
	Tejido Normal	2	
	Atipia	1	
	Fibroadenoma	2	
	Insuficiente	2	
	CDI	1	

5.3.2.6 Análisis de las lesiones adicionales, según categoría

5.3.2.6.1 Lesiones BIRADS 3

El estudio de RM detectó 25 lesiones adicionales etiquetadas como “probablemente benignas”, 2 en localizadas en el mismo cuadrante que el tumor principal, 6 en distinto cuadrante y 17 en la mama contralateral.

Se revisaron 23 lesiones con pruebas de imagen adicionales, 21 lesiones (en 19 pacientes) mediante ecografía de “segunda mirada” y 2 lesiones mediante proyecciones mamográficas. Con la realización de estos estudios, se produjo una importante variación en el grado de sospecha de las lesiones (Figura 29), así 23 de las 25 lesiones adicionales (16 contralaterales, 2 en el mismo cuadrante y 5 en distinto cuadrante), etiquetadas como “probablemente benignas”, pasaron a categoría BIRADS 2 (“benignas”) (Figura 30), aunque para ello se realizaron un total de 13 procedimientos intervencionistas (2 BAG y 11 PAAF) en 10 pacientes (en 2 pacientes se realizaron 1 BAG y 1 PAAF y en otra paciente 2 PAAF). Los resultados de las punciones figuran en la Tabla 24.

Tabla 24. Resultados de la BAG/PAAF ecoguiadas de las lesiones BIRADS 3.

	Resultado AP	Frecuencia	Total
BAG	Fibroadenoma	1	2
	HDT	2	
PAAF	Mastopatía	3	11
	Citología Negativa	1	
	Quistes	3	
	Tejido Normal	2	
	Fibroadenoma	2	

Respecto a las 2 lesiones BIRADS 3 restantes, de una de ellas, localizada en el mismo cuadrante que el tumor principal, se obtuvo confirmación histológica en la pieza de mastectomía, con el resultado de “adenosis”. La otra lesión, localizada en la mama contralateral, fue sometida a seguimiento con RM a los 6 meses, y pasó a ser categoría BIRADS 1, ya que había desaparecido.

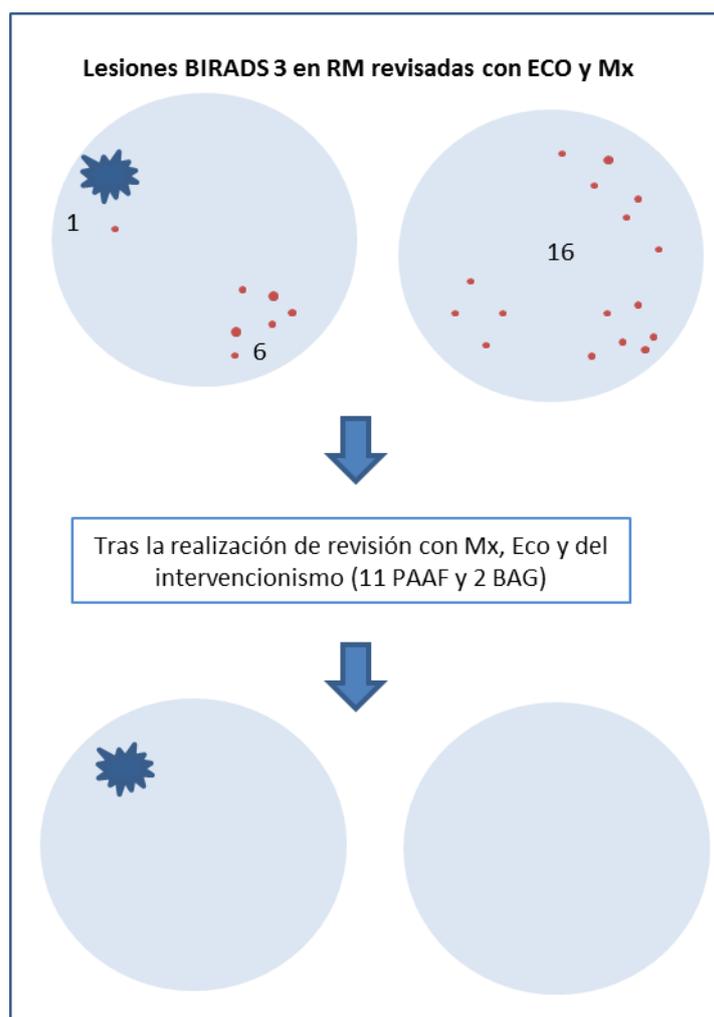


Figura 30. Efecto de la realización de mamografía y ecografía de segunda mirada, sobre las lesiones BIRADS 3 revisadas con estas técnicas. De las 25 lesiones adicionales clasificadas como BIRADS 3 con RM, 23 fueron revisadas con ecografía o con proyecciones mamográficas adicionales; mediante la realización de estas pruebas, las 23 lesiones pasaron a ser consideradas “benignas”, es decir BIRADS 2.

Es decir, en ninguna de las lesiones etiquetadas como “probablemente benignas se comprobó malignidad”, ni durante los estudios prequirúrgicos, ni en el seguimiento.

5.3.2.6.2 Lesiones BIRADS 4

Tras la realización de RM, se identificaron 35 lesiones que fueron etiquetadas como “sospechosas de malignidad”, 17 localizadas en el mismo cuadrante, 12 en distinto cuadrante y 6 en la mama contralateral.

Se revisaron 30 lesiones con ecografía, y tras esta prueba, 11 pasaron a ser consideradas BIRADS 2, 9 como BIRADS 3, 8 permanecieron como BIRADS 4 y 2 lesiones pasaron a ser

BIRADS 5; es decir, sólo con la revisión ecográfica, 20 lesiones fueron etiquetadas como “benignas” o “probablemente benignas”. En este grupo de 20 se realizaron 11 punciones (7 BAG y 4 PAAF); 2 de las punciones fueron insuficientes para diagnóstico, el resto de resultados fueron todos de benignidad (Tabla 25).

Sin embargo, una de estas las lesiones, etiquetada tras la ecografía como BIRADS 3 y localizada en distinto cuadrante que el tumor principal, fue diagnosticada como un foco de CIS en la pieza de mastectomía, por lo que se trata de un resultado falso negativo (FN).

Las 10 lesiones restantes, fueron etiquetadas, tras la realización de ecografía, como sospechosas (8 lesiones) o muy sospechosas (2 lesiones) de malignidad (Figura 31).

Tabla 25. Resultado de las BAG/PAAF realizadas a lesiones BIRADS 4, que tras la realización de ecografía fueron etiquetadas como BIRADS 2 ó 3.

	Resultado AP	Frecuencia	Total
BAG	Adenosis	3	7
	Esclerosis del estroma	1	
	HDT	1	
	Hiperplasia fibroadenomatoides	1	
	Infiltrado inflamatorio	1	
PAAF	Mastopatía	2	4
	Insuficiente para diagnóstico	2	

Estas 10 lesiones etiquetadas como BIRADS 4 y 5 correspondían con 5 lesiones en el mismo cuadrante, 4 en distinto cuadrante, y una lesión contralateral. Se realizó punción en 8 de ellas (6 BAG y 2 PAAF), con resultado de malignidad en 6 de ellas, “Atipia” en otra (que en la pieza quirúrgica, se correspondía con CIS) y únicamente una lesión resultó ser benigna. Respecto a las otras dos lesiones (no biopsiadas con ecografía) sólo una fue confirmada (correspondía en la pieza quirúrgica de mastectomía con un CDI). Los resultados de cada punción se incluyen en la Tabla 26.

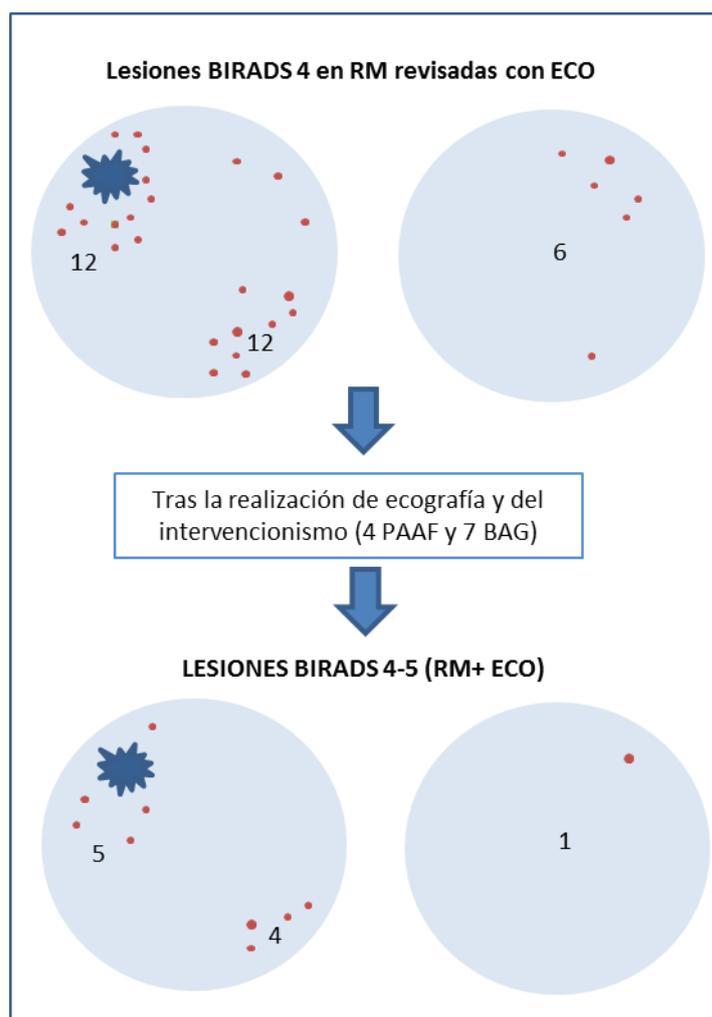


Figura 31. Efecto de la realización de ecografía de segunda mirada (y BAG/PAAF), sobre las 20 lesiones BIRADS 4 revisadas con esta técnica. De las 35 lesiones etiquetadas como BIRADS 4 con RM, 30 se revisaron con ecografía, y tras la realización de la misma, así como de BAG y PAAF ecoguiadas, sólo 10 lesiones permanecieron como sospechosas de malignidad.

Tabla 26. Resultado de las BAG/PAAF realizadas a lesiones clasificadas con RM como BIRADS 4, que tras la realización de ecografía fueron etiquetadas como sospechosas de malignidad (BIRADS 4 ó 5).

	Resultado AP	Frecuencia	Total
BAG	CDI	5	6
	Adenosis	1	
PAAF	CDI	1	2
	Atipia	1	

Respecto a las 5 lesiones (todas localizadas en el mismo cuadrante que el tumor principal) en las que no se hizo revisión ecográfica, 4 de ellas fueron confirmadas como CIS en la pieza quirúrgica. La otra lesión correspondía con tejido mamario normal (FN).

5.3.2.6.3 Lesiones BIRADS 5

La RM detectó 5 lesiones altamente sospechosas de malignidad, dos localizadas en distinto cuadrante y 3 en la mama contralateral. Únicamente se revisaron con ecografía las lesiones contralaterales, siendo clasificadas también con esta técnica como altamente sospechosas de malignidad. Se realizó BAG de las tres lesiones, obteniéndose en todas un resultado de malignidad (Tabla 27). Las otras dos lesiones, no revisadas con Eco, fueron confirmadas en las piezas quirúrgicas, una correspondía con un carcinoma lobulillar “in situ” (CLIS) y la otra con un CDI.

Tabla 27. Resultado de las BAG ecoguiadas realizadas a lesiones clasificadas con RM como BIRADS 5.

	Resultado AP	Frecuencia	Total
BAG	CDI	2	3
	CDI Papilar	1	

5.3.2.6.4 Análisis conjunto de lesiones adicionales

Si realizamos un análisis conjunto únicamente de las lesiones etiquetadas como sospechosas o altamente sospechosas de malignidad (BIRADS 4 y 5), tras la valoración conjunta de los hallazgos de RM y ecografía, tenemos un total del 20 lesiones, 13 de ellas revisadas ecográficamente. Diecinueve lesiones fueron confirmadas histológicamente, 11 con ecografía y 8 en la pieza quirúrgica, con resultado de malignidad en 16 de ellas (Figura 32).

Estas 16 lesiones adicionales (en 15 pacientes, ya que una paciente tenía dos lesiones) reflejan la detección de focos de malignidad adicionales en un 9,1% de la muestra (15/164). Respecto al tipo histológico, correspondían en un 75% con CDI (12/16) y en el 25% restante a CIS (4/16).

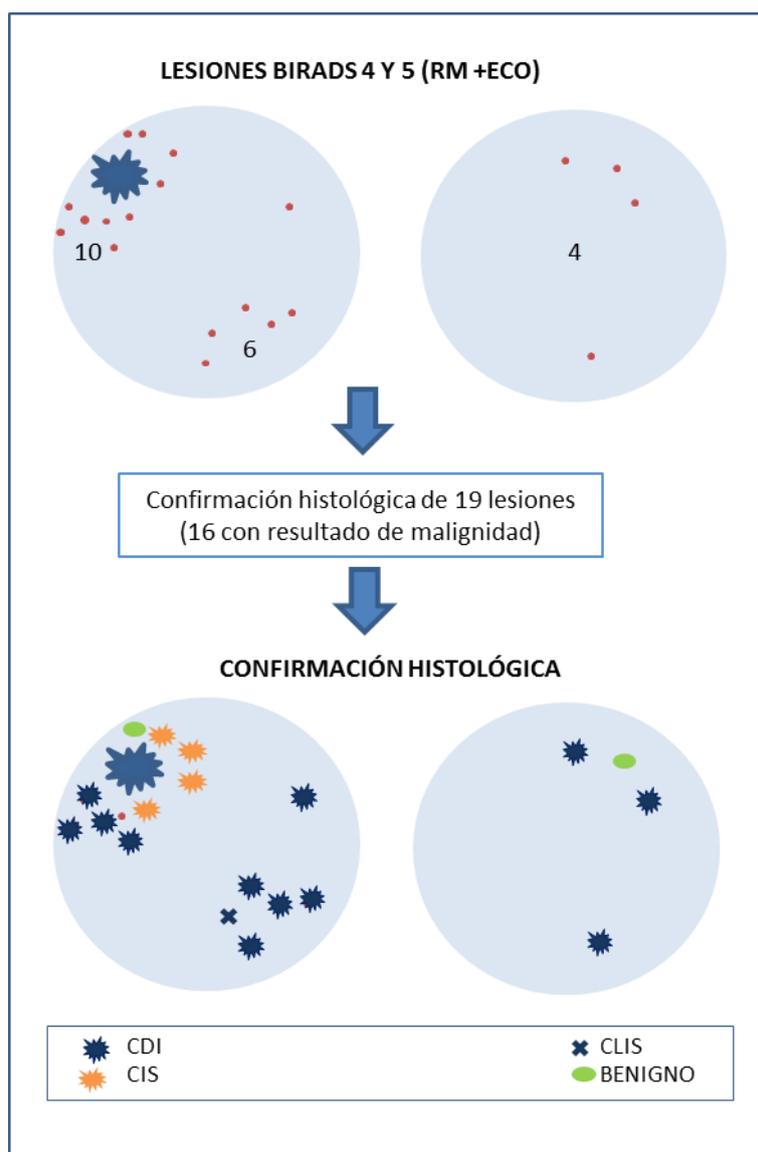


Figura 32. Confirmación histológica de las lesiones etiquetadas como BIRADS 4 y 5 tras valoración conjunta RM+ECO.

Si incluimos todas las lesiones adicionales (65) detectadas con RM, la proporción de malignidad entre ellas es del 26% (17/65), si excluimos las lesiones “probablemente benignas”, el valor predictivo positivo (VPP) de las lesiones sospechosas de malignidad (BIRADS 4 y 5) sería del 42%, la sensibilidad sería del 100%, con una especificidad del 52,08% y un VPN del 100% (Tabla 28). Al calcular el área bajo la curva (AUC) se obtiene un valor de 0,760 (IC [95%]=0,647-0,874).
Figura 33.

Tabla 28. Tabla de contingencia BIRADS RM/Confirmación histológica.

		Confirmación histológica Maligno	Confirmación histológica No Maligno	
RM	BIRADS 4 y 5	17	23	40
	BIRADS 3	0	25	25
		17	48	65

VPP=42,50%
 VPN=100,00%
 Sensibilidad=100,00%
 Especificidad=52,08%
 AUC=0,760
 IC (95%)=0,647-0,874

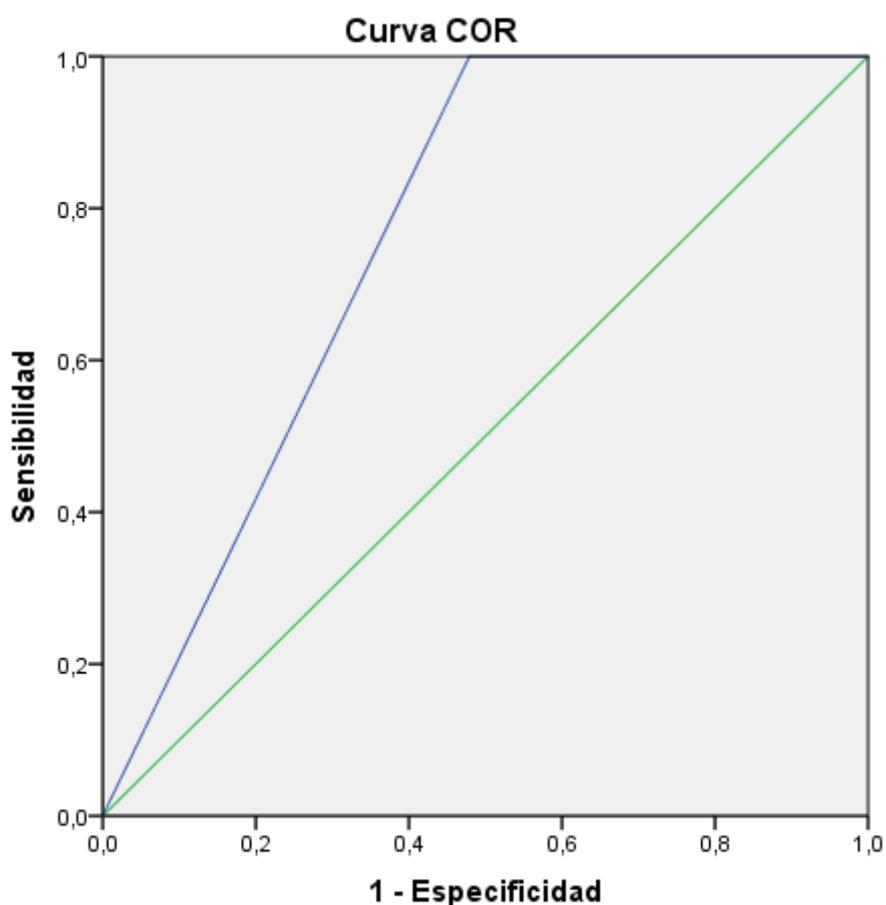


Figura 33. Área bajo la curva RM.

Sin embargo, si el mismo cálculo se realiza incluyendo únicamente las lesiones sospechosas de malignidad, tras la valoración conjunta RM+ECO/MX (20 lesiones) el VPP es del 80% (16/20), la sensibilidad del 94,12%, la especificidad del 91,67% y el VPN del 97,78% (Tabla 29). Al calcular el área bajo la curva (AUC) se obtiene un valor de 0,929 (IC [95%]=0,849-1,00), Figura 34.

Tabla 29. Tabla de contingencia BIRADS RM + ECO/Confirmación histológica.

		Confirmación histológica Maligno	Confirmación histológica No Maligno	
RM + ECO	BIRADS 4 y 5	16	4	20
	BIRADS 2 y 3	1	44	45
		17	48	65

VPP=80,00%
 VPN=97,78%
 Sensibilidad=94,12%
 Especificidad=91,67%
 AUC=0,929
 IC (95%)=0,849-1,00

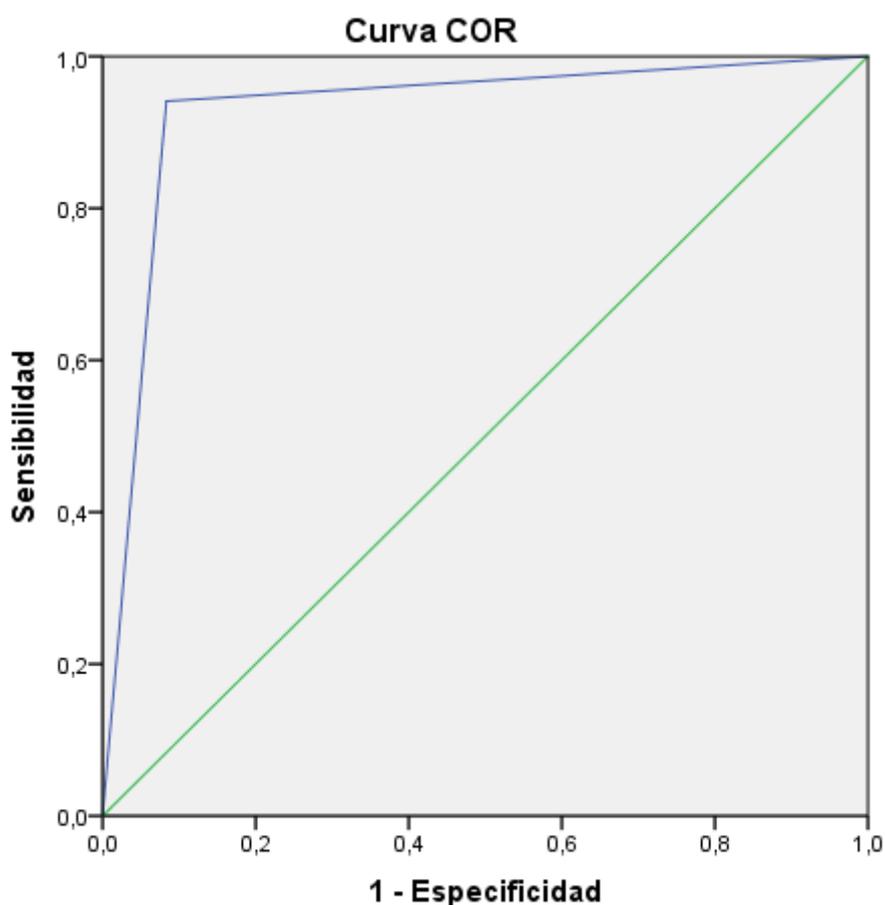


Figura 34. Área bajo la curva RM+ECO/MX.

Respecto a las lesiones etiquetadas como BIRADS 2 y 3 (tras la ecografía de segunda mirada), únicamente se detectó un falso negativo, ya que una de esas lesiones, localizada en distinto cuadrante al tumor principal, correspondía en la pieza de mastectomía con un foco de CIS.

Aunque no existe confirmación histológica de todas las lesiones, ninguna de ellas desembocó en recidiva tumoral durante el seguimiento, por lo que en este grupo, el valor predictivo negativo (VPN) fue del 97,98%.

En la Tabla 30 se puede observar el cambio de sospecha de las lesiones (reflejado por el cambio de categoría BIRADS) al asociar la valoración de RM con estudios complementarios (proyecciones mamográficas complementarias y ecografía de segunda mirada) así como la confirmación histológica de las lesiones (bien con PAAF, BAG o en la pieza quirúrgica). En la Tabla 31 se especifican los diagnósticos anatomopatológicos, así como el método de confirmación de las lesiones adicionales.

Tabla 30. Variación de las categorías BIRADS según las pruebas realizadas, y correlación con la confirmación histológica.

	RM		RM+ECO/MX		CONFIRMACIÓN MALIGNIDAD (BAG/PAAF+PIEZA QCA)	
BIRADS 2	0		24		0	
	I -	C -	I 12	C 12	I -	C -
BIRADS 3	25		21		1	
	I 3	C 17	I 11	C 10	I 1	C -
BIRADS 4	35		13		10	
	I 29	C 6	I 12	C 1	I 10	C 0
BIRADS 5	5		7		6	
	I 2	C 3	I 4	C 3	I 3	C 4
	65		65		17	

Tabla 31. Diagnóstico AP y método de confirmación de lesiones adicionales.

		PAAF	BAG	PIEZA QUIRÚRGICA	FREC.
Lesiones Benignas	Fibroadenoma	2	1		3
	Adenosis		4	1	5
	Esclerosis del estroma		1		1
	Infiltrado inflamatorio		1		1
	HDT		2		2
	Hiperplasia fibroadenomatosa		1		1
	Mastopatía	5			5
	Citología Negativa	1			1
	Quistes	3			3
	Tejido Normal	2		2	4
Lesiones de Riesgo	CLIS			1	1
Lesiones Malignas	Atipia	1			1
	CDI	1	9		10
	CIS			5	5
Sin confirmación					21
		17	18	11	65
*las 2 PAAF con resultado de "insuficiente", se han incluido en el grupo "Sin confirmación histológica"					

5.3.2.7 Características de las lesiones adicionales, que podrían influir en la probabilidad de malignidad

Analizamos varias características de las lesiones adicionales (bien en la RM, o en la revisión con eco) para esclarecer si alguna podrían influir en la probabilidad de que fueran de naturaleza maligna.

Se estudió la distribución de la morfología de las lesiones en relación al resultado final de benignidad o malignidad y se realizó el test de Fisher entre ambas variables, sin encontrar asociación entre ellas (p-valor=0,07), Tabla 32 y Figura 35.

Tabla 32. Relación entre morfología de lesión adicional y confirmación de malignidad.

	Nódulo			No Nódulo			Foco		
	n	% Col	% Fila	n	% Col	% Fila	n	% Col	% Fila
Malig.	10	33,33	58,82	5	38,46	29,41	2	9,09	11,76
No Mal	20	66,67	41,67	8	61,54	16,67	20	90,91	41,67

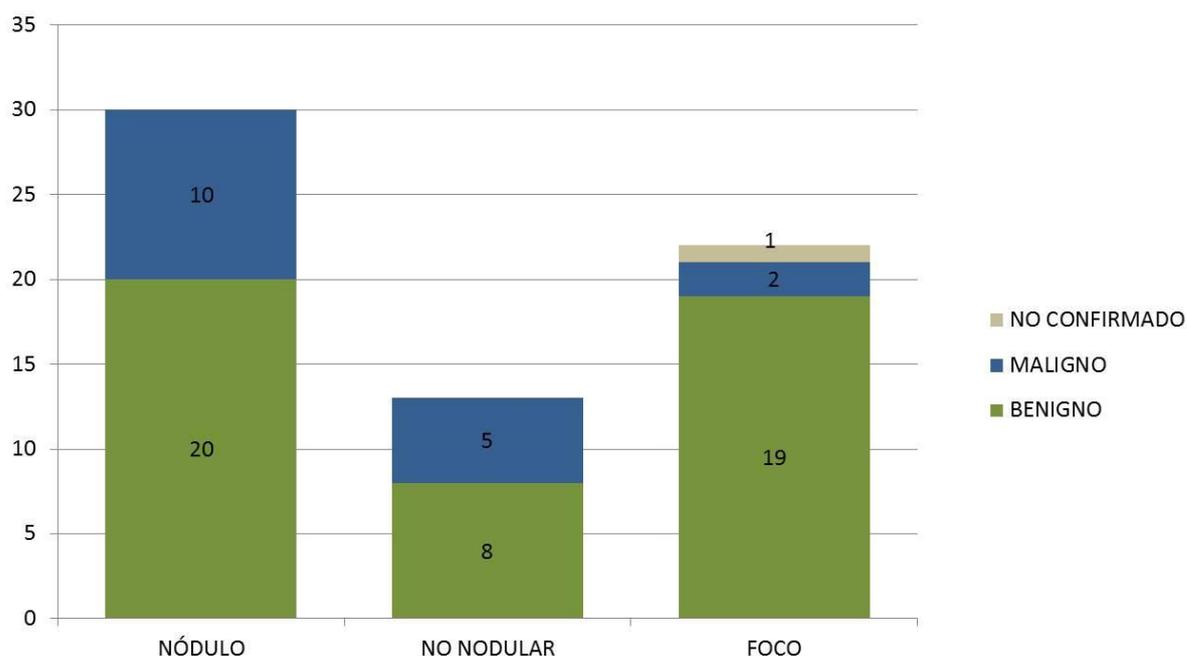


Figura 35. Relación entre la morfología de las lesiones adicionales y el resultado de benignidad vs malignidad.

Sin embargo, sí encontramos una asociación entre el tamaño de la lesión adicional y la probabilidad de malignidad, ya que, cuando el tamaño de esta es mayor de 10 mm, el valor de la OR es de 7,487 (IC [95%] = 2,202-29,406).

También se estudió la probabilidad de malignidad entre las lesiones adicionales, según el perfil inmunohistoquímico del tumor primario, mediante el test de Barnard, encontrando una asociación estadísticamente significativa para los tumores HER 2+, frente al resto (p-valor=0,03), Tabla 33.

Tabla 33. Relación entre perfil inmunohistoquímico y confirmación de malignidad en lesión adicional.

	No Maligno			Maligno		
	n	% Col	% Fila	n	% Col	% Fila
HER 2+	1	2,27	25,00	3	18,75	75,00
Otros	43	97,73	76,79	13	81,25	23,21

Respecto a las lesiones adicionales que fueron revisadas con ecografía, se intentó determinar si la morfología de la lesión o su tamaño, podían influir en la probabilidad de malignidad de las mismas.

En el caso de la morfología, la relación se analizó mediante el test de Fisher, obteniéndose que no existe asociación entre ella y la probabilidad de malignidad (p-valor=0,16). Tabla 34.

Tabla 34. Relación morfología lesión adicional revisada con ecografía/confirmación histológica.

	Nódulo			No Nódulo			Foco		
	n	% Col	% Fila	n	% Col	% Fila	n	% Col	% Fila
Maligno	9	75,00	33,33	1	8,33	14,29	2	16,67	10,00
No Mal.	18	42,86	66,67	6	14,29	85,71	18	42,86	90,00

Respecto a la variable edad, se utilizó el test de Wilcoxon, sin detectar diferencias significativas (p-valor=0,10) Tabla 35 y Figura 36.

Tabla 35. Relación tamaño de lesión adicional revisada con eco/probabilidad de malignidad.

	n	Media	Mediana	DS
Maligno	42	8,52	6,00	7,87
No Maligno	12	9,00	7,50	4,67

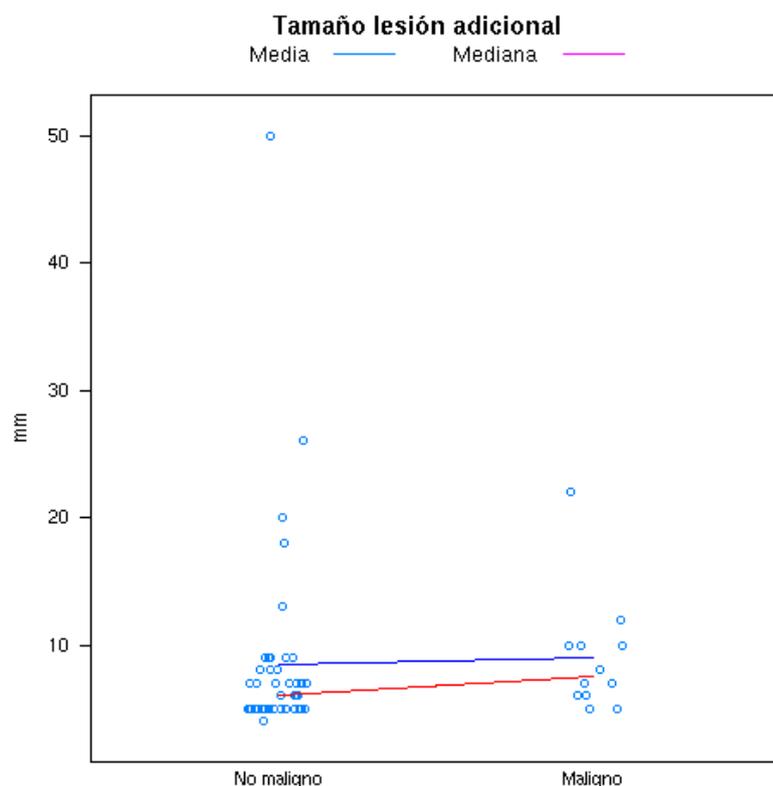


Figura 36. Descriptivo tamaño lesión adicional/confirmación histológica.

5.4 Tratamiento

Se realizó cirugía conservadora al 51,2% de las pacientes (84/164), mientras que el 48,8% restante, fueron tratadas con mastectomía (80/164).

Un total de 24 pacientes (15,85%) requirieron una nueva intervención por la presencia de bordes afectados en la pieza quirúrgica, correspondiendo el 67% de los casos a ampliación (16/24) y el 33% restante, a la realización de mastectomía. El número final de mastectomías sería por tanto, 88 (53,6%).

Respecto al tratamiento de la axila, se analizaron 162 casos, el tipo de intervención más frecuente fue la BSGC (115 pacientes, 70,1% de la muestra) mientras a 43 pacientes se les realizó vaciamiento axilar (26,2%). El resto de pacientes no recibieron tratamiento quirúrgico, por la edad o morbilidad asociada (3 pacientes), o por antecedente personal de VAX previa (1 paciente). La BSGC fue positiva para afectación metastásica en 27 pacientes (11 con metástasis, 14 con micrometástasis, y 2 con células tumorales aisladas) y el VAX en 16; es

decir, el 27% de las pacientes con intervención en la axila (53/158) tenía afectación tumoral. (Tabla 36).

Tabla 36. Tratamiento de la axila.

	Frecuencia	%	Afectación tumoral
GC	115	70,1	27
VAX	43	26,2	16
No IQ	4	2,4	-

5.5 Seguimiento

Diez pacientes realizaron un control con RM a los 6 meses, para valorar evolución de los hallazgos adicionales, sin que se identificaran alteraciones en dichos estudios.

Por otra parte, se dispone de seguimiento con pruebas de imagen mama, en 160 de los 164 casos incluidos en la muestra, ya que una paciente falleció durante el primer año tras la cirugía, y las otras tres pacientes se realizaron mastectomía profiláctica de la mama restante, a los pocos meses del tratamiento del tumor primario. De entre estas 160 pacientes en las que se dispone de seguimiento, el valor medio del tiempo libre de enfermedad fue de 42,64 meses, (DS 9,97), mediana de 43 y rango de 11-60.

Durante este tiempo, sólo se produjo un caso de recidiva tumoral en 1 paciente, que desarrolló un CDI en la zona de la cicatriz, 20 meses después del tratamiento del tumor inicial.

No se produjo ningún caso de cáncer contralateral metacrónico.

Respecto al tiempo de supervivencia, el valor medio fue de 44,54 meses (DS 8,77), mediana de 44 y rango de 6-60 meses.

A continuación se exponen en imagen algunos ejemplos de los casos con lesiones adicionales.

CASO 1. Lesión adicional maligna contralateral.

Paciente diagnosticada de CIS en mama derecha. Se realiza RM de estadiaje, observando captación inespecífica en el lado derecho (FN de RM) y presencia de un nódulo en mama izquierda, con intensa captación de contraste y curva tipo III, altamente sospechoso de malignidad, al que se realizó BAG ecoguiada, con diagnóstico de “Maligno Infiltrante”.

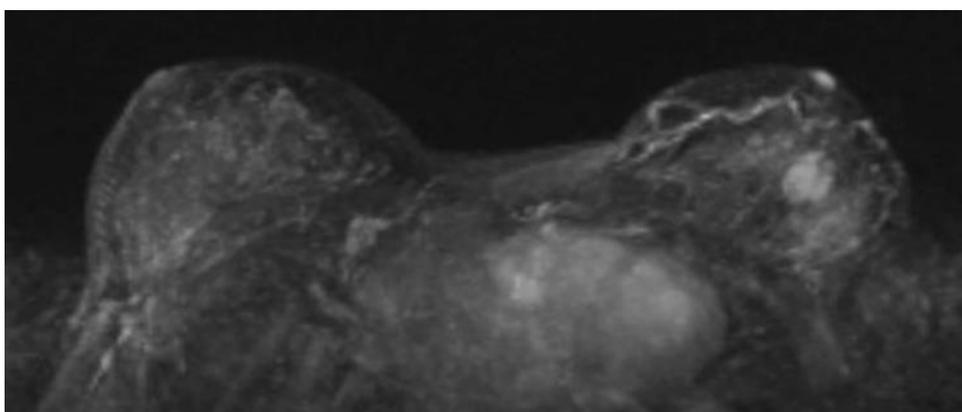


Figura 37. RM de mama, secuencia 3 D. Nódulo hipercaptante en mama izquierda. Captación inespecífica en mama derecha.

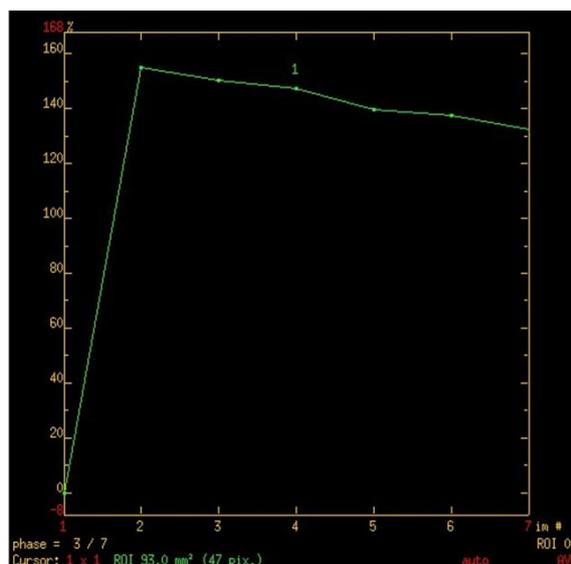
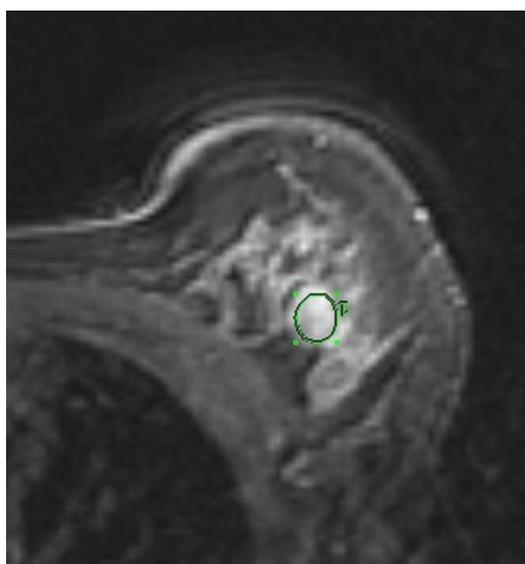


Figura 38. Imagen del estudio dinámico, donde se observa el nódulo izquierdo hipercaptante, con curva tipo III. Se realizó BAG ecoguiada, con diagnóstico de “Maligno Infiltrante”.

CASO 2. Lesión adicional benigna ipsilateral.

Paciente diagnosticada de CDI en cuadrantes inferiores de mama derecha. Se realiza RM de estadiaje, observando el nódulo ya conocido, así como otro nódulo de márgenes circunscritos, pero con intensa captación de contraste, por lo que se recomienda revisión ecográfica y biopsia. El resultado de la BAG fue "Fibroadenoma".

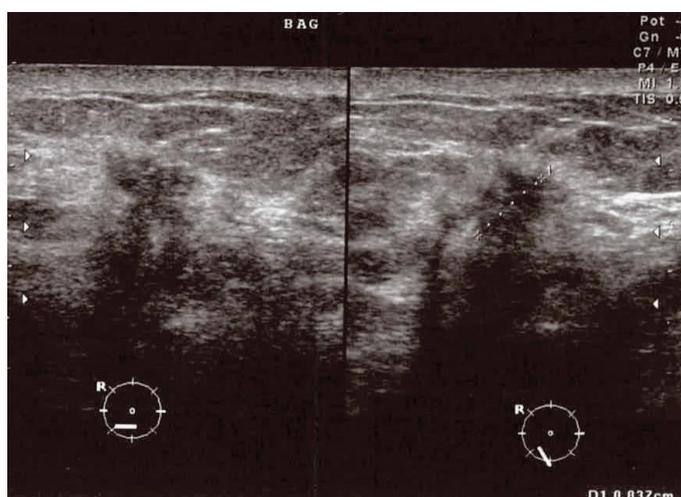


Figura 39. Ecografía del tumor principal. Nódulo de morfología y márgenes irregulares en unión de cuadrantes inferiores de mama derecha.

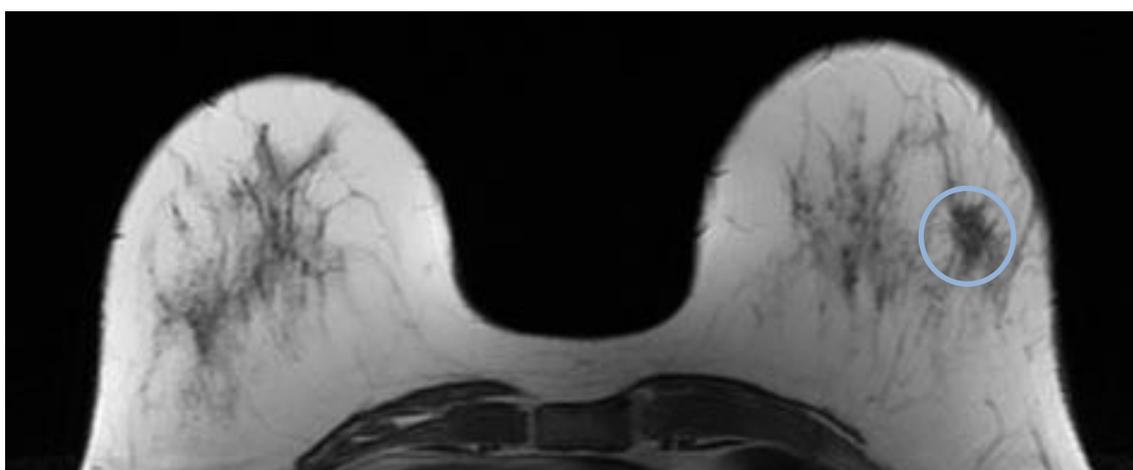


Figura 40. T1 sin contraste. Se identifica el nódulo, de morfología y márgenes irregulares (círculo).

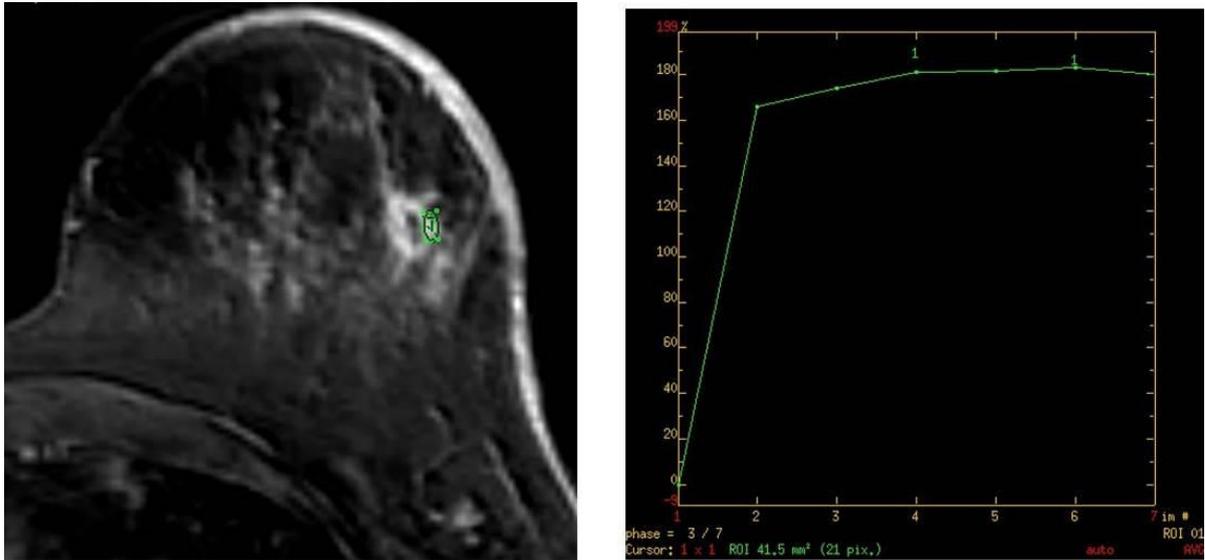


Figura 41. En el estudio dinámico, el nódulo de unión de cuadrantes inferiores de mama derecha, muestra intensa captación de contraste, con morfología “en anillo” y curva de captación tipo II.

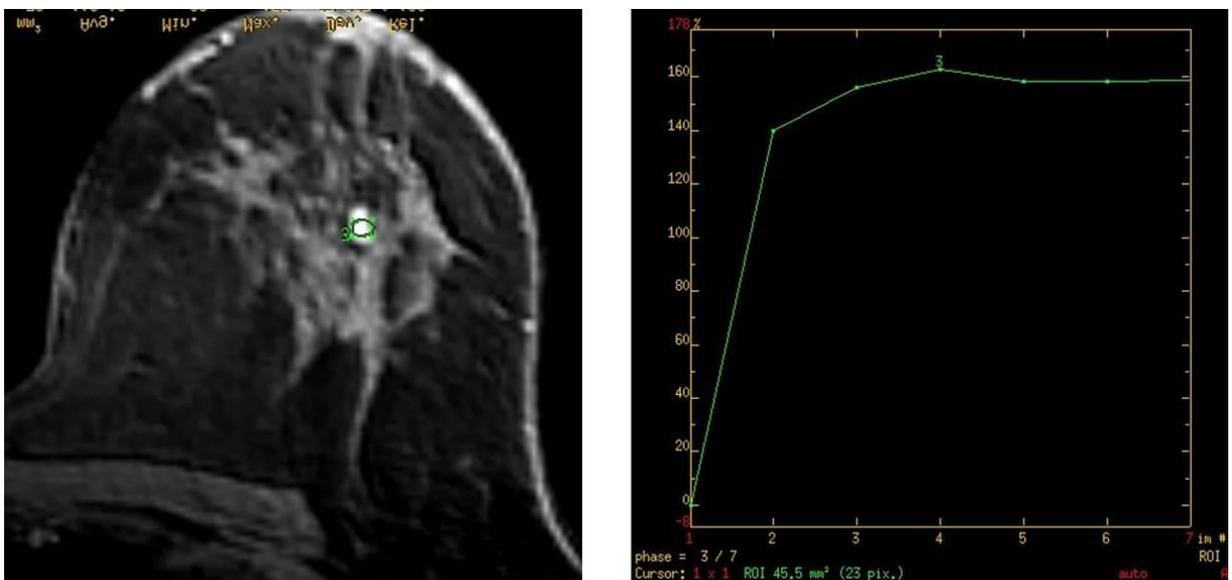


Figura 42. En cuadrantes superiores de la misma mama se identifica otro nódulo, de márgenes circunscritos, pero con intensa captación de contrastes, y curva tipo II, por lo que se recomendó revisión ecográfica.

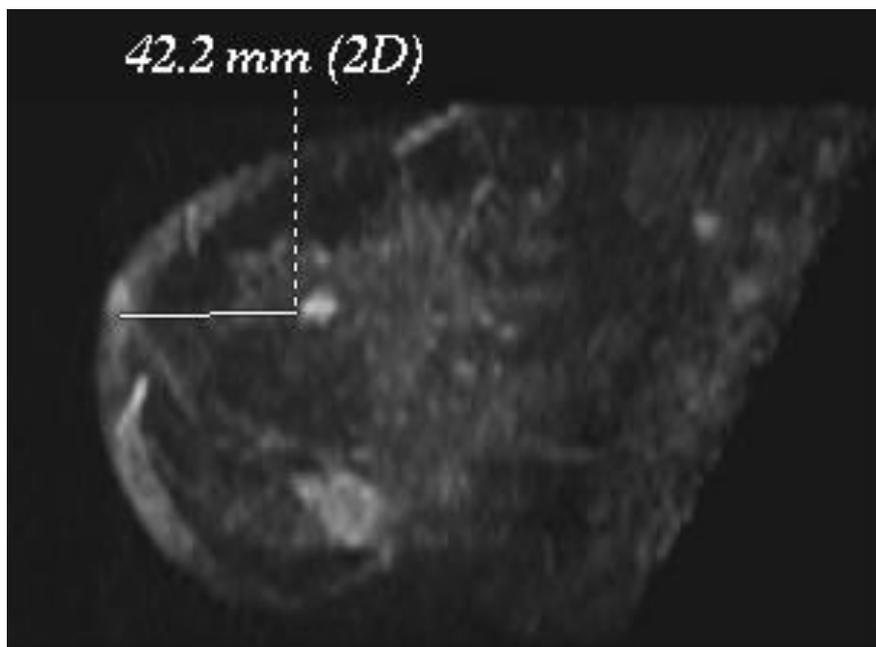


Figura 43. Reconstrucción en plano sagital. Se identifica el nódulo de unión de cuadrantes inferiores, que correspondía con el tumor principal, y la lesión adicional, localizada en otro cuadrante. Dicha lesión se encontró al realizar la ecografía de segunda mirada, se realizó BAG y el resultado fue "Fibroadenoma".

CASO 3. Lesión adicional benigna contralateral.

Paciente diagnosticada de carcinoma multicéntrico en mama izquierda. En la RM de estadiaje se identifica un nódulo con captación “en anillo”, que en ecografía se comprobó que correspondía con un quiste de pared inflamada. Se realizó PAAF para confirmación histológica.

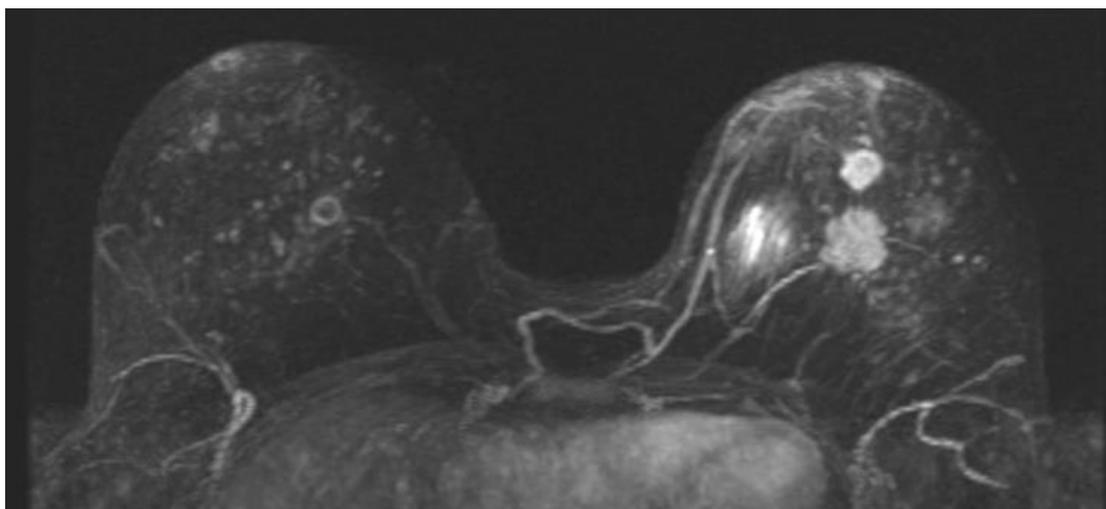


Figura 44. Secuencia 3D. En mama izquierda se identifican 2 nódulos, correspondientes con el carcinoma multicéntrico. En mama derecha, se observa un nódulo con captación “en anillo”.

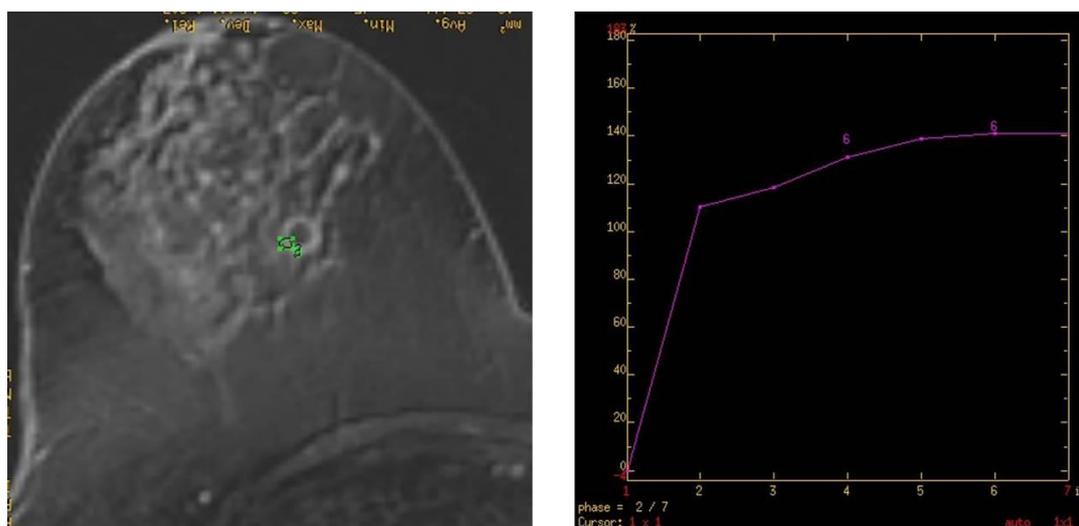


Figura 45. Se coloca un ROI en la zona hipercaptante, observando una curva de captación tipo I.

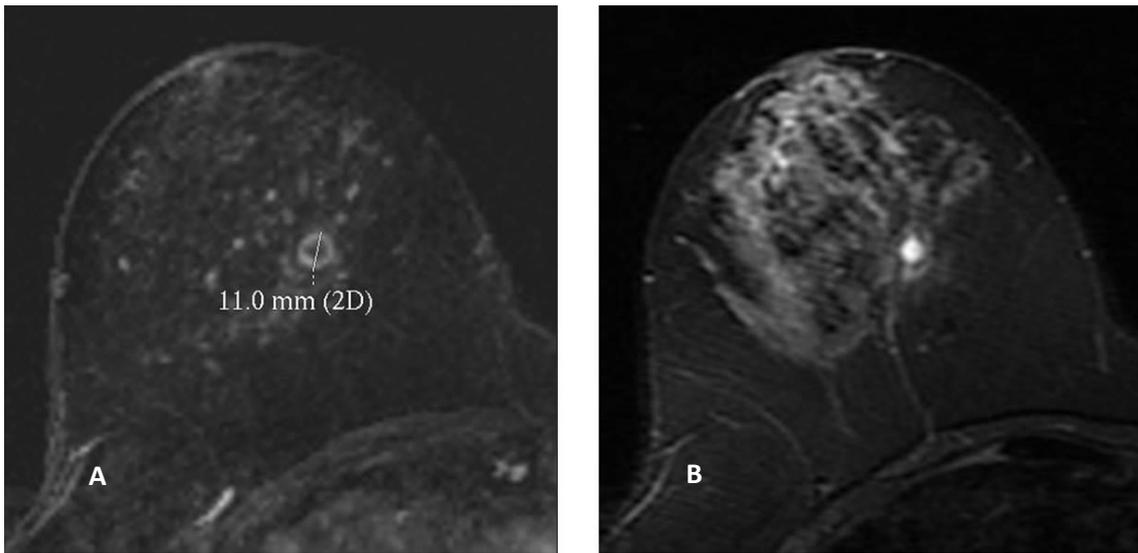


Figura 46. A. Secuencia con contraste, en la que se observa el patrón de captación “en anillo”. B. Secuencia T2, en la que se observa hiperintensidad de la lesión, lo que sugiere naturaleza quística.

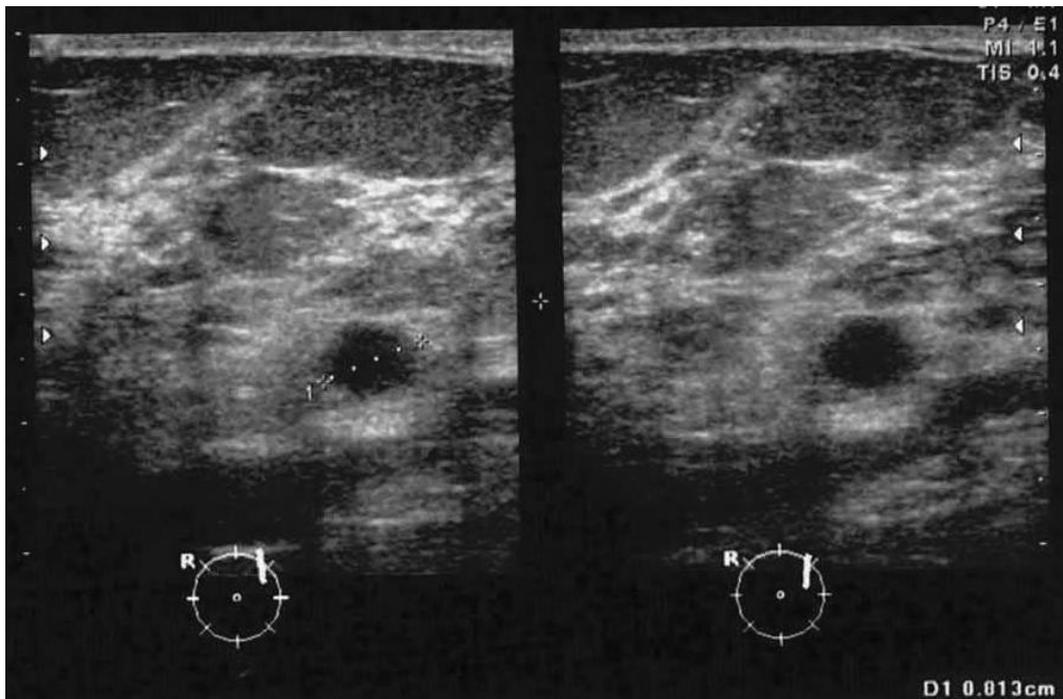


Figura 47. En la ecografía de “segunda mirada”, se comprobó que la lesión correspondía con un quiste, sobre el que se realizó PAAF, con diagnóstico de “quiste inflamado”.

6 Discusión

6.1 Características de la muestra

Nuestro estudio está formado por 164 mujeres diagnosticadas de cáncer de mama en un periodo de 25 meses. La edad de las pacientes (media de 53,46 años, mediana de 51 y rango de 30-84 años) es similar a la mayoría de estudios que incluyen pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en las que se valora el papel de la RM preoperatoria dentro del estadiaje del mismo (Lieberman et al., 2003; Schell et al., 2009; Lehman et al., 2007; Grady et al., 2012; Debald et al., 2015). En todos estos estudios aunque el rango de edad es amplio, la mediana suele situarse en torno a los 50 años, lo que implica que aproximadamente el 50% de las pacientes son menores de esta edad y presumiblemente premenopáusicas, hecho que puede influir en la detección y caracterización de las lesiones en RM, por el mayor influjo hormonal sobre el parénquima mamario.

Respecto a las características histológicas del tumor primario, nuestros resultados son también muy similares a los de otros estudios, correspondiendo el tumor principal en la mayoría de los casos con “CDI no especificado” (74%) y seguido a gran distancia por tumores tipo CIS (12,2%) y CLI (4,8%). Este último sin embargo, en menor proporción que las series de la mayoría de autores, por motivos que no hemos podido aclarar.

En relación al perfil inmunohistoquímico, los tumores más frecuentes en nuestra serie son los Luminal A (44,5%), seguidos de cerca por los Luminal B (34%) y en menor proporción Triple- (11%) y HER 2+ (3%). Aunque los resultados a este respecto son variables en los estudios publicados, varios autores, refieren también mayor frecuencia para los tipo Luminal (A o B), y menor para los Triple- y HER 2+ (Grimm et al., 2014; Trop et al., 2014; Bitencourt et al., 2015).

Por último, el tamaño tumoral en AP fue 16,61mm (DS 10,83), también fue comparable a otras series publicadas (Lieberman et al., 2003; Schell et al., 2009).

6.2 Sensibilidad y precisión en la detección del tumor primario

6.2.1 Detección del tumor principal

Diversos estudios han confirmado la alta sensibilidad (90-100%) de la RM en la detección de lesiones malignas en la mama (Orel et al., 1995; Boetes et al., 1995; Fisher et al., 1999; Liberman et al., 2003; Berg et al., 2004). En nuestro estudio la RM presentó una sensibilidad del 92,64% (detectó 151 de las 163 lesiones primarias), aunque este parámetro aumenta al 97,18% si únicamente se tienen en cuenta los tumores infiltrantes (detectó correctamente 138 de las 142 lesiones), resultados muy similares a los estudios citados.

De los 12 falsos negativos de la RM, 7 (58,33%) correspondían a CIS (4 de bajo grado, uno de los cuales presentaba microinfiltración y los otros 3, de alto grado) y los 5 restantes (41,67%) a CDI (2 de bajo grado, uno de los cuales correspondía con variante tubular, 2 de grado intermedio y 1 de alto grado). El tamaño medio de dichas lesiones fue de 15,6 mm (rango 8-24) para el CIS (aunque sólo se dispone del tamaño de cinco lesiones) y de 6 mm (rango 2-10) para las infiltrantes. En 3 de las pacientes (cuyo tumor primario correspondía con CIS), se observó una zona de asimetría de captación, mientras que en las 9 restantes, no se identificó ningún hallazgo sospechoso en el estudio de RM.

Aunque la tasa de falsos negativos para tumores infiltrantes es menor en los estudios actuales por las mejoras técnicas, la mayoría de los autores refieren casos en los que la RM no detecta lesiones malignas ya confirmadas (Ghai et al., 2005; Teifke et al., 2002; Shimauchi et al., 2010). La presencia de intensa captación de fondo que pueda enmascarar el tumor, lesión índice de pequeño tamaño (<5 mm) o problemas técnicos (menos habituales con los equipos actuales), son factores que pueden influir en la disminución de la sensibilidad de la RM para la detección de lesiones infiltrantes (Shimauchi et al., 2010; Boetes et al., 1997), y podrían explicar los FN entre los tumores infiltrantes de nuestra muestra.

En el caso de los CIS, la sensibilidad de la RM, aunque varía mucho entre autores y puede acercarse al 100%, es en general, más baja (60-96%); en nuestra serie fue del 80,95% (17/21), si contamos como detección, las 3 lesiones que se manifestaban en la RM como “asimetría en

la captación”; al excluirlas, la sensibilidad cae al 66,67%. En el carcinoma in situ la angiogénesis es variable y el realce no es un hallazgo tan constante como en los tumores infiltrantes, pudiendo estar ausente en el 17-30% de los casos, hecho que puede hacer al CIS invisible para la RM (Kuhl, 2000). Cuando el realce está presente puede ser inespecífico y generalmente se manifiesta morfológicamente como áreas de realce “no nodular” con una distribución segmentaria o ductal (Boetes et al., 1997; Kuhl, 2000; Raza et al., 2008). Algunos autores han sugerido que el grado nuclear podría influir en la tasa de detección, de manera que los CIS de alto grado serían más fácilmente identificables en el estudio de RM, por una mayor tendencia a comportarse como lesiones nodulares con realce, mientras el realce “no nodular” o incluso la ausencia del mismo, es más frecuente entre lesiones de grado intermedio o bajo (Rosen et al., 2007; Mossa-Basha et al., 2010). Esto podría explicar una proporción de los falsos negativos de nuestro estudio, ya que de los 7 CIS no detectados, 4 eran de bajo grado (aunque uno de ellos presentaba microinfiltración). Los 3 restante eran de alto grado, 2 de los cuales fueron descritos como “zona de asimetría” de captación en el estudio de RM, hallazgo sospechoso, aunque no concluyente de malignidad y referido por Boetes como causa de falso negativo en el caso de CIS (Boetes et al., 1997).

Por otra parte, la media de edad de las 12 pacientes en las que la RM no detectó el tumor principal, era de 47,83 años (rango 37-68), claramente inferior a la media de edad de la muestra (53,46). En este grupo el estatus hormonal podría haber tenido más influencia en el parénquima mamario, incrementando la captación de fondo, y dificultando el diagnóstico, circunstancia referida también por otros autores (Shimauchi et al., 2010).

6.2.2 Determinación del tamaño tumoral

La determinación del tamaño tumoral es una de las principales tareas del radiólogo ante la presencia de un diagnóstico de malignidad en la mama, ya que tendrá una clara implicación en la elección del tratamiento. El establecimiento de una sobreestimación en la medida de la lesión puede suponer la realización de una innecesaria mastectomía, mientras la infraestimación de tamaño inclinaría la balanza hacia la realización de una cirugía conservadora, con el riesgo de que los bordes quirúrgicos estuvieran afectos, haciéndose necesaria una reintervención para ampliación de los mismos.

Aunque parece “a priori” una tarea fácil, la diversa presentación radiológica del cáncer de mama, asociado a la variación en la posición de la glándula en las diferentes técnicas, hace que no sea sencillo conseguir una correlación exacta con el tamaño anatomopatológico definitivo. Al respecto se han publicado varios estudios con resultados diversos, a continuación nos referiremos a los mismos, así como a los resultados obtenidos en nuestra serie.

6.2.2.1 Tamaño tumoral con RM

En nuestra serie el tamaño tumoral fue globalmente sobreestimado con RM en todos los tipos histológicos salvo en el caso de cáncer lobulillar, donde se observó una adecuada correlación con el tamaño en AP.

Esta sobreestimación por parte de la RM ha sido referida por varios estudios (Van Goethem et al., 2004; Gruber et al., 2013; Behjatnia et al., 2010; Leddy et al., 2016; Lai et al., 2015) aunque los resultados a este respecto son sin embargo variables. Varios autores consideran la RM como la técnica con mayor precisión a la hora de determinar el tamaño tumoral, frente a la mamografía y la ecografía (Onesti et al., 2008; Wasif et al., 2009; Boetes et al., 1995). En la Tabla 37 se muestran los resultados de varios estudios, aunque se debe tener en cuenta que la buena concordancia observada por Wasif y Onesti, podría estar influenciada por el hecho de que una diferencia entre el tamaño RM y AP menor de 1 cm, fue etiquetada como una medición “exacta” por parte de la RM.

Un apartado especial lo constituye el carcinoma lobulillar, ya que su particular patrón de crecimiento “en fila india”, en el que no es frecuente la reacción fibrótica, así como su tendencia a presentarse como una lesión con una densidad muy similar a la del parénquima mamario normal, hacen difícil tanto su detección, como la determinación de su tamaño con las técnicas convencionales (Mx y Eco). En este contexto, diversos autores han demostrado que la RM tiene un papel importante en ambas tareas (Boetes et al., 2004; Mann et al., 2008b; Lopez y Bassett, 2009; McGhan et al., 2010). En concreto respecto al tamaño tumoral, aunque la determinación con RM incluye infra y sobreestimación del mismo, es más precisa que con las técnicas de imagen estándar, de forma que su realización para el estadiaje está reconocida por la EUSOBI como una de las indicaciones de RM pretratamiento (Mann et al., 2015). En nuestro estudio, fue el único subtipo histológico en el que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto al patrón oro; aunque este resultado

probablemente está condicionado por el alto valor de la desviación estándar para dicha medida (tamaño medio en RM=28,87 DS 18,40 frente a tamaño medio en AP=16,46 DS 15,81), así como por el pequeño tamaño de muestra (sólo 8 CLI en nuestra serie).

Tabla 37. Estudios que estiman la precisión de la RM en la determinación del tamaño del tumor principal.

	Infraestimación		Medida exacta		Sobreestimación	
Wasif et al., 2009 (concordancia tomando ± 1 cm respecto al tamaño AP)	18%		72%		10%	
Onesti et al., 2008 (concordancia tomando $\pm 0,5$ cm respecto al tamaño AP y *tomando ± 1 cm)	4,4% *2,2%		67% *77,1%		28,6% *18,7%	
Behjatnia et al., 2010 (concordancia con el tamaño exacto AP)	27%		3%		70%	
	CDI 15%	CLI 60%	CDI 4%	CLI -	CDI 81%	CLI 40%
Lai et al., 2015 (concordancia con el tamaño exacto AP)	3,4%		44,1%		52,5%	
Leddy et al., 2016 (concordancia con el tamaño exacto AP)	12%		10%		68%	
HUCA 2017 (concordancia con el tamaño exacto AP)	27%		6%		67%	

Respecto al análisis del tamaño tumoral según el perfil inmunohistoquímico del mismo, encontramos que la variante Triple- correspondía con la de mayor tamaño, existiendo una adecuada correlación entre el tamaño definitivo en AP y el determinado con RM (tamaño medio AP=21,19mm/tamaño medio RM=23,81). Esta característica de los tumores Triple- de tener un mayor tamaño en el momento del diagnóstico, ya ha sido referido por otros autores, así como su habitual presentación como lesión nodular, con márgenes circunscritos, lo que facilita establecer los límites de la lesión, haciendo más fiable la medida en los métodos de imagen (Constantini et al., 2012; Youk et al., 2012; Alili et al., 2014; Trop et al., 2014). Ambos hallazgos explican la mayor correlación entre la medida realizada con RM y el tamaño definitivo en la pieza quirúrgica observada en nuestra serie

En el caso de los tumores HER 2+, también hubo una adecuada correlación entre el tamaño en RM y el definitivo en AP, (tamaño medio AP=20,50mm/tamaño medio RM=21,75). Si bien estos tumores tienen una forma de presentación más variable, ya que algunos autores refieren morfología nodular y otros presentación tipo “no nódulo”, suelen presentar mayor tamaño que los tipo Luminal en el momento del diagnóstico, hecho que podría favorecer la adecuada determinación de tamaño observada en nuestra serie, en la que correspondían con el segundo tipo tumoral en tamaño, por detrás de los Triple-, al igual que en los estudios de Youk o Constantini.

6.2.2.2 Tamaño tumoral con Eco

Disponíamos del tamaño tumoral medido en ecografía en 153 pacientes (tamaño medio en ECO=17,52 [DS 11,56] frente a tamaño medio en AP=16,61 [DS 10,82]), al compararlo con el patrón oro, se obtuvo una adecuada correlación en todos los casos. Estos resultados son compartidos por Leddy, en cuyo estudio la ecografía fue la técnica de imagen más precisa a la hora de determinar el tamaño tumoral durante el estadiaje (Leddy et al., 2016). Otro autores sin embargo, refieren la importancia que el tipo de tumor o el estadio puede tener en la fiabilidad del tamaño medido con ecografía. El grupo de Gruber encontró una infraestimación estadísticamente significativa que se hacía más patente cuanto más aumentaba el tamaño tumoral, mientras Boetes y Stein, entre otros, han puesto de manifiesto la dificultad para medir la lesión en ecografía en los casos de lesiones tipo lobulillar (Gruber et al., 2013; Boetes et al., 2004; Stein et al., 2016). Nuestros resultados no muestran influencia por ninguno de estos factores, lo que podría estar motivado por la amplia experiencia del equipo de radiología de mama en la realización de ecografía, con una media de 20 ecografías/día/radióloga.

6.3 Lesiones adicionales

La ya mencionada alta sensibilidad de la RM para detectar el tumor principal, lleva implícita la detección de otras lesiones localizadas en la mama del tumor principal o en la mama contralateral, algunas de las cuales corresponden a focos tumorales no visualizados con las técnicas de imagen tradicionales (Mx y Eco). En nuestro estudio, fueron 65 lesiones adicionales en 55 pacientes (33% de la muestra). Este resultado es similar al de Schell (29%) y al publicado en el metaanálisis de Houssami en 2008 (6-34%), aunque superior a otros autores, tal vez por

la inclusión de las lesiones BIRADS 3 en este grupo (Schell et al., 2009; Houssami et al., 2008). Si únicamente incluimos las lesiones adicionales sospechosas de malignidad (BIRADS 4 y 5), serían 40 lesiones en 34 pacientes (6 pacientes con dos lesiones y el resto con una lesión) es decir, un 20% de la muestra, lo que se asemeja más a los resultados de autores que únicamente incluyen lesiones sospechosas de malignidad en sus series (Lim et al., 2010). Estudiamos la existencia de una posible asociación entre factores dependientes del tumor o de la paciente y la aparición de lesiones sospechosas en RM (BIRADS 3, 4 y 5), sin encontrar ninguna asociación.

De entre las 65 lesiones, un 25% (16 lesiones en 15 pacientes) resultaron malignas, por lo que se diagnosticaron focos tumorales no detectados antes del estudio de RM en un 9,14% de la muestra. Al igual que para la existencia de lesiones adicionales, analizamos algunos factores que podrían influir en que estas lesiones adicionales fueran de origen maligno, es decir, la presencia de multicentricidad/multifocalidad en la muestra. Algunos estudios refieren la existencia de relación entre el subtipo lobulillar y la aparición de lesiones adicionales malignas (Lieberman et al., 2003; Debald et al., 2015), aunque en nuestra serie no observamos dicha relación, ya que en ninguna de las 8 pacientes con CLI primario se detectó otra lesión maligna tras la RM, quizá este resultado está influenciado por la baja proporción de CLI en nuestra serie (4,9%) frente al 16% referido por Liberman o el 14,2% en el estudio de Debald.

También estudiamos la posible asociación entre el perfil molecular y la existencia de malignidad entre las lesiones adicionales, encontrando una relación entre ambas circunstancias para los tumores HER 2+, hallazgo ya descrito por otros autores (Grimm et al., 2014; Bitencourt et al., 2015). Nuestros resultados fueron muy similares a los de Bitencourt, con una proporción similar de lesiones adicionales malignas entre los tumores tipo Luminal A y B y prácticamente inexistentes en los tumores Triple- (ningún caso en nuestra serie, y 1 en la de Bitencourt). Grimm describió asimismo una relación de multicentricidad/multifocalidad en los Luminal B, aunque este resultado no fue observado en nuestro estudio.

El tamaño de la lesión adicional superior a 10 mm también se correlacionó con mayor probabilidad de malignidad, con una OR de 7,487.

A continuación haremos una revisión de las pruebas adicionales que fue necesario realizar para llegar al diagnóstico final de las lesiones detectadas con RM.

6.3.1 Pruebas complementarias

En el marco temporal en el que se realizó este estudio, nuestro hospital no disponía de la posibilidad de hacer biopsia guiada por RM, por lo que las lesiones sospechosas se revisaron con ecografía o proyecciones mamográficas adicionales, o se comprobaron en la pieza quirúrgica. Realizamos proyecciones mamográficas adicionales al 3,1% (2/65) y ecografía al 83% de las lesiones adicionales (54/65). Tras la ecografía, se efectuaron un total de 35 procedimientos intervencionistas (18 BAG y 17 PAAF realizadas al 65% de las lesiones adicionales), con una proporción de resultados positivos para malignidad del 28,6% (10/35), similares a los referidos por Lehman (24,8%), Schell (35%) y De Martini (28%). (Lehman et al., 2007; Schell et al., 2009; De Martini et al., 2009). Sin embargo, resulta más interesante valorar los efectos de la revisión ecográfica, según la categoría BIRADS de las lesiones.

6.3.1.1 Lesiones etiquetadas como BIRADS 2 tras la Eco

Tras la realización de ecografía, 11 de las 25 lesiones etiquetadas como BIRADS 3 en RM y 11 de las 35 lesiones etiquetadas como BIRADS 4 en RM, pasaron a ser consideradas BIRADS 2, es decir, benignas. Para ello se realizaron un total de 8 procedimientos intervencionistas (4 BAG y 4 PAAF), 1 PAAF con resultado de “insuficiente” y el resto de las PAAF y todas las BAG con resultado de benignidad. Entre las lesiones no puncionadas, no se demostró malignidad en las que se incluyeron en las piezas quirúrgicas, ni hubo recidivas durante el seguimiento, por lo que el VPN de la categoría BIRADS 2 (tras la realización de Eco) fue del 100%. Se trata de una muestra pequeña, por lo que inferir resultados podría ser arriesgado, pero a las vista de los mismos, parece que podrían obviarse los procedimientos intervencionistas en este grupo de pacientes. Este razonamiento ya fue descrito por Abe en su estudio de 2010, sin embargo los datos del metaanálisis publicado en 2014, no son definitivos al respecto (Abe et al., 2010; Spick y Baltzer, 2014).

La realización de proyecciones mamográficas adicionales se realizó en otras 2 lesiones (etiquetadas en RM como BIRADS 3) que pasaron a categoría BIRADS 2.

6.3.1.2 Lesiones BIRADS 3 tras la Eco

Tras la realización de ecografía de segunda mirada, 18 lesiones fueron consideradas “probablemente benignas” (8 etiquetadas como BIRADS 4 en RM y 10 que habían sido

consideradas ya BIRADS 3 en RM). En este grupo se realizaron 5 BAG y 11 PAAF, todas con resultado de benignidad. Sin embargo, una de las lesiones no puncionadas, correspondió con un foco de CIS en la pieza quirúrgica. El VPN en este grupo sería por tanto, menor que en grupo BIRADS 2, aunque muy alto, 94,45% (17/18), lo que obliga a hacer un planteamiento similar al de las lesiones etiquetadas como BIRADS 2.

Si analizamos en conjunto las lesiones clasificadas tras la ecografía como benignas o probablemente benignas (BIRADS 2 y 3 tras ecografía de segunda mirada), el VPN sería del 97,50% (39/40).

6.3.1.3 Lesiones BIRADS 4 y 5 tras la Eco

De las 35 lesiones etiquetadas como BIRADS 4 con RM, 30 fueron revisadas con ecografía y sólo 10 permanecieron como sospechosas de malignidad tras la ecografía de segunda mirada (8 como BIRADS 4 y las otras 2 como BIRADS 5). Respecto a las 3 lesiones clasificadas como BIRADS 5 en RM y revisadas con eco, recibieron la misma categoría tras la realización de la misma. Son por tanto 13 lesiones sospechosas de malignidad, de las que se puncionó el 84,61% (11/13 con 9 BAG y 2 PAAF) siendo malignas el 90,9% (10/11). Otra lesión más fue confirmada en la pieza quirúrgica, y de otra más no existe confirmación histológica.

6.3.1.4 Lesiones BIRADS 4 y 5 RM+Eco

Asociando ambas técnicas, es decir, las 13 lesiones sospechosas tras la revisión con ecografía y las 7 lesiones BIRADS 4 y 5 en RM que no se revisaron con ecografía, pero fueron confirmadas en las piezas quirúrgicas, el VPP sería del 80% (16/20), ya que esas 7 lesiones correspondieron con 4 CIS, 1 CDI y 1 CLIS. Otra fue un FN, ya que correspondía con una lesión benigna en la pieza quirúrgica. El VPP de la categoría BIRADS 4-5 RM+Eco, (80%) es muy superior al 42,5% que resultaría de la valoración única con RM (17/40).

Parece claro que en nuestro estudio, la ecografía de segunda mirada tuvo un papel fundamental. Este hecho es compartido por varios autores (La Trenta et al., 2003; Beran et al., 2005; De Martini et al., 2009; Abe et al., 2010), ya que permitió caracterizar las lesiones, y en caso de ser visibles, la realización de biopsia es más barata y más cómoda, tanto para la paciente, como para el radiólogo.

Varios autores refieren que el hecho de que una lesión adicional en RM sea detectada en la ecografía, le confiere mayor sospecha de malignidad (Meissnitzer et al., 2009; LaTrenta et al., 2003; Sim et al., 2005). Aunque esta premisa también se recoge en el metaanálisis de Spick, los propios autores se cuestionan esta afirmación, teniendo en cuenta que un 52% de las lesiones benignas son detectadas. Nuestros resultados no apoyan este postulado puesto que de las 54 lesiones revisadas, el 75,92% (41/54) fueron identificadas como de naturaleza benigna (21 con confirmación histológica PAAF/BAG).

Se ha descrito que las lesiones tipo “nódulo” tienen más probabilidad de ser visualizadas durante la ecografía dirigida, así como mayor riesgo de corresponder con lesiones malignas (Meissnitzer et al., 2009; Wiratkapun et al., 2008; Abe et al., 2009). En nuestro estudio, pese a que, de entre las lesiones revisadas y biopsiadas con ecografía, el índice de malignidad fue mayor entre las lesiones tipo nódulo (9/18), no encontramos una relación estadísticamente significativa entre la morfología de las lesiones adicionales revisadas con ecografía y la probabilidad de malignidad.

Con respecto al tamaño, al igual que en el estudio de Nam, la media fue mayor entre las lesiones malignas que las benignas (9,00 mm frente a 8,52mm), aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,10$) (Nam et al., 2015).

En cualquier caso, y pese a la importancia de la ecografía como complemento a la RM, no debe olvidarse que aquellas lesiones sospechosas en RM que no tengan representación ecográfica, deben ser analizadas con biopsia guiada por esta técnica, ya que la no visualización de la lesión en ecografía, no garantiza la benignidad de la misma (De Martini et al., 2009; Abe et al., 2010; Spick y Baltzer, 2014). En nuestra serie hubo 5 lesiones etiquetadas en RM como BIRADS 4 y 2 como BIRADS 5 que no se revisaron con ecografía (probablemente porque no suponían un cambio en el abordaje terapéutico). De ellas el 71,43% (5/7) fueron confirmadas como malignas en las piezas quirúrgicas, (1 como CDI y las otras 4 como CIS), otra lesión correspondió con una lesión de potencial maligno incierto (CLIS) y otra con un foco de adenosis (FP).

6.3.2 Lesiones adicionales malignas en la mama contralateral

Aunque en el apartado anterior se ha desglosado ya el análisis de las lesiones adicionales en conjunto, creemos que es interesante dedicar una revisión a las lesiones malignas confirmadas en la mama contralateral, ya que, algunos de los detractores del uso de la RM durante el estadiaje preoperatorio, argumentan que la existencia de focos tumorales adicionales en la misma mama, es un hecho conocido desde hace años (ya que se detectan áreas tumorales no sospechadas en pacientes mastectomizadas, en las que el sólo se había detectado un foco tumoral en los estudios preoperatorios) y consideran que el tratamiento con radioterapia, eliminaría tales lesiones, haciendo poco relevante el diagnóstico de los mismos durante el estadiaje. Este argumento, no obstante, no sería trasladable a la mama contralateral, puesto que no recibiría ningún tipo de tratamiento local.

En nuestra serie, con el estudio de RM y tras la revisión con ecografía, en la mama contralateral se detectaron lesiones malignas, no visualizadas previamente, en el 1,8% de las pacientes. Todas correspondieron con tumores infiltrantes (CDI), con una media de tamaño de 14,7 mm (rango 11-22 mm). Para poder llegar al diagnóstico se realizaron biopsias al 2,4% de la muestra, siendo positivas en el 75% de los casos (3/4), por lo que en este grupo de pacientes (BIRADS 4 y 5 RM + ECO) el VPP fue del 75% y la sensibilidad del 100%. No hubo ningún caso de tumor metacrónico en la mama contralateral durante el seguimiento (tiempo medio de seguimiento 42,64 meses, rango 11-60).

Estos datos de lesiones contralaterales son ligeramente inferiores a los descritos por Lehman en 2007 (3,1%), Schell en 2009 (4%) y por el metaanálisis de Brennan de 2009 (4,1%), aunque este hecho podría estar influenciado por el pequeño tamaño de muestra en nuestra serie. Otro parámetro como el VPP de las lesiones sospechosas, es similar a otros estudios, tanto cuando se comparan con estudios en los que se incluyen lesiones BIRADS 3, 4 y 5 (Schell), como cuando únicamente se incluyen las lesiones sospechosas de malignidad (BIRADS 4 y 5). Creemos que el hallazgo relevante en nuestro estudio es, que cuando a los hallazgos de RM se añade la valoración con la Eco, el VPP se hace claramente superior, disminuyendo el número de lesiones sospechosas de 9 a 4. (Brennan et al., 2009; Schell et al., 2009; Lehman et al., 2007).

Aunque Houssami cuestiona la utilidad de la RM para el diagnóstico de lesiones contralaterales, ya que, en los estudios de Schell y Lehman correspondían en un 40 % y en la revisión de Brennan en un 35,1% a CIS, en nuestra serie eran todos tumores infiltrantes, con un tamaño medio en RM correspondiente a un estadio T1b (Houssami et al., 2009).

En la Tabla 38 se recogen los resultados de varios estudios que valoran la detección de lesiones adicionales contralaterales durante el estadiaje con RM.

Tabla 38. Resumen de estudios que valoran las lesiones adicionales contralaterales durante el estadiaje.

	Nº pac.	Les. Adicional (benig. + malign.)	Les. Ad. Malign	VPP	% Infiltrant. y tamaño	% Cáncer metacrón. en el seg.
Pediconi et al., 2007	118	24% 29% B. 4 71% B. 5	18,6%	79%	-	0% (12-24 meses)
Lehman et al., 2007	969	12,5%	3,1%	25%	60% med. 10,9 mm	
Brenan et al., 2008	3253	9,3%	4,1%	47,9%	64,9% med. 9,3mm	
Schell et al., 2009	199	19% BIR. 3, 4 y 5	4%	19,5%	60%	-
Plana et al., 2012	10.811	5,5%		36,6%	-	-
Kim et al., 2013	1323 GC 1171 RM	2,7%	1,4%	51%	52% med. 14 mm	0,6% (45 meses)
HUCA 2017	164	15% B. 3-4-5 RM 5,5% B. 4-5 RM 2,4%RM B. 4-5 (RM+ECO)	1,8%	11, 5% B. 3,4,5 RM 33% B. 4, 5 RM 80% B. 4, 5 (RM+ECO)	100%	0% (42,64 meses)

GC: grupo control B: BIRADS

6.4 Implicaciones en el tratamiento

Uno de los factores que más controversia causa en el uso de la RM como técnica de estadiaje en el cáncer de mama es el hecho de que la detección de nuevos focos tumorales implique la realización de cirugías más agresivas. Aunque algunos estudios no refieren que la realización

de RM esté asociada con un aumento en el número de mastectomías, tanto los metaanálisis de Housammi como de Plana, constatan una tendencia a la realización de cirugías más amplias cuando se introduce la RM en el estadiaje (conversión a mastectomía del 8,1% y a CxC más amplia del 11,3% y a cirugía más extensa en el 12,8%, respectivamente).

En nuestra serie no hubo asociación entre la presencia de lesión adicional y la realización de mastectomía, es posible sin embargo, que este hecho esté influenciado por la alta tasa de mastectomías practicadas en la muestra. Por otra parte, es obvio que la detección de lesiones malignas adicionales, provocó cambios en el abordaje quirúrgico de las pacientes. Aquellas con lesiones en otro cuadrante (4 pacientes con 5 lesiones) y con lesiones infiltrantes en el mismo cuadrante (4 pacientes), fueron tratadas con mastectomía. De las 4 pacientes con CIS adicional en el mismo cuadrante, el 50% (2/4) también recibió ese tratamiento. El carácter retrospectivo de nuestro estudio, hace difícil valorar si los hallazgos de RM fueron los únicos responsables en la elección de la mastectomía como tratamiento, pero asumiendo que así fuera, el cambio a mastectomía se habría producido en el 6,1% de la muestra (10/164). Otras 3 pacientes (1,8%) también sufrieron una modificación terapéutica, ya que tuvieron que ser intervenidas de la mama contralateral. Se ha dicho que la detección de lesiones contralaterales pueden aumentar el número de mastectomías, sin embargo en nuestra serie, de las 3 pacientes con lesión adicional maligna contralateral, 2 (66%) fueron tratadas con CxC del tumor índice.

Parece razonable que la detección de otros focos tumorales pueda provocar cambios en el manejo terapéutico de las pacientes, el dato preocupante aparece cuando la modificación del abordaje quirúrgico se basa en los hallazgos de RM no comprobados mediante biopsia, así en los metaanálisis antes citados, se referían unas tasas de cambio incorrecto en el tratamiento hacia cirugías más agresivas del 5,5% y 6,3% respectivamente (Houssami et al., 2008; Plana et al., 2012); de manera que ambos autores llegan a la misma conclusión “debido al porcentaje de falsos positivos de la RM, los hallazgos deben ser comprobados histológicamente”. Así otros autores consiguen un mejor estadiaje prequirúrgico cuando se incluye la comprobación de los hallazgos sospechosos de RM (Grady et al., 2012; Gutierrez et al., 2011) aunque para ello, es inevitable un aumento en la realización de biopsias preoperatorias.

Otro de los aspectos que más controversia provoca en relación a la utilidad de la RM con respecto al tratamiento es el hecho de que, un mejor estadiaje prequirúrgico, debería ir asociado a una disminución en la tasa de reintervenciones, ya que la mejor determinación del tamaño tumoral que refieren la mayoría de los estudios, (aunque en nuestra serie la

correlación se obtuvo mejor con la ecografía), así como la detección preoperatoria de otras lesiones malignas, debería reducir el número de reintervenciones. Nuestro estudio no dispone de grupo control que nos permita hacer una comparación en el número de reintervención asociada o no a la utilización de RM, únicamente podemos comparar nuestros resultados con la literatura o con los resultados deseables, que en principio serían de una tasa de reintervención no superior al 20%, y que se cumplen en nuestra serie (índice de reintervención del 15,85%). (Rosselli Del Turcoa et al., 2010).

6.5 Seguimiento

En nuestra serie la media de seguimiento fue de casi 4 años (media 44,54 y rango 6-60 meses), durante este tiempo, sólo detectamos una recidiva (0,6%). Se trataba de la paciente que había sido diagnosticada de CIS con BAG, y en la pieza quirúrgica sólo se encontró HDA, esta paciente no recibió tratamiento radioterápico, por lo que probablemente se trató de un tratamiento incompleto del tumor primario, hecho que apoya la importancia de la radioterapia complementaria en el tratamiento de la CxC.

Respecto a la mama contralateral, disponíamos de 160 casos para seguimiento, y en ninguno se produjeron cánceres sincrónicos o metacrónicos durante el mismo.

Aunque no disponemos de un grupo control (sin RM preoperatoria) para establecer una comparación, “a priori” podría pensarse que la detección de las lesiones adicionales malignas gracias al estudio de RM durante el estadiaje, habría podido tener una influencia positiva en la baja tasa de recidivas durante el seguimiento. En 2004 Fischer publicó el primer estudio que valoraba la tasa de recidiva y cáncer metacrónico en dos grupos de pacientes, uno en el que se incluía el estadiaje preoperatorio con RM y otro grupo control sin ella. Sus conclusiones apoyaban el uso de RM, ya que el índice de recidivas fue inferior en el grupo con RM preoperatoria que en el grupo control (1,7% vs 4% respectivamente) (Fischer et al., 2004). Sin embargo estos resultados han sido muy cuestionados posteriormente, por los criterios de selección de las pacientes, los tratamientos adyuvantes que recibieron, así como la llamativa alta incidencia de cáncer metacrónico contralateral, de manera que no fueron refrendados posteriormente (Solin et al., 2008; Sung et al., 2014). En 2013 se publicó un nuevo estudio al respecto, con mayor número de pacientes y mejor ajuste entre las características del grupo con RM y el grupo control, que también apoya el uso de RM, ya que existe una disminución en

el índice de cánceres contralaterales durante el seguimiento a 45 meses (0,45 % en el grupo RM y 1,4% en el grupo control) (Kim et al., 2013), resultados similares a los nuestros.

Con respecto a la recidiva local, existen también opiniones muy variadas, con estudios que refieren ausencia de diferencias estadísticamente significativas entre la inclusión o no de la RM en el estadiaje (Solin et al., 2008; Hwang et al., 2009; Houssami et al., 2014), siendo Fischer uno de los pocos autores que ha detectado una disminución en el índice de recidivas locales asociada a su uso (Fischer et al., 2004). Nosotros no disponemos de grupo control y es cierto que el índice de mastectomías en la muestra es alto, pero sólo se produjo una recidiva durante el seguimiento, por lo que nuestros resultados siguen la línea de Fischer.

Como se puede desprender de la variedad de resultados publicados, el papel de la RM dentro del estadiaje del cáncer de mama sigue siendo controvertido. Si bien existen estudios y metaanálisis que desde hace una década cuestionan su utilidad, continúan publicándose grandes series de pacientes en las que la RM se ha incluido dentro del estadiaje pretratamiento. Como médicos dedicados al diagnóstico que somos, a los radiólogos nos resulta difícil abandonar una técnica que sabemos, nos ayuda a detectar más cáncer de mama que la utilización aislada de la mamografía y la ecografía. Es cierto que la RM no es una técnica de imagen perfecta, pero en realidad, casi ninguna lo es, de manera que siempre estamos obligados a comprobar nuestras sospechas de imagen con pruebas invasivas, para no inducir acciones terapéuticas basadas sólo en “conjeturas diagnósticas”.

El mejor diagnóstico debería ir asociado a mejor pronóstico, y aunque, efectivamente el pronóstico del cáncer de mama mejora, no sabemos cuánto se debe al mejor diagnóstico y cuánto (probablemente mucho) a la mejora de los tratamientos. Aunque ya algunos autores hablan de la utilidad de la RM restringida a grupos seleccionados de pacientes (mamas densas, histología lobulillar, subtipo HER 2+, etc.) harán falta estudios prospectivos, aleatorizados y controlados que resuelvan definitivamente el dilema de si el empleo de la mejora en el estadiaje asociado al uso de RM, implica una mejora en el pronóstico.

7 Conclusiones

- La inclusión de RM de mama dentro del estadiaje preoperatorio de las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama en el HUCA detectó lesiones malignas, no visualizadas con las técnicas de imagen habituales (Mx y Eco) en el 9,14% de la muestra, tanto en la mama del tumor primario (7,31%), como en la mama contralateral (1,83%).
- La RM es una técnica con alta sensibilidad para detectar lesiones malignas en el parénquima mamario, sin embargo su menor VPP (42,50%) hace imprescindible la confirmación histológica de los hallazgos previa a la cirugía, con el fin de evitar cambios inadecuados en el tratamiento de las pacientes.
- En nuestra serie la realización de ecografía de segunda mirada (realizada al 83% de las lesiones adicionales) fue fundamental para conseguir una mejor caracterización de las lesiones, mejorando el VPP (80,00%) sin sacrificar el VPN (97,98%) y permitiendo en un alto porcentaje de pacientes la obtención de muestras para el análisis histológico de las lesiones, mediante un procedimiento más cómodo y barato que la biopsia guiada por RM.
- La sensibilidad de la RM en nuestra serie fue alta para los tumores infiltrantes (97,18%), similar a los resultados descritos en la literatura y más modesta para los CIS (66,67%), aunque dentro del rango publicado por múltiples autores. Un tamaño tumoral menor de 6 mm, de bajo grado o la presencia de intensa captación de fondo, fueron causa de falso negativo para los tumores infiltrantes en nuestra serie.
- La inclusión de la RM implicó un cambio en el abordaje quirúrgico de la mama ipsilateral, provocando la realización de mastectomía en 6,09% de las pacientes de la muestra, mientras un 1,82% más tuvieron que ser intervenidas también de la mama contralateral.

La baja incidencia de recidivas en la mama ipsilateral (0,61%), unido a la ausencia de cánceres metacrónicos contralaterales durante el seguimiento, nos hace al menos suponer que la utilización de la RM tuvo un papel favorable para las pacientes, lo que verifica nuestra hipótesis: “La realización de RM de mama bilateral, antes de la cirugía en pacientes diagnosticadas de cáncer de mama, modifica la actitud terapéutica y contribuye a mejorar el pronóstico de la enfermedad tumoral en estas pacientes” si bien la ausencia de grupo control en nuestro estudio, no permite cuantificar la implicación que la utilización de RM tuvo en la evolución de las pacientes.

8 Bibliografía

Abe H, Schmidt RA, Shah RN et al. MR-Directed (“Second-Look”) Ultrasound Examination for Breast Lesions Detected Initially on MRI: MR and Sonographic Findings. *American Journal of Roentgenology*. 2010; 194:370-377.

Adami HO, Bergström R, Hansen J. Age at First Primary as a Determinant of the Incidence of Bilateral Breast Cancer. *Cancer*. 1985; 55:643-647.

Aisenberg AC, Finklestein DM, Doppke KP, et al. High risk of breast carcinoma after irradiation of young women with Hodgkin’s disease. *Cancer*. 1997; 79:1203-1210.

AJCC 7th Ed Cancer Staging Manual. TNM classification. 2010.

Albertini JJ, Lyman GH, Cox C. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA*. 1996; 276(22):1818-22.

Algara M, Arenas M, De las Peñas D, Bayo E, Muñoz J, Carceller JA et al. Radiation techniques used in patients with breast cancer: Results of a survey in Spain. *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy* 2012; 17(3):122-128.

Alili C, Pages E, Curros Doyon F et al. Correlation between MR imaging —prognosis factors and molecular classification of breast cancers. *Diagnostic & Interventional Radiology*. 2014; 95:235-242.

American College of Radiology. ACR BI-RADS®. Atlas. Breast Imaging Reporting and Data System. 5th ed. Reston VA: ACR; 2013.

Antoniou A, Pharoah PD, Narod S et al. Average risk of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *The American Journal of Human Genetics*. 2003; 72:1117-1130.

Bardou VJ, Arpino G, Elledge RM, Osborne CK, Clark GM. Progesterone Receptor Status Significantly Improves Outcome Prediction Over Estrogen Receptor Status Alone for Adjuvant Endocrine Therapy in Two Large Breast Cancer Databases. *Journal of Clinical Oncology*. 2003; 10: 1973-79.

Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2007; 25(22): 3259-65.

Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, Weltens C, Fourquet A, Jager J et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology and Breast Cancer Groups. *Lancet Oncology*. 2015 Jan; 16(1): 47-56.

Bedrosian I, Mick R, Orel SG, et al. Changes in the surgical management of patients with breast carcinoma based on preoperative magnetic resonance imaging. *Cancer*. 2003; 98:468–473.

Behjatnia B, Sim J Basset LB. Does size matter? Comparison study between MRI, gross, and microscopic tumor sizes in breast cancer in lumpectomy specimens. *International Journal of Clinical Experimental Pathology*. 2010; 3(3):303-309.

Belli P, Costantini M, Malaspina C, Magistrelli A, Latorre G, Bonomo L. MRI accuracy in residual disease evaluation in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Clinical Radiology*. 2006; 61:946—53.

Beran L, Wen Liang W, Tom Nims T, Paquelet J, Sickle-Santanello B. Correlation of targeted ultrasound with magnetic resonance imaging abnormalities of the breast. *American Journal of Surgery*. 2005; 190:592–594.

Berg WA, Gutierrez L, NessAiver MS et al. Diagnostic accuracy of Mammography, Clinical examination, US and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. *Radiology*. 2004; 233:830-849.

Bernet L, Piñeiro A, Vidal-Sicart S et al. Consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. Revisión 2013 de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. *Revista de Senología y Patología Mamaria*. 2014; 24:43-45.

Bilimoria KY, Cambic A, Hansen NM, Bethke KP. Evaluating the impact of preoperative breast magnetic resonance imaging on the surgical management of newly diagnosed breast cancers. *Archives of Surgery.* 2007; 142: 441–445; discussion 445–447.

Bitencourt AG, Pereira NP, França LKL et al. Role of MRI in the staging of breast cancer patients: does histological type and molecular subtype matter?. *British Journal Of Radiology.* 2015; 88:20150458.

Bleicher RJ, Ciocca RM, Egleston BL, et al. Association of routine pretreatment magnetic resonance imaging with time to surgery, mastectomy rate, and margin status. *Journal of the American College of Surgeons.* 2009; 209:180-187.

Boetes C, Mus RD, Holland R, Barentsz JO, Strijk SP, Wobbes T, et al. Breast tumors: comparative accuracy of MR imaging relative to mammography and US for demonstrating extent. *Radiology.* 1995; 197:743-7.

Boetes C, Strijk SP, Holland R, Barentsz JO, Van Der Sluis RF, Ruijs JH. False-negative MR imaging of malignant breast tumors. *European Radiology.* 1997; 7:1231–1234.

Boetes C, Veltman J, Van Die L et al. The role of MRI in invasive lobular carcinoma. *Breast Cancer Research and Treatment.* 2004; 86:31-37.

Bonfill Cosp X, Marzo Castillejo M, Pladevall Vila M, Marti J, Emparanza JI. Strategies for increasing the participation of women in community breast cancer screening. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2001, Issue 1. Art. Nº: CD002943.

Bosch AM, Kessels AGH, Beets GL et al. Preoperative estimation of the pathological breast tumour size by physical examination, mammography and ultrasound: a prospective study on 105 invasive tumours. *European Journal of Radiology.* 2003; 24:285-292.

Brennan M, Houssami N, Lord SJ, et al. MRI screening of the contralateral breast in women with newly diagnosed breast cancer: Systematic review and metaanalysis of incremental cancer detection and impact on surgical management. *Journal of Clinical Oncology.* 2009; 27(33):5640-9.

Camps, J. Resonancia magnética de mama: estado actual y aplicación clínica. *Radiología.* 2011; 53(1):27-38.

Cancer Research UK (2015). < <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/worldwide-cancer/incidence#heading-One> > [15 Julio 2015].

Candelaria R, Fornage BD. Second-look us examination of MR-detected breast lesions. Journal of Clinical Ultrasound. 2011; 39:115-121.

Carbognin G, Girardi V, Calciolari C, Brandalise A, Bonetti F, Russo A, et al. Utility of second-look ultrasound in the management of incidental enhancing lesions detected by breast MR imaging. Radiologia Medica. 2010; 115:1234–1245.

Carlson GW. Technical Advances in Skin Sparing Mastectomy. International Journal of Surgical Oncology. 2011, 2011: 396901.

Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24.740 breast cancer cases. Cancer. 1989; 63:181-7.

Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A et al. Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. 2015; 26(8):1533-46.

Colditz GA, Hankinson SE, Hunter BJ et al. The Use of Estrogens and Progestins and the Risk of Breast Cancer in Postmenopausal Women. The New England Journal of Medicine. 1995; 332:1589-1593.

Constantini M, Belli P, Distefano D et al. Magnetic Resonance Imaging Features in Triple-Negative Breast Cancer: Comparison With Luminal and HER2-Overexpressing Tumors. Clinical Breast Cancer. 2012; 12(5):331-9.

Cheang MC, Chia SK, Voduc E, et al. Ki 67 index Her2 status and prognosis of patient with luminal breast cancer. Journal of the National Cancer Institute. 2009; 101(10):736-50.

Chen JH, Feig B, Feig B, Agrawal G, Yu H, Carpenter PM, et al. MRI evaluation of pathologically complete response and residual tumors in breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. Cancer. 2008; 112:17-26.

Chen SL, Iddings DM, Scheri RP et al. Lymphatic Mapping and SentinelNode Analysis: Current Conceptsand Applications. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2006; 56:292-309.

Chuba PJ, Hamre MR, Yap J et al. Bilateral Risk for Subsequent Breast Cancer After Lobular Carcinoma-In-Situ: Analysis of Surveillance, Epidemiology, and End Results Data. *Journal of Clinical Oncology*. 2005; 23:5534-5541.

De Alcantara F, Capko D, Barry JM, Morrow M, Pusic A, Sacchini VS. Nipple-sparing mastectomy for breast cancer and risk-reducing surgery: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Annals of Surgical Oncology*. 2011; 18(11):3117-22.

De Martini WB, Eby PR, Peacock S, Lehman CD. Utility of Targeted Sonography for Breast Lesions That Were Suspicious on MRI. *American Journal of Roentgenology*. 2009; 192:1128-1134.

De Martini WB, Rahbar H. Breast Magnetic Resonance Imaging Technique at 1.5 T and 3 T Requirements for Quality Imaging and American College of Radiology Accreditation. *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America*. 2013; 21:475-482.

Debald M, Abramian A, Nemes L, Döbler M, Kaiser C, Keyver-Paik MD. Who may benefit from preoperative breast MRI? A single-center analysis of 1102 consecutive patients with primary breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2015; 153(3):531-7.

Dershaw D, Yahalom J, Petrek JA. Breast carcinoma in women previously treated for Hodgkin disease: mammographic evaluation. *Radiology*. 1992; 184:421-423.

Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJ, Mansel RE et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncology*. 2014 Nov; 15(12):1303-10.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy after and of in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet*. 2005; 366:2087-106.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effect of radiotherapy after breast conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: metaanalysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. 2011; 378:771-84.

El Yousef SJ, Duschesnau RH, Alfidi RJ, Haaga JR, Bryan PJ, LiPuma JP. Magnetic resonance imaging of the breast. *Radiology*. 1984; 150:761-766.

Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1991; 19(5):403-410.

Esserman L, Hylton N, Yassa L, et al. Utility of magnetic resonance imaging in the management of breast cancer: evidence for improved preoperative staging. *Journal of Clinical Oncology*. 1999; 17:110-119.

Feinleib M. Breast cancer and artificial menopause: a cohort study. *Journal of the National Cancer Institute*. 1968; 41:315-329.

Fisher B, Slack NH, Bross ID. Cancer of the breast: size of neoplasm and prognosis. *Cancer*. 1969; 24:1071-80.

Fisher B, Bauer M, Wickerman L et al. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. *Cancer*. 1983; 52(9):1551-1557.

Fisher B, Dignam J Tan Chiu E et al. Prognosis and treatment of patients with breast tumors of one centimeter or less and negative axillary nodes. *Journal of the National Cancer Institute*. 2001; 93:112-20.

Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-Year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2002; 347:1233-1241.

Fischer U, Kopka L, Grabbe E. Breast carcinoma: effect of preoperative contrast enhanced MR imaging on the therapeutic approach. *Radiology*. 1999; 213(3):881-888.

Fischer U, Zachariae, Baum F, et al. The influence of preoperative MRI of the breasts on recurrence rate in patients with breast cancer. *European Radiology*. 2004; 14:1725-31.

Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A et al. Estimaciones de la incidencia y la supervivencia del cáncer en España y su situación en Europa. *Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN)*, 2014.

Gasparini G, Pozza F, Harris AL. Evaluating the potential usefulness of new prognostic and predictive indicators in node-negative breast cancer patients. *National Cancer Institute*. 1993; 85(15):1206.

Ghai S, Muradali Derek, Bukhanov K and Kulkarn S. Nonenhancing Breast Malignancies on MRI: Sonographic and Pathologic Correlation. *American Journal of Roentgenology*. 2005; 185:481-487.

Ghossain A, Ghossain MA. History of mastectomy before and after Halsted. *Le Journal Medical Libanais*. 2009; 57(2):65-71.

Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Annals of Surgery*. 1994;220(3):391-401.

Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV et al. Axillary Dissection vs No Axillary Dissection in Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis. *JAMA*. 2001; 305(6):569-575.

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. *The Breast Journal*. 2012; 18:214-218.

Grimm LJ, Johnson KS, Marcom PK et al. can Breast cancer Molecular subtype help to select Patients for Preoperative MR imaging?. *Radiology*. 2015; 274(2):352-358.

Gruber IN, Rueckert M, Kagan KO et al. Measurement of tumor size with mammography, sonography and magnetic resonance imaging as compared to histological tumour size in primary breast cancer. *BMC Cancer*. 2013; 13:328-328.

Guía de recomendaciones clínicas. Cáncer de mama. Dirección General de Organización de las Prestaciones Sanitarias. Consejería de Salud y Servicios Sanitarios; 2013.

Gutierrez RL, DeMartini WB, Silbergeld JJ et al. High Cancer Yield and Positive Predictive Value: Outcomes at a Center Routinely Using Preoperative Breast MRI for Staging. *American Journal of Roentgenology*. 2011; 196:W93-W99.

Halsted WS. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Hopkins Hospital from June 1889 to January 1894. *Annals of Surgery*. 1894; 20(5):497-555.

Harvey EB, Brinton LA. Second cancer following cancer of the breast in Connecticut, 1935-82. *National Cancer Institute Monograph*. 1985; 68:99-112.

Hayes DF, Trock B, Harris AL. Assessing the clinical impact of prognostic factors: when is "statistically significant" clinically useful? *Breast Cancer Research Treatment*. 1998; 52(1-3):305.

Henry-Tillman RS, Harms SE, Westbrook KC, Korourian S, Klimberg VS. Role of breast magnetic resonance imaging in determining breast as a source of unknown metastatic lymphadenopathy. *The American Journal of Syrgery.* 1999; 178:496-500.

Hlawatsch A, Teifke A, Schmidt M, Thelen M. Preoperative assessment of breast cancer: sonography versus MR imaging. *American Journal of Roentgenology.* 2002; 179:1493-1501.

Hong MI, Cha JH, Kim HH et al. Second-look ultrasonography for MRI-detected suspicious breast lesions in patients with breast cancer. *Ultrasonography.* 2015; 34(2):125-132.

Hooley R, Scoutt L, Philpotts LE. Breast Ultrasonography: State of the Art. *Radiology.* 2013; 3:642-659.

Houssami N, Ciatto S, Macaskill P, 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; 26:3248-58.

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? *CA: A Cancer Journal for Clinicians.* 2009; 59:290-302.

Houssami N, Turner R, Morrow M. Preoperative magnetic resonance imaging in breast cancer: meta-analysis of surgical outcomes. *Annals of Surgery.* 2013; 257:249-255.

Houssami N, Turner R, Macaskill P, et al. An individual person data meta-analysis of preoperative magnetic resonance imaging and breast cancer recurrence. *Journal of Clinical Oncology.* 2014; 32:392-401.

Hsieh CC, Trichopoulos D, Katsouyanni K, Yuasa S. Age at menarche, age at menopause, height and obesity as risk factors for breast cancer: Associations and interactions in an international case-control study. *International Journal of Cancer.* 1990; 46(5):796-800.

Humphrey L, Helfand M, Chan B, Woolf SH. Breast Cancer Screening: A Summary of the Evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of Internal Medicine.* 2002; 137:347-360.

Hwang N, Schiller DE, Crystal P, Maki E, Mc-Cready DR. Magnetic resonance imaging in the planning of initial lumpectomy for invasive breast carcinoma: its effect on ipsilateral breast

tumor recurrence after breast-conservation therapy. *Annals of Surgical Oncology*. 2009; 16:3000-3009.

Jatoi I, Benson JR. The case against routine preoperative breast MRI. *Future Oncology*. 2013; 9:347-353.

Kaiser WA, Zeitler E. MR Imaging of the Breast: Fast Imaging Sequences with and without Gd-DTPA. *Radiology*. 1989; 170:681-686.

Kim JY, Cho N, Koo HR et al. Unilateral breast cancer. Screening of contralateral breast by using preoperative MR imaging reduces incidence of metachronous cancer. *Radiology*. 2013; 267(1):57-66.

Kopans, Daniel B. Breast Imaging. Third Edition. Lippincot Williams & Wilkins. 2007: 78-90.

Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surgical Oncology*. 1993; 2:303-308.

Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, et al. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *New England Journal of Medicine*. 2004; 351:427-37.

Kuhl CK, Mielcareck P, Klaschik S, Leutner C, Wardelmann E, Gieseke J, Schild H. Dynamic Breast MR Imaging: Are Signal Intensity Time Course Data Useful for Differential Diagnosis of Enhancing Lesions?. *Radiology*. 1999; 211: 101-110.

Kuhl CK. MRI of breast tumors. *European Radiology*. 2000; 10:46-58.

Kuhl CK., Schrading S, Leutner CC. Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2005; 23(33):8469-76.

Kuhl CK. Current status of breast MR imaging. I. Technical issues. *Radiology*. 2007; 244(2):356-378.

Kuhl CK. Current status of breast MR imaging. II. Clinical Applications. *Radiology*. 2007; 244(3):672-691.

Lai HW, Chen DR, Wu YC, Chen CJ, Lee CW, Kuo SJ, Chen ST, Wu HK. Comparison of the diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging with sonography in the prediction of

breast cancer tumor size: a concordance analysis with histopathologically determined tumor size. *Annals of Surgical Oncology*. 2015; 22:3816-23.

Lakhani S, Ellis I, Schnitt S, et al. 4th. WHO Classification of Tumours of the Breast Lyon: IARC Press; 2012.

LaTrenta LR, Menell JH, Morris EA, Abramson AF, Dershaw DD, Liberman L. Breast lesions detected with MR imaging: utility and histopathologic importance of identification with US. *Radiology*. 2003; 227:856-861.

Leach MO, Boggis CR, Dixon AK, Easton DF, Eeles RA, Evans DG, et al. Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS). *Lancet*. 2005; 365:1769-78.

Leddy R, Irshad A, Metcalfe A et al. Comparative Accuracy of Preoperative Tumor Size Assessment on Mammography, Sonography, and MRI: Is the Accuracy Affected by Breast Density or Cancer Subtype? *Journal of Clinical Ultrasound*. 2016 Jan; 44(1):17-25.

Lee SG, Orel SG, Woo IJ, et al. MR imaging screening of the contralateral breast in patients with newly diagnosed breast cancer: preliminary results. *Radiology*. 2003; 226:773-778.

Lehman CD, Blume JD, Thickman D, et al. Added cancer yield of MRI in screening the contralateral breast of women recently diagnosed with breast cancer: results from the International Breast Magnetic Resonance Consortium (IBMC) trial. *Journal of Surgical Oncology*. 2005; 92:9-15.

Lehman CD, JD, Weatherall P et al. Screening Women at High Risk for Breast Cancer with Mammography and Magnetic Resonance Imaging. *Cancer*. 2005; 103(9):1898-1905.

Lehman CD, Gatsonis C, Kuhl CK, Hendrick RE, Pisano ED, Hanna L et al. MRI Evaluation of the Contralateral Breast in Women with Recently Diagnosed Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2007; 356(13):1295-1303.

Liberman L, Morris EA, Dershaw DD, Abramson AF, Tan LK. MR imaging of the ipsilateral breast in women with percutaneously proven breast cancer. *American Journal of Roentgenology*. 2003; 180:901-910.

Lim HI, Choi JH, Yang JH et al. Does pre-operative breast magnetic resonance imaging in addition to mammography and breast ultrasonography change the operative management of breast carcinoma?. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2010; 119:163–167.

Londero V, Zuiani C, Linda A et al. High-risk breast lesions at imaging-guided needle biopsy: usefulness of MRI for treatment decision. *American Journal of Roentgenology*. 2012; 199:W240-W250.

Lopez JK, Bassett LW. Invasive Lobular Carcinoma of the Breast: Spectrum of Mammographic, US, and MR Imaging Findings. *Radiographics*. 2009; 29:165–176.

MacMahon B, Cole P, Lin TM, et al. Age at first birth and breast cancer risk. *Bull World Health Organ*. 1970; 43:209-221.

Madden JL, Kandalaf S, Bourque RA. Modified radical mastectomy. *Annals of Surgery*. 1972; 175(5):624-34.

Mann RM, Kuhl CK, Kinkel K, Boetes C. Breast MRI: guidelines from the European Society of Breast Imaging. *European Radiology*. 2008; 18(7):1307-1318.

Mann RM, Hoogeveen YL, Blickman JG, Boetes C. MRI compared to conventional diagnostic work-up in the detection and evaluation of invasive lobular carcinoma of the breast: a review of existing literature. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2008; 107(1):1-14.

Mann RM, Balleyguier C, Baltzer PA, Bick U et al. Breast MRI: EUSOBI recommendations for women's information. *European Radiology*. 2015; 25:3669-3678.

Manual de Práctica Clínica en Senología 2015. 3ª edición. Fundación de Senología y Patología Mamaria; 2015.

Mansfield P, Morris P et al. Carcinoma of the breast by nuclear magnetic resonance (NMR). *British Journal of Radiology*. 1979; 52:242-243.

Marinovich ML, Houssami N, Macaskill P, Sardanelli F, Irwig L, Mamounas EP, von Minckwitz G, Brennan ME, Ciatto S. Meta-analysis of magnetic resonance imaging in detecting residual breast cancer after neoadjuvant therapy. *Journal of the National Cancer Institute*. 2013; 105(5):321-33.

Mariscotti G, Houssami N, Durando M, Bergamasco L et al. Accuracy of Mammography, Digital Breast Tomosynthesis, Ultrasound and MR Imaging in Preoperative Assessment of Breast Cancer. *Anticancer Research*. 2014; 34:1219-1226.

Martelli G, Boracchi P, De Palo M et al. A randomized trial comparing axillary dissection to no axillary dissection in older patients with T1N0 breast cancer: results after 5 years of follow-up. *Annals of Surgery*. 2005; 242(1):1-9.

Martínez Miravete P, Etxano J. Tomosíntesis de mama: una nueva herramienta en el diagnóstico del cáncer de mama. *Radiología*. 2015; 57(1):3-8.

McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast Density and Parenchymal Patterns as Markers of Breast Cancer Risk: A Meta-analysis. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2006; 15(6):1159-69.

McGhan LJ, Wasif N, Gray RJ, et al. Use of preoperative magnetic resonance imaging for invasive lobular cancer: good, better, but maybe not the best?. *Annals of Surgical Oncology*. 2010; 17(3):255-62.

McPherson K, Steel CM, Dixon JM. Breast cancer—epidemiology, risk factors, and genetics. *British Medical Journal*. 2000; 321:624-628.

Meissnitzer M, Dershaw DD, Lee CH, Moris EZ. Targeted Ultrasound of the Breast in Women With Abnormal MRI Findings for Whom Biopsy Has Been Recommended. *American Journal of Roentgenology*. 2009; 193:1025–1029

Merola L, Remy Sola EF. Tratamiento quirúrgico del cáncer de mama. Buenos Aires. Editorial Panamericana. 1971:5.

Milne RL, Osorio A, Ramón y Cajay et al. The Average Cumulative Risks of Breast and Ovarian Cancer for Carriers of Mutations in BRCA1 and BRCA2 Attending Genetic Counseling Units in Spain. *Clinical Cancer Research*. 2008; 14:2861-9.

Morton DL, Wen DR, Wong JH. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Annals of Surgery*. 1992; 127(4):392-9.

Mossa-Basha M, Fundaro GM, Shah BA et al. Ductal Carcinoma in Situ of the Breast: MR Imaging Findings with Histopathologic Correlation. *Radiographics*. 2010; 30:1673-1687.

Nam SJ, Kim E, Kim MJ et al. Significance of Incidentally Detected Subcentimeter Enhancing Lesions on Preoperative Breast MRI: Role of Second-Look Ultrasound in Lesion Detection and Management. *American Journal of Roentgenology*. 2015; 204:W357-W362.

NCCN Clinical practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Breast Cancer. Version 1. 2015.

Nixon AJ, Neuberg D, Hayes DF et al. Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 1994; 5:888-94.

Nyström L, Andersson I, Bjurstram N, Frisell J, Nordenskjöld B, Rutqvist LE. Longterm effects of mammography screening updated overview of the Swedish randomized trials. *Lancet*. 2002; 359 (9310):909-19.

Olson Jr JA, Morris EA, Van Zee KJ, Linehan DC, Borgen PI. Magnetic resonance imaging facilitates breast conservation for occult breast cancer. *Annals of Surgical Oncology*. 2000; 7:411-5.

Onesti JK, Mangus BE, Helmer SD, Osland JS. Breast cancer tumor size: correlation between magnetic resonance imaging and pathology measurements. *American Journal of Surgery*. 2008; 196:844-848.

Orel SG, Schnall MD, Powell CM, et al. Staging of suspected breast cancer: effect of MR imaging and MR-guided biopsy. *Radiology* 1995; 196(1):115-22.

Orel SG, Schnall MD. MR Imaging of the Breast for the Detection, Diagnosis, and Staging of Breast Cancer. *Radiology*. 2001; 220:13-30.

Osborne CK, Yochmowitz MG, Knight WA 3rd, McGuire WL. The value of estrogen and progesterone receptors in the treatment of breast cancer. *Cancer*. 1980; 46(12):2884-8.

Patey DH, Dyson WH. The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed. *Breast Journal of Cancer*. 1948; 2(1):7-13.

Perou C, Sorlie T, Eisen M et al. Molecular portraits of human breast tumors. *Nature*. 2000; 406:747-52.

Peters NH, van Esser S, van den Bosch MA, et al. Preoperative MRI and surgical management in patients with nonpalpable breast cancer: the MONET - randomised controlled trial. *European Journal of Cancer*. 2011; 47(6):879-86.

Pilewskie M, Hirsch A, Eaton A, Stempel M, Morris E, and Gemignani M. L. Breast Cancer in the Elderly: Is MRI Helpful? *The Breast Journal*. 2015;21(6): 651–657.

Pinder SE, Ellis IO, Galea M et al. Pathological prognostic factors in breast cancer. III. Vascular invasion: relationship with recurrence and survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1994; 24(1):41-47.

Plana M, Carreira C, Muriel A et al. MRImaging In The Preoperative Assesment Of Patients With Primary Breast Cancer. Review Metaanalysis. *European Radiology*. 2012; 22:26-38.

Poggi MM, Danforth DN, Sciuto LC, et al. Eighteen-year results in the treatment of early breast carcinoma with mastectomy versus breast conservation therapy: the National Cancer Institute Randomized Trial. *Cancer*. 2003; 98: 697-702.

Poortmans P, Kirkove C, Budach V et al. Irradiation of the internal mammary and medial supraclavicular lymph nodes in stage I to III breast cancer: 10 years results of the EORTC radiation oncology and breast cancer groups phase III trial 22922/10925. *European Journal of Cancer*. 2013; 47(2).

Poortmans P, Struikmans H, Collette S et al. Lymph node RT improves survival in breast cancer: 10 years results of the EORTC ROG and BCG phase III trial 22922/10925. *Radiotherapy & Oncology*. 2014; 111:215-216.

Rafferty EA, Park JM, Philpotts LE, Poplack SP, Sumkin JH, HalpernEF,et al. Assessing radiologist performance using combined digital mammography and breast tomosynthesis compared with digital mammography alone: Results of a multicenter, multireader trial. *Radiology*. 2013; 266:104-13.

Rahbar H, DeMartini W B., Lee Amie Y, Partridge S.C., Peacock S, Lehman C. D. Accuracy Of 3T vs 1.5T Breast MRI for Preoperative Assesmente DCIS. *European Journal of Radiology*. 2015; 84(4): 611-616.

Raza S, Vallejo M, Chikarmen SA, Birdwell RL. Pure Ductal Carcinoma in Situ: A Range of MRI Features. *Amercan Journal of Roentgenology*. 2008; 191:689-699.

Rosen EL, Blackwell KL, Baker JA, Soo MS, Bentley RC, Yu D, et al. Accuracy of MRI in the detection of residual breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *American Journal of Roentgenology*. 2003; 181:1275-82.

Rosen EL, Smith-Foley SA, DeMartini WB, Eby PR, Peacock S, Lehman CD. BI-RADS MRI enhancement characteristics of ductal carcinoma in situ. *The Breast Journal*. 2007; 13(6):545-550.

Ross RJ, Thompson JS, Kim K, Bailey RA. Nuclear magnetic resonance imaging and evaluation of human breast tissue: preliminary clinical trials. *Radiology*. 1982; 143:195-205.

Rosselli Del Turcoa M, Pontib A, Bickc U, Biganzolid L, Csernie G, Cutulif B, et al. Quality indicators in breast cancer care. *European Journal of Cancer*. 2010; 46(13):2344-2356.

Sardanelli F, Giuseppetti GM, Panizza P, Bazzocchi M, Fausto A, Simonetti G, et al. Sensitivity of MRI versus mammography for detecting foci of multifocal, multicentric breast cancer in fatty and dense breasts using the whole-breast pathologic examination as a gold standard. *American Journal of Roentgenology*. 2004; 183:1149-57.

Sardanelli F, Podo F. Breast MR imaging in women at high-risk of breast cancer. Is something changing in early breast cancer detection? *European Radiology*. 2007; 17:873-87.

Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, Decker T, Federico M, Gilbert F, et al. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *European Journal of Cancer*. 2010; 46:1296-316.

Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD, et al. American Cancer Society Breast Cancer Advisory Group. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2007; 57:75-89.

Sattin RW, Rubin GL, Webster LA et al. Family history and the risk of breast cancer. *JAMA* 1985; 253:1908.

Schell AM, Rosenkranz K, Lewis PJ. Role of Breast MRI in the Preoperative Evaluation of Patients with Newly Diagnosed Breast Cancer. *American Journal of Roentgenology*. 2009; 192:1438-1444.

Scheurlen K, Schnitzer A, Krammer J, et al. Value of galactography for the diagnostic work-up of pathological nipple discharge in multimodal breast diagnostics : Part 2: a systematic review of the literature. *Radiologe*. 2014; 54:160-166.

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. *Journal of Surgical Oncology*. 2005; 92:32-8.

Senkus E, Kyriakides S, Ohno S et al. Primary Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*. 2015; 26(5): v8-v30.

Shimauchi A, Jansen SA, Abe H et al. Breast Cancers Not Detected at MRI: Review of False-Negative Lesions. *American Journal of Roentgenology*. 2010; 194:1674-1679.

Sim LS, Hendriks JH, Bult P, Fook-Chong SM. US correlation for MRI-detected breast lesions in women with familial risk of breast cancer. *Clinical Radiology*. 2005; 60:801-806.

Singletery SE, Connolly JL. Breast Cancer Staging: Working With the Sixth Edition of the AJCC Cancer Staging Manual. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2006; 56:37-47.

Solin LJ, Orel SG, Hwang WT, et al. 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; 26:386-391.

Spick C, Baltzer PAT. Diagnostic Utility of Second-Look US for Breast Lesions Identified at MR Imaging: Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology*. 2014; 273(2):401-409.

Spivey GH, Perry BW, Clark VA, et al. Predicting the risk of cancer at the time of breast biopsy. *The American Journal of Surgery*. 1982; 48:326-332.

Stein RG, Wollschläger D, Kreienber R et al. The impact of breast cancer biological subtyping on tumor size assessment by ultrasound and mammography-a retrospective multicenter cohort study of 6543 primary breast cancer patients. *BMC Cancer*. 2016; 16:459.

Sung JS, Li J, Da Costa G et al. Preoperative Breast MRI for Early-Stage Breast Cancer: Effect on Surgical and Long-Term Outcomes. *American Journal of Roentgenology*. 2014; 202:1376-1382.

Tabar L, FagerbergCJ, GadA, BaldetorpL, HolmbergLH, Grøntoft O, et al. Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography. Randomised trial from

the Breast Cancer Screening Working Group of the Swedish National Board of Health and Welfare. *Lancet*. 1985; 1:829-32.

Teifke A, Hlawatsch A, Beier T, et al. Undetected malignancies of the breast: dynamic contrast-enhanced MR imaging at 1.0 T. *Radiology*. 2002; 224:881-888.

Trop I, Le Blanc SM, David J. Correlation between MR imaging-prognosis factors and molecular classification of breast cancers. *Radiographics*. 2014; 34:1178-1195.

Turnbull L, Brown S, Harvey I, Olivier C, Drew P, Napp V, Hanby A, Brown J. Comparative effectiveness of MRI in breast cancer (COMICE) trial: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010; 375:563-571.

Urban JA, Baker HW. Radical mastectomy in continuity with en bloc resection of the internal mammary lymph node chain: a new Procedure for primary operable cancer of the breast. *Cancer* 1952; 5(5):992-1008.

Van Dongen J, Voogd AC, Fentiman IS, et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *Journal of the National Cancer Institute*. 2000; 92:1143-1150.

Van Goethem M, Schelfout K, Dijkmans L et al. MR mammography in the pre-operative staging of breast cancer in patients with dense breast tissue: comparison with mammography and ultrasound. *European Radiology*. 2004; 14:809-816.

Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillar dissection and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *The New England Journal of Medicine*. 1981; 305(1):6-11.

Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrida S, Bedoni M et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet*. 1997; 349:1864-1867.

Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2002; 347:1227-1232.

Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *New England Journal Medicina*. 2003; 349(6):546-553.

Viale G. The Current State Of Breast Cancer Classification. *Annals of Oncology*. 2012; 23(Supl 10):207-10.

Vollenweider-Zerargui L, Barrelet L, Wong Y, Lemarchand-Béraud T, Gómez F. The predictive value of estrogen and progesterone receptors' concentrations on the clinical behavior of breast cancer in women °clinical correlation on 547 patients. *Cancer*. 1986; 56(6):1171-1180.

Voogd AC, Nielsen M, Peterse JL et al. Differences in Risk Factors for Local and Distant Recurrence After Breast-Conserving Therapy or Mastectomy for Stage I and II Breast Cancer: Pooled Results of Two Large European Randomized Trials. *Journal of Clinical Oncology*. 2001; 6:1688-97.

Warner E, Plewes DB, Hill KA et al. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *Journal of the American Medical Association*. 2004; 292:1317-25.

Wasif N, Garreau J, Terando A et al. MRI versus Ultrasonography and Mammography for Preoperative Assessment of Breast Cancer. *The American Surgeon*. 2009; 75(10):970-975.

Whelan TJ, Olivotto IA, Ackerman I et al. "NCICCTG MA20: An Intergroup Trial of Regional Nodal Irradiation in Early Breast Cancer," *Journal of Clinical Oncology*. 2011; 29(15).

Wiratkapun C, Duke D, Nordmann AS et al. Indeterminate or suspicious breast lesions detected initially with MR imaging: value of MRI-directed breast ultrasound. *Academic Radiology*. 2008; 15:618-625.

Wolfman N, Moran R, Moran P, Karstaedt MB. Simultaneous MR imaging of both breast using a dedicated Receiver coil. *Radiology*. 1985; 155:241-243.

Youk JH, Son EJ, Chung J, Kim JA, Kim EK. Triple-negative invasive breast cancer on dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted MR imaging: comparison with other breast cancer subtypes. *European Radiology*. 2012; 22(8):1724-34.