

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**Impacto diagnóstico del realce parenquimatoso de fondo de la  
5ª edición del sistema Bi-Rads®**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR**

**PRESENTADA POR**

**Begoña Cajal Campo**

**Directores**

**José Luis Carreras Delgado**

**Ana Isabel Hijas Gómez**

**Mercedes Torres Tabanera**

**Madrid**



UNIVERSIDAD  
**COMPLUTENSE**  
MADRID

**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS  
PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR**

D./Dña. Begoña Cajal Campo,  
estudiante en el Programa de Doctorado Investigación en Ciencias Médico-Quirúrgicas,  
de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de  
Madrid, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y  
titulada:

Impacto diagnóstico del realce parenquimatoso de fondo de la 5ª edición del sistema BI-RADS®

y dirigida por: Dr. José Luis Carreras Delgado, Dra. Ana Isabel Hijas Gómez y Dra. Mercedes Torres  
Tabanera

**DECLARO QUE:**

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita.

Del mismo modo, asumo frente a la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Madrid, a 22 de mayo de 2019

Fdo.: \_\_\_\_\_

Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en  
la primera página de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor.

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Departamento de Radiología, Rehabilitación y Fisioterapia**



**IMPACTO DIAGNÓSTICO DEL REALCE  
PARENQUIMATOSO DE FONDO DE LA  
5ª EDICIÓN DEL SISTEMA BI-RADS®**

**TESIS DOCTORAL**

**Begoña Cajal Campo**

Directores:

Prof. Dr. José Luis Carreras Delgado, Dra. Ana Isabel Hijas Gómez,  
Dra. Mercedes Torres Tabanera.

**Madrid, 2019**



***A mis padres***



***El diagnóstico no es el fin, sino el comienzo de la práctica.***

*Martin H. Fischer.*

## AGRADECIMIENTOS

Deseo agradecer en primer lugar y de forma muy especial a la Dra. Ana Isabel Hijas Gómez, médico especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública y miembro de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III, su implicación, excelente método de trabajo y enorme paciencia. Sin su continuo aliento, este proyecto no se habría finalizado.

Quiero hacer extensible mi agradecimiento al Prof. Dr. José Luis Carreras Delgado, Catedrático de Medicina Nuclear de la Universidad Complutense de Madrid y Jefe de Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínico San Carlos por su confianza, inefable colaboración y disponibilidad inmediata.

Mi más profunda gratitud a la Dra. Mercedes Torres Tabanera, radióloga especialista en imagen mamaria e impulsora de esta investigación, por su exhaustividad y esmero en la génesis y confección de este trabajo.

Agradezco sinceramente al Dr. Miguel Ángel Trapero García, Jefe de Área de Diagnóstico por Imagen del Hospital Universitario Fundación Alcorcón, que pusiera a mi alcance todas las facilidades necesarias para llevarlo a cabo.

Gracias a todos los miembros del Área de Diagnóstico por Imagen del Hospital Universitario Fundación Alcorcón por su profesionalidad y compañerismo. Y muy especialmente a mis compañeros radiólogos de la sección de mama, por transmitirme su infatigable empeño en mejorar cada día nuestra labor asistencial y por facilitarme enormemente la obtención de los datos necesarios con la meticulosidad de sus informes.

Toda mi gratitud a D<sup>a</sup>. M.<sup>a</sup> Hortensia Martín Juárez, secretaria del Área de Diagnóstico por Imagen, por su amable colaboración en todo momento. Y mi más sincero agradecimiento a D<sup>a</sup>. Eulalia Grifol Clar, responsable de la biblioteca médica del Hospital Universitario Fundación de Alcorcón, por asesorarme con entusiasmo y precisión en la búsqueda bibliográfica y el empleo de recursos bibliográficos.

Finalmente, quiero agradecer a mis padres su apoyo incondicional desde el inicio de esta tesis doctoral. De ellos he aprendido, entre otras muchas cosas, que el trabajo, la constancia y la disciplina son los mejores aliados para llevar un proyecto a buen puerto. Siempre os estaré agradecida.



## **RESUMEN**

El realce parenquimatoso de fondo (RPF) se refiere a la captación fisiológica normal del parénquima fibroglandular en resonancia magnética (RM). Se sabe que es una característica dinámica, pero aún se conoce poco sobre cómo se produce y qué factores pueden modificarlo. Recientemente se ha investigado su posible papel como biomarcador en distintos contextos clínicos.

El principal objetivo de este estudio es determinar el efecto del RPF en la precisión de la RM de estadificación para detectar cáncer de mama adicional. Si bien, se han considerado otros objetivos secundarios, con el fin de ampliar el conocimiento existente sobre el RPF, tales como analizar su posible relación con la edad, situación hormonal y cantidad de tejido fibroglandular (TFG) de las pacientes, así como con las características del tumor diagnosticado.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Se ha realizado un estudio de validez diagnóstica de la RM de estadificación prequirúrgica evaluando una cohorte retrospectiva de 414 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama en el Hospital Fundación Alcorcón entre julio 2009 y diciembre 2013.

Todas las RM fueron revisadas, de forma independiente, por dos radiólogos especialistas en imagen mamaria. A cada exploración, de forma prospectiva, se le asignó una de las cuatro categorías de RPF que establece el sistema BI-RADS® en la sección de léxico de RM: mínimo, leve, moderado y marcado. La cantidad de TFG se evaluó visualmente empleando para ello una combinación de secuencias T1 sin y con supresión espectral de la grasa y se clasificó como: casi completamente graso, disperso, heterogéneo y extremadamente denso. Se realizó una dicotomización de las cuatro categorías de RPF y TFG para obtener estimaciones más exactas. Los resultados de confirmación se determinaron mediante el análisis anatomopatológico y la revisión de las historias clínicas, con un seguimiento mínimo de 24 meses. La posible relación entre el RPF y la edad de la paciente, su situación hormonal, la cantidad de TFG y las características del tumor se evaluó mediante la prueba de Chi cuadrado y la prueba exacta de Fisher. Se empleó la Odds ratio (OR) de cada variable y su intervalo de confianza (IC) al 95% como medida de asociación. Se analizó la influencia del RPF mínimo-leve y el RPF moderado-marcado en la validez diagnóstica de la RM para detectar lesiones adicionales. Todos los análisis se realizaron utilizando el software STATAv.15®, y el valor de  $p < 0,05$  se consideró estadísticamente significativo.

## RESULTADOS

La muestra final incluyó 387 mujeres, de las cuales el 84,24% presentaba un RPF mínimo o leve y un 15,76% un RPF moderado o marcado. La concordancia diagnóstica para establecer el grado de RPF fue moderada ( $k=0,53$ ).

La sensibilidad de la RM para detectar cáncer adicional fue 96,08% (IC 95%: 90,35-98,47), la especificidad 61,70% (IC 95%: 55,91-67,18), el valor predictivo positivo 47,57% (IC 95%: 40,86-54,37) y el valor predictivo negativo 97,75% (IC 95%: 94,37-99,12).

El porcentaje de falsos negativos fue 3,92% (IC 95%: 1,53-9,65), siendo sus causas: el RPF moderado-marcado, la infraestimación histológica de la biopsia percutánea y la no detección de carcinoma intraductal.

Los falsos positivos representaron el 38,30% (IC 95%: 32,82-44,09) de las lesiones sospechosas en RM, de las cuales un 14,5% fueron lesiones de alto riesgo B3b.

El porcentaje de RM que se interpretaron como patológicas fue mayor en los casos con RPF moderado-marcado, en comparación con las pacientes con RPF mínimo- leve (72,1% vs 49,7%;  $p=0,001$ ). Y la ecografía dirigida postRM fue útil para detectar la mayoría (60%) de las lesiones adicionales sospechosas descritas en RM.

El porcentaje de biopsias positivas no fue significativamente distinto según el tipo de RPF, siendo del 21,3% en los casos de RPF moderado-marcado y del 29,9% en los de RPF mínimo-leve ( $p=0,365$ ).

Se objetivaron diferencias en la prevalencia de lesiones malignas según el tipo de RPF en el límite de la significación, con una porcentaje de cáncer adicional del 36,1% en pacientes con RPF moderado-marcado y del 24,8% en aquellas con RPF mínimo-leve ( $p=0,067$ ).

La sensibilidad no se modificó de forma significativa según el tipo de RPF ( $p=0,865$ ). La especificidad de la RM sí disminuyó de forma significativa ( $p=0,004$ ) en las pacientes con RPF moderado o marcado, pues fue del 65% en pacientes con RPF mínimo-leve y del 41% en mujeres con RPF moderado-marcado.

La precisión diagnóstica de la RM de estadificación disminuyó en los casos con RPF moderado-marcado (60,7%) respecto aquellas mujeres con RPF mínimo-leve (72,8%), ( $p=0,057$ ).

El RPF fue significativamente más frecuente en las mujeres menores de 50 años ( $p<0,001$ ), en las premenopáusicas ( $p<0,001$ ) y en aquellas con TFG denso

heterogéneo o extremadamente denso ( $p < 0,001$ ). En base al tipo de RPF, no se hallaron diferencias significativas en cuanto al tipo histológico o subtipo molecular tumoral, ni en cuanto a la afectación multifocal o multicéntrica del cáncer.

## **CONCLUSIÓN**

El tipo de RPF puede condicionar la precisión diagnóstica de la RM de estadificación, observándose una disminución de la misma en las RM con RPF moderado-marcado. Además, el RPF moderado-marcado se relaciona con una disminución significativa de la especificidad de la prueba, en comparación con las pacientes con RPF mínimo-leve.

La RM es una herramienta diagnóstica útil en la valoración prequirúrgica de las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama, independientemente de cuál sea su RPF, aunque éste debe tenerse en cuenta, pues puede influir en la interpretación de las imágenes y en el manejo de las pacientes.



## **ABSTRACT**

Background parenchymal enhancement (BPE) on breast magnetic resonance imaging (MRI) refers to normal enhancement of the patient's fibroglandular tissue after contrast injection. It is known to be a dynamic characteristic, but little is known about how occurs and what factors modify it. Furthermore, recent publications have reported that BPE may play an important role as a biomarker in different clinical settings.

The main objective of this study was to determine the impact of BPE on accuracy of preoperative MRI in breast cancer patients. Moreover, in order to broaden the knowledge about the BPE, secondary aims of this work include the assessment of its potential relationship with age, menopausal status and amount of fibroglandular tissue (FGT), as well as other breast cancer characteristics.

## **MATERIALS AND METHODS**

A diagnostic validity study of MRI in preoperative staging was carried out evaluating a retrospective cohort of 414 patients with a recent diagnosis of breast cancer from July 2009 to December 2013.

All MRIs were reviewed, independently, by two radiologists specialized in breast imaging. For each MRI examination, BPE was prospectively assigned one of four categories in accordance with the BI-RADS® MRI lexicon classification system: minimal, mild, moderate, or marked. The amount of FGT was visually assessed by using a combination of T1-weighted non-fat-suppressed and fat-suppressed imaging and categorized as: almost entirely fat, scattered fibroglandular tissue, heterogeneous and extremely dense fibroglandular tissue. A dichotomization of the four categories of BPE and FGT was performed to obtain more accurate estimates.

Reference standard outcomes were determined by histology and review of medical records with a minimum follow-up of 24 months.

BPE associations with patient age, amount of FGT, hormonal status and type of tumor were analyzed with Chi-square and Fisher's exact test. Odds ratio (OR) and its 95% confidence interval (CI) were used as measure of association. The impact of minimal-mild BPE and moderate-marked BPE on contrast-enhanced magnetic resonance (DCE-MR) imaging validity for additional tumor detection was analyzed. All analyses were performed by using STATAv.15® software. P-value<0.05 was considered statistically significant.

## RESULTS

Final sample included 387 women, of whom 84.24% had a minimal or mild BPE and 15.76% a moderate or marked BPE. Interreader agreement regarding BPE was moderate ( $k=0.53$ ).

The sensitivity of DCE-MR for tumor detection was 96.08% (95% CI: 90.35-98.47), the specificity was 61.70% (95% CI: 55.91-67.18), positive predictive value was 47.57% (95% CI: 40.86-54.37) and negative predictive value was 97.75% (95% CI: 94.37-99.12).

The percentage of false negatives was 3.92%; moderate-marked RPF, underestimation of histological percutaneous biopsy and non-detection of intraductal carcinoma were the reasons for these FN results.

False positives represented 38.30% of suspicious lesions in MRI, and 14.5% were B3b lesions.

Moderate-marked BPE was associated with a higher abnormal interpretation rate compared with minimal- mild BPE (72.1% vs 49.7%;  $p=0.001$ ) leading to additional biopsies. Second-look ultrasound visualized 60% of additional suspicious lesions detected in MRI.

Positive biopsy rates were not affected by BPE, with a proportion of cancer at biopsy of 21.3% in the moderate- marked BPE category compared with 29.9% in the minimal- mild BPE category ( $p=0.365$ ).

There was also no statistical significant difference in cancer yield according to BPE ( $p=0.067$ ); however, there was a 36.1% yield among women in the moderate-marked category, compared with 24.8% in the minimal-mild group.

There was no significant difference in sensitivity depending on the degree of BPE ( $p=0.865$ ). Specificity of DCE-MRI was significantly lower ( $p=0.004$ ) in women with moderate and marked BPE (41%) compared with women with minimal and mild BPE (65%).

The diagnostic accuracy of the MRI of staging decreased in cases with moderate-marked BPE (60.7%) compared to those with minimal-mild BPE (72.8%), being the differences at the margin of significance ( $p = 0.057$ ).

Moderate or marked BPE was significantly more frequent among patients younger than 50 years ( $p<0.001$ ), premenopausal hormonal status ( $p<0.001$ ), and patients with heterogeneous or extreme FGT ( $p<0.001$ ). Cancer histological type,

molecular subtypes of breast cancer and multifocal or multicentric tumor involvement were not significantly different according to BPE category.

## **CONCLUSION**

BPE may constrain the diagnostic accuracy of DCE-MR in breast cancer staging, by decreasing its accuracy with moderate-marked BPE. In addition, moderate-marked BPE leads to a significant decrease in the specificity of the test compared with patients with minimal-mild BPE.

MRI is a useful diagnostic tool in the pre-surgical assessment of breast cancer patients, regardless of their BPE; however, BPE should be bear in mind as it may bias the interpretation of images and patient management.



## INDICE

RESUMEN.....	9
ABSTRACT .....	13
ÍNDICE DE FIGURAS.....	21
ÍNDICE DE TABLAS .....	23
ÍNDICE DE ABREVIATURAS .....	25
I. INTRODUCCIÓN .....	29
1. CÁNCER DE MAMA.....	29
1.1. Epidemiología.....	29
1.2. Factores de riesgo y protectores .....	30
2. DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE MAMA.....	33
2.1. Valoración clínica.....	33
2.2. Diagnóstico por imagen.....	33
2.2.1. Generalidades del sistema BI-RADS® .....	34
2.2.1.1. <i>Novedades de la 5ª edición en el léxico de RM</i> .....	35
2.2.1.2. <i>Descriptores de la composición de la mama en RM</i> .....	36
2.2.1.2.1. Cantidad de tejido fibroglandular (TFG) .....	36
2.2.1.2.2. Realce parenquimatoso de fondo (RPF) .....	37
2.2.1.3. <i>Categorías de sospecha</i> .....	39
2.2.1.4. <i>Informe estandarizado</i> .....	41
2.2.2. Criterios diagnósticos BI-RADS® en RM.....	42
2.2.2.1. <i>Análisis morfológico</i> . .....	43
2.2.2.2. <i>Análisis cinético</i> .....	45
2.2.3. Diagnóstico diferencial de lesiones en RM .....	46
2.2.4. Biopsia percutánea guiada por técnicas de imagen.....	47
2.2.4.1. <i>Punción aspiración con aguja fina (PAAF)</i> .....	47
2.2.4.2. <i>Biopsia con aguja gruesa (BAG)</i> .....	48
2.2.4.3. <i>Biopsia asistida por vacío (BAV)</i> .....	49
2.3. Diagnóstico anatomopatológico .....	50
2.3.1. Tipos histológicos, factores y marcadores pronósticos .....	51
2.3.2. Lesiones histológicas de alto riesgo .....	52
3. ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE MAMA.....	55
3.1. Estadificación tumoral locorregional mediante RM.....	56
3.2. Estadificación ganglionar axilar .....	58
3.2.1. Evaluación preoperatoria de la axila.....	59
3.2.2. Desarrollo y validación de la técnica BSGC .....	59
3.2.3. Análisis histológico de las metástasis ganglionares axilares .....	59
3.3. Detección de afectación metastásica. Estudio de extensión .....	60

3.4.	Estadificación TNM. Cambios entre la 7ª y 8ª edición. ....	62
3.4.1.	Cambios en la T (Tamaño) .....	62
3.4.2.	Cambios en la N (Ganglios linfáticos regionales) .....	62
3.4.3.	Cambios en la M (Metástasis).....	63
3.4.4.	Incorporación de factores pronósticos biológicos .....	63
3.4.4.1.	<i>Estadificación clínica y estadificación patológica</i> .....	64
3.4.4.2.	<i>Estadificación postneoadyuvante.</i> .....	65
4.	TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA .....	66
4.1.	Tratamiento del carcinoma ductal in situ (CDIS).....	66
4.2.	Tratamiento del cáncer infiltrante no metastásico.....	68
4.2.1.	Cáncer de mama en estadio inicial .....	68
4.2.2.	Cáncer de mama localmente avanzado .....	70
5.	SEGUIMIENTO DE LAS PACIENTES .....	72
II.	JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS, OBJETIVOS.....	76
1.	JUSTIFICACIÓN.....	76
2.	HIPOTESIS. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	77
3.	OBJETIVOS.....	77
3.1.	Objetivo principal .....	77
3.2.	Objetivos secundarios .....	77
III.	MATERIAL Y MÉTODOS .....	79
1.	DISEÑO DEL ESTUDIO.....	79
2.	PERIODO DE ESTUDIO .....	79
3.	POBLACIÓN DEL ESTUDIO .....	79
4.	TAMAÑO MUESTRAL.....	80
5.	SELECCIÓN DE PACIENTES .....	81
5.1.	Criterios de inclusión .....	81
5.2.	Criterios de exclusión .....	81
6.	CONDUCTA DIAGNÓSTICA Y OBTENCIÓN DE IMÁGENES.....	81
6.1.	Motivo de consulta .....	81
6.2.	Protocolo diagnóstico y de estadificación .....	82
6.3.	Mamografía .....	85
6.4.	Ecografía de mama.....	85
6.5.	Métodos de biopsia guiados con técnicas de imagen.....	86
6.5.1.	Biopsia con aguja gruesa (BAG).....	86
6.5.2.	Biopsia asistida con vacío (BAV).....	87
6.6.	RM de estadificación locorregional.....	88
6.6.1.	Protocolo RM.....	88
6.6.2.	Análisis de la imagen.....	89
6.7.	Biopsia de lesiones adicionales detectadas en la RM .....	90

7.	PROTOCOLO QUIRÚRGICO .....	92
8.	ANÁLISIS HISTOPATOLÓGICO .....	93
8.1.	Análisis histopatológico de la biopsia percutánea .....	93
8.2.	Análisis histopatológico de la pieza quirúrgica .....	94
9.	VARIABLES Y RECOGIDA DE DATOS .....	94
10.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	101
10.1.	Descripción de la muestra .....	101
10.2.	Análisis univariante .....	101
10.3.	Validez diagnóstica .....	102
10.3.1.	Validez diagnóstica en la detección de cáncer adicional .....	102
10.3.2.	Validez diagnóstica en la detección de lesiones premalignas .....	103
10.4.	Concordancia diagnóstica .....	103
IV.	RESULTADOS .....	105
1.	MUESTRA DE ESTUDIO .....	105
2.	DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA .....	105
2.1.	Descripción de las variables clínico-radiológicas .....	105
2.2.	Descripción de las variables relacionadas con la ‘lesión inicial’ .....	107
2.2.1.	Lateralidad .....	107
2.2.2.	Número .....	107
2.2.3.	Localización .....	108
2.2.4.	Tipo histológico .....	108
2.2.5.	Subtipo molecular .....	109
2.3.	Descripción de las variables principales .....	111
2.3.1.	Lesión/es BI-RADS® 4 adicional/es en RM .....	111
2.3.1.1.	Número .....	111
2.3.1.2.	Lateralidad y relación con la lesión inicial .....	111
2.3.1.3.	Localización .....	112
2.3.1.4.	Morfología en RM y tamaño .....	113
2.3.1.5.	Ecografía postRM y biopsia de la lesión adicional. ....	113
2.3.1.6.	Cáncer adicional en las piezas quirúrgicas .....	116
2.3.1.7.	Cáncer adicional detectado en el seguimiento .....	116
2.3.2.	Realce parenquimatoso de fondo (RPF) .....	119
2.3.2.1.	Descripción del RPF .....	119
2.3.2.2.	Estudio de concordancia diagnóstica .....	120
2.3.2.3.	Análisis de la muestra en función del RPF .....	120
2.3.2.3.1.	Características clínico-radiológicas según el RPF .....	120
2.3.2.3.2.	Características de la lesión inicial según el RPF .....	122
2.3.2.3.3.	Lesiones adicionales según el RPF .....	124
2.3.2.3.4.	Biopsia de lesiones adicionales según el RPF .....	125

2.3.2.3.5. Detección de cáncer adicional según el RPF .....	127
2.4. Descripción de las variables secundarias relacionadas con el tratamiento .....	127
2.5. Descripción de las variables secundarias relacionadas con el seguimiento.....	128
3. ESTUDIO DE VALIDEZ DIAGNÓSTICA DE LA RM .....	129
3.1. Sensibilidad, especificidad, valores predictivos, razones de verosimilitud y valor global/precisión diagnóstica de la RM de estadificación.....	130
3.2. Sensibilidad, especificidad valores predictivos, razones de verosimilitud y valor global/precisión diagnóstica de la RM de estadificación según el tipo de RPF.....	135
3.3. Sensibilidad, especificidad, valores predictivos, razones de verosimilitud y valor global/precisión diagnóstica de la RM en la detección de lesiones premalignas B3b.....	136
3.3.1. Papel de la RM mamaria en el diagnóstico de lesiones B3b.....	136
3.3.2. Distinción entre lesiones B3b y lesiones malignas con RM.....	138
V. DISCUSIÓN .....	141
1. Características demográficas, clínicas y radiológicas de las pacientes evaluadas .....	144
2. Relación entre el RPF y la cantidad de tejido fibroglandular .....	145
3. Relación entre el RPF y la menopausia .....	145
4. Relación entre el RPF y los subtipos moleculares de cáncer de mama..	146
5. Validez diagnóstica de la RM de estadificación en la detección de cáncer de mama adicional.....	147
6. Validez diagnóstica de la RM en la detección de lesiones premalignas .	149
7. Detección de lesiones malignas adicionales mediante RM .....	151
8. Papel del RPF como factor modificador de los índices de validez diagnóstica de la RM de estadificación.....	152
9. Concordancia diagnóstica en la clasificación de RPF .....	153
10. Sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y valor global de la RM de estadificación según el tipo de RPF .....	154
11. Potenciales aplicaciones clínicas del RPF como biomarcador .....	154
12. Limitaciones del estudio.....	156
VI. CONCLUSIONES.....	158
VII. BIBLIOGRAFÍA.....	161

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estimación de la tasa de mortalidad por cáncer de mama estandarizada por edad y 100.000 habitantes (GLOBOCAN 2012).

Figura 2. Descriptores BI-RADS® de la cantidad de TFG, valorado en una secuencia T1 sin supresión grasa.

Figura 3. Descriptores BI-RADS® del RPF: mínimo, leve, moderado y marcado.

Figura 4. Informe estandarizado recomendado por el sistema B-IRADS®.

Figura 5. Tipos de curvas tiempo/intensidad en el estudio dinámico de la RM de mama.

Figura 6. Algoritmo diagnóstico en nódulos y focos en RM. Modificado de Camps 2011.

Figura 7. Algoritmo diagnóstico en realces no nodulares. CCSSEE = cuadrantes superoexternos. Modificado de Camps 2011.

Figura 8. Definición de subtipos intrínsecos de cáncer de mama, Saint Gallen 2013.

Figura 9. Recomendaciones de tratamiento sistémico, Saint Gallen 2013.

Figura 10. Mapa del área única de la Comunidad de Madrid.

Figura 11. Centros de salud que integran la dirección asistencial oeste de la Comunidad de Madrid.

Figura 12. Algoritmo de estadificación locorregional del cáncer de mama del servicio de Diagnóstico por Imagen del Hospital Universitario Fundación de Alcorcón.

Figura 13. Sistema de biopsia mamaria ENCOR ENSPIRE™, BARD®.

Figura 14. Carcinoma intraductal extenso en MI.

Figura 15. Carcinoma ductal infiltrante (CDI) multicéntrico en MI.

Figura 16. Flujograma de selección de pacientes.

Figura 17. Porcentaje de mujeres menopáusicas y no menopáusicas en la muestra.

Figura 18. Cantidad de tejido fibroglandular (TFG) en RM (n=387).

Figura 19. Lateralidad de las lesiones iniciales.

Figura 20. Número de lesiones iniciales diagnosticadas.

Figura 21. Distribución de los subtipos moleculares tumorales.

Figura 22. Porcentaje de subtipos moleculares según la situación hormonal de las pacientes.

Figura 23. Pacientes con lesiones adicionales BI-RADS® 4 en la RM de estadificación.

Figura 24. Localización de las lesiones adicionales BI-RADS® 4.

Figura 25. Morfología de las lesiones adicionales BI-RADS® 4 detectadas en la RM de estadificación locorregional.

Figura 26. Métodos de biopsia empleados para biopsiar las lesiones adicionales sospechosas BI-RADS® 4 detectadas en RM.

Figura 27. Carcinoma adicional a la lesión inicial confirmado histológicamente en las piezas quirúrgicas.

Figura 28. Estudio inicial y RM de estadificación de una paciente con CDIS periareolar izquierdo.

Figura 29. Estudio inicial con mamografía y ecografía en el que se evidencia un nódulo con histología de fibroadenoma complejo, visible en RM como un realce tipo masa.

Figura 30. Tipos de realce parenquimatoso de fondo (RPF).

Figura 31. Distribución del realce parenquimatoso de fondo (RPF).

Figura 32. Características del RPF en función de la situación hormonal de las pacientes.

Figura 33. Relación entre el RPF y la cantidad de TFG.

Figura 34. Distribución de los distintos subtipos moleculares tumorales según la situación hormonal de las pacientes.

Figura 35. Detección de lesiones adicionales BI-RADS® 4 según el tipo de RPF.

Figura 36. Flujograma de piezas quirúrgicas analizadas.

Figura 37. Flujograma de pacientes por categoría de RPF, categorías BI-RADS® en la RM de estadificación y resultados de malignidad.

Figura 38. Caso 1 de FN. Infraestimación del tamaño en RM de un CDIS grupo 3 de Van Nuys.

Figura 39. Caso 2 de FN. Ausencia de realce patológico en RM en un caso de CDIS grado 2 de Van Nuys.

Figura 40. Caso 3 de FN. Focos de CLI enmascarados por RPF moderado.

Figura 41. Caso 4 de FN. CDIS de 2,5 cm perilesional enmascarado por RPF moderado.

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Léxico en RM, 5ª edición BI-RADS®.

Tabla 2. Composición de la mama. Realce parenquimatoso de fondo (RPF).

Tabla 3. Categorías de sospecha del sistema BI-RADS®, probabilidad de carcinoma y recomendaciones de actuación asociadas.

Tabla 4. Criterios diagnósticos BI-RADS® con sus correspondientes descriptores.

Tabla 5. Personalización del seguimiento clínico.

Tabla 6. Pruebas a realizar y su frecuencia, en el seguimiento del cáncer de mama.

Tabla 7. Variables principales.

Tabla 8. Características de la/s lesión/es BI-RADS® 4 adicional/es en RM.

Tabla 9. Variables secundarias clínico-radiológicas.

Tabla 10. Variables secundarias relacionadas con la 'lesión inicial'.

Tabla 11. Variables secundarias relacionadas con el tratamiento.

Tabla 12. Variables secundarias relacionadas con la pieza quirúrgica.

Tabla 13. Variables secundarias relacionadas con el seguimiento.

Tabla 14. Interpretación de las razones de verosimilitud (LR) en la utilidad de una prueba diagnóstica.

Tabla 15. Localización de las lesiones iniciales.

Tabla 16. Tipos histológicos de las lesiones iniciales.

Tabla 17. Subtipos moleculares tumorales de las lesiones iniciales.

Tabla 18. Características de la lesión adicional sospechosa detectada en RM.

Tabla 19. Resultados de las biopsias de las lesiones adicionales sospechosas.

Tabla 20. Distribución de las características de la lesión inicial en función del RPF.

Tabla 21. Porcentaje de biopsias según el tipo de RPF.

Tabla 22. Análisis de las biopsias por pacientes y tipo de RPF.

Tabla 23. Detección de cáncer adicional según del RPF.

Tabla 24. Rendimiento diagnóstico de la RM de estadificación.

Tabla 25. Resultados de la RM en función del RPF.

Tabla 26. Capacidad diagnóstica de la RM en el diagnóstico de lesiones B3b.

Tabla 27. Distinción entre lesiones B3b y lesiones malignas mediante RM.

Tabla 28. Resumen de los estudios existentes sobre el impacto diagnóstico del RPF en la RM de estadificación.

Tabla 29. Variabilidad en los porcentajes de RPF en los distintos estudios.



## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ACR: *American College of Radiology*

AEP: Atipia de Epitelio Plano

AJCC: *American Joint Committee on Cancer*

BAG: Biopsia con Aguja Gruesa

BAV: Biopsia Asistida por Vacío

BI-RADS®: *Breast Imaging Reporting and Data System*

BRCA: Mutación en el gen BRCA1 o BRCA2

BSGC: Biopsia Selectiva del Ganglio Centinela

Bx: Biopsia

Ca: Carcinoma

CIE: Cuadrante inferoexterno

CII: Cuadrante inferointerno

CISH: Hibridación Cromogénica In Situ

CLIS: Carcinoma Lobulillar In Situ

Cx.: Cirugía

Ca dx: Carcinoma diagnosticado

CAT: Cambio de Actitud Terapéutica

CCSSEE: Cuadrantes superoexternos

CDI: Carcinoma Ductal Infiltrante

CDIS: Carcinoma Ductal In Situ

CLI: Carcinoma Lobulillar Infiltrante

CSE: Cuadrante superoexterno

CSI: Cuadrante superointerno

CxC: Cirugía Conservadora

DA: Dirección Asistencial

DE: Desviación Estándar

DEPRECAM: Programa de Diagnóstico Precoz de Cáncer de Mama de la Comunidad de Madrid

E: Especificidad

EGFR: Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico

FISH: Hibridación In Situ con Fluorescencia

FN: Falso Negativo

FP: Falso Positivo  
HDA: Hiperplasia Ductal Atípica  
HER 2: expresión de proteína HER 2  
HUFA: Hospital Universitario Fundación Alcorcón  
HLA: Hiperplasia Lobulillar Atípica  
I: Indeterminado  
IA: Inhibidores de Aromatasa  
IC: Intervalo de Confianza  
IMC: índice de Masa Corporal  
INE: Instituto Nacional de Estadística  
IQ: Intervención Quirúrgica  
Ki 67: Índice de proliferación Ki 67  
LA: Linfadenectomía Axilar  
LAR: Lesiones histológicas de Alto Riesgo  
LORTAD: Ley Orgánica de Regulación del Tratamiento Automatizado de los Datos  
LR: *Likelihood ratio* (razón de verosimilitud)  
Lum A: Luminal A  
Lum B: Luminal B  
m: meses  
M: Metástasis  
MD: Mama Derecha  
MG: Mamografía  
MI: Mama Izquierda  
N: Negativo  
NCCN: *National Comprehensive Cancer Network Guidelines*  
NHSBPS: *National Health Service Breast Cancer Screening Programme*  
NL: Neoplasia Lobulillar  
OMS: Organización Mundial de la Salud  
OR: Odds ratio  
P: Positivo  
PA: Papiloma Atípico  
PAAF: Punción Aspiración con Aguja Fina  
PACS: *Picture Archiving and Communication System*

PET-TC: Tomografía por Emisión de Positrones y Tomografía Computarizada  
RE: Receptores Estrogénicos  
RETRO: Retroareolar  
RIQ: Rango Intercuartílico  
RP: Receptores de Progesterona  
RM: Resonancia Magnética  
ROI: *Region Of Interest*  
RPF: Realce Parenquimatoso de Fondo  
RT: Radioterapia  
S: Sensibilidad  
SESPM: Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria  
T: Tamaño tumoral  
TAC: Tomografía Axial Computarizada  
TFG: Tejido Fibroglandular  
THS: Tratamiento Hormonal Sustitutivo  
TN: Triple Negativo  
TNM: Sistema de estadificación TNM para tumores malignos  
UCE: Unión de Cuadrantes Externos  
UCINF: Unión de Cuadrantes Inferiores  
UCINT: Unión de Cuadrantes Internos  
UCS: Unión de Cuadrantes Superiores  
UICC: *Union Against Cancer*  
US: Ecografía mamaria  
UTDL: Unidad Terminal Ductolobulillar  
VN: Verdadero Negativo  
VP: Verdadero Positivo  
VPP: Valor Predictivo Positivo  
VPN: Valor Predictivo Negativo

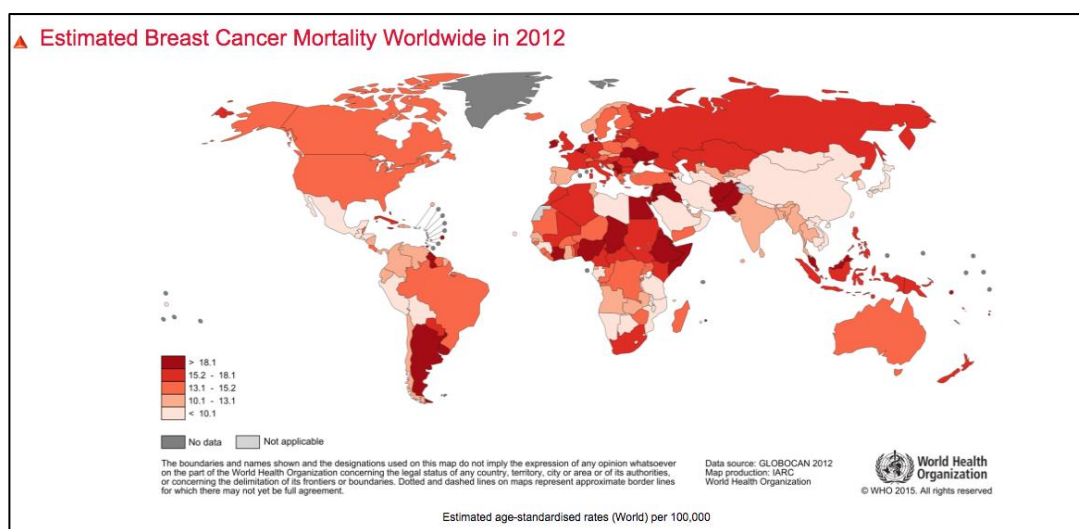


# I. INTRODUCCIÓN

## 1. CÁNCER DE MAMA

### 1.1. Epidemiología

El cáncer de mama es la quinta causa de muerte por cáncer en general (522.000 muertes anuales en 2012 según las series GLOBOCAN) y, en los países desarrollados, es la segunda causa de muerte por cáncer, tras el cáncer de pulmón<sup>1</sup>. Datos que revelan que, actualmente, el cáncer de mama es un problema de salud pública de primera magnitud en nuestro medio (Figura 1).



**Figura 1. Estimación de la tasa de mortalidad por cáncer de mama estandarizada por edad y 100.000 habitantes (GLOBOCAN 2012).**

En Europa se estima que casi el 30% de los cánceres diagnosticados en mujeres son cánceres de mama y de las muertes por cáncer, el 17% son debidas a este tumor<sup>2</sup>.

En España el cáncer de mama es el más frecuente y la primera causa de muerte por cáncer en la mujer, representando el 29% de los casos nuevos de cáncer en España, por lo que constituye un importante problema de salud pública, tanto por su elevada incidencia y mortalidad, como por sus repercusiones físicas, psicológicas y económicas en la población. En España se diagnosticaron 27.747 cánceres de mama en 2015 y en 2012 se contabilizaron 6.075 muertes por este cáncer. Se calcula que 1 de cada 8 mujeres españolas tendrá un cáncer de mama en algún momento de su vida<sup>3</sup>.

En el área sur de Madrid se diagnostican unas 500-600 pacientes nuevas al año<sup>4</sup>. La edad de máxima incidencia está por encima de los 50 años, pero aproximadamente un 10% se diagnostica en mujeres menores de 40 años. De hecho, se ha detectado un

incremento en el número de casos de cáncer de mama en paciente menores de 45 años, probablemente en relación con los cambios en el estilo de vida que se han producido en nuestro país<sup>5</sup>.

Las tasas de supervivencia del cáncer mamario varían mucho en todo el mundo, desde el 80% o más en Norteamérica, Suecia y Japón, hasta cifras inferiores al 40% en países poco desarrollados. Las bajas tasas de supervivencia en estos últimos pueden explicarse por la falta de programas de detección precoz, lo que hace que un alto porcentaje de mujeres acudan al médico con la enfermedad muy avanzada, pero también por la falta de servicios adecuados de diagnóstico y tratamiento. En nuestro entorno, la supervivencia media relativa del cáncer de mama a 5 años es del 81.8% (IC95%: 81.6-82%) de forma global, habiendo mejorado notablemente en los últimos 20 años gracias a los programas de cribado y a la mejora de los tratamientos<sup>6</sup>.

## 1.2. Factores de riesgo y protectores

La causa o causas que producen el cáncer de mama todavía no están bien aclaradas. Sin embargo, se han descrito una serie de factores de riesgo que, aun así, sólo explican menos del 50% de los casos<sup>7</sup>. Varios de estos factores no son modificables, aunque hay otros sobre los que sí se puede actuar, ya que están relacionados con los hábitos de vida y su modificación puede influir en el pronóstico de la enfermedad:

- **Sexo y raza.** El hecho de ser mujer es uno de los principales factores de riesgo para desarrollar cáncer de mama. La incidencia entre el sexo femenino es unas 100 veces mayor que entre el masculino, relacionado con la diferencia en los niveles de estrógenos y progesterona entre ambos sexos. Las mujeres de raza blanca tienen más probabilidad de desarrollar un cáncer de mama que las de raza negra, aunque estas tienen mayor probabilidad de morir por este cáncer<sup>8</sup>.
- **Edad.** El riesgo de padecer cáncer de mama aumenta con la edad, dándose la máxima incidencia entre los 50 y los 70 años (en los países desarrollados)<sup>8</sup>.
- **Factores de riesgo genéticos.** Hoy en día se considera que entre un 5% y un 10% de los casos de cáncer de mama son hereditarios, como resultado directo de mutaciones genéticas, y precisamente dicha carga genética puede ser el factor que más eleve el riesgo individual para padecerlo. Las mutaciones del gen de BRCA son relativamente comunes, ocurriendo aproximadamente en 1 de cada 400 mujeres de la población general<sup>9</sup>. En las portadoras de la mutación BRCA1 el riesgo de

desarrollar un cáncer de mama a lo largo de su vida es de aproximadamente un 85%, y en las portadoras de la BRCA 2 en torno al 45%<sup>10</sup>.

- **Antecedentes familiares de cáncer de mama.** Las mujeres con un familiar de primer grado con cáncer de mama tienen casi el doble de riesgo de padecerlo, y en aquellas con dos familiares de primer grado, el riesgo puede aumentar hasta 3 veces. No obstante, más del 85% de las mujeres que desarrollan cáncer de mama no tienen antecedentes familiares<sup>11</sup>.
- **Antecedentes personales de cáncer de mama.** Las mujeres que han padecido un cáncer de mama, carcinoma infiltrante o carcinoma ductal in situ, tienen un riesgo aumentado entre 2 y 5 veces para desarrollar un nuevo cáncer, ya sea en la misma mama o en la contralateral<sup>12,13</sup>.
- **Antecedentes de lesiones mamarias proliferativas benignas.** La presencia de hiperplasia epitelial atípica está relacionada con 4-5 veces más riesgo de desarrollar un cáncer. Si además se asocia con antecedentes de familiares de primer grado con historia de cáncer, este riesgo aumenta hasta 9 veces<sup>14</sup>.
- **Densidad mamaria.** Las mujeres con alta densidad mamaria tienen un riesgo de cáncer de mama entre 3-5 veces mayor que las mujeres con una densidad de predominio graso<sup>15</sup>.
- **Menarquia y menopausia.** Los factores reproductivos que aumentan la exposición a los estrógenos endógenos, como la aparición temprana de la primera regla y la menopausia tardía aumentan el riesgo de cáncer de mama, si bien, de forma leve<sup>16</sup>.
- **Tratamiento hormonal sustitutivo (THS).** El uso de terapia hormonal sustitutiva después de la menopausia, ya sea sólo con estrógenos o con estrógenos y progesterona, aumenta el riesgo de cáncer de mama<sup>17</sup>.
- **Historia reproductiva.** La nuliparidad y tener una edad superior a 30 años en el primer embarazo a término aumenta 2 veces el riesgo de padecer cáncer de mama. Cuando el primer embarazo se produce después de los 35 años este riesgo supera al de las nulíparas. Sin embargo, el embarazo a término es un factor protector frente al cáncer de mama disminuyendo el riesgo, especialmente cuando se produce antes de los 20 años y su efecto protector aumenta con el número de embarazos<sup>18</sup>. El efecto de la gestación sobre el riesgo varía con la asociación a mutaciones, en concreto con la mutación BRCA<sup>8</sup>.
- **Lactancia materna.** Por cada año de duración de la lactancia disminuye en un 4.7% el riesgo, y a ello se suma la disminución del 7% que confiere cada embarazo<sup>19</sup>.
- **Estilo de vida.** El sobrepeso y la obesidad aumentan el riesgo de cáncer de mama, especialmente en la postmenopausia, por un aumento de los estrógenos circulantes<sup>20</sup>. Una ingesta de alcohol de 35-40 g/día aumenta en casi 1,5 veces el

riesgo de desarrollar cáncer de mama, y éste se va incrementando de forma progresiva con el aumento de consumo de alcohol<sup>21</sup>. Existe una evidencia creciente respecto a que la actividad física disminuye el riesgo de cáncer de mama de forma independiente al índice de masa corporal (IMC)<sup>22</sup>, mientras que una alta ingesta de vegetales podría por sí sola reducir el riesgo de cáncer de mama<sup>23</sup>.

- **Irradiación mamaria.** La exposición a radiaciones ionizantes a dosis terapéuticas, sobre todo durante la pubertad, aumenta de forma significativa el riesgo de padecer cáncer de mama<sup>24,25</sup>. El ejemplo más importante de irradiación terapéutica que comporta un aumento de riesgo es la radioterapia en manto aplicada en el tratamiento de los Linfomas de Hodgkin. El aumento del riesgo es directamente proporcional a la dosis recibida, tiene un periodo de latencia de 5 años y se mantiene durante 25 años<sup>26</sup>.
- **Factores ambientales.** Algunos factores tóxicos ambientales y sobre todo compuestos que tienen propiedades similares a los estrógenos, como sustancias que se encuentran en algunos plásticos, ciertos productos de cuidado personal y pesticidas pueden incrementar el riesgo de cáncer de mama. Estos productos podrían ser los responsables del incremento de la incidencia de cáncer de mama en pacientes jóvenes en los países industrializados y tener una gran importancia en los próximos años conforme las cohortes de mujeres expuestas vayan incrementando su edad<sup>8,27,28</sup>.

## 2. DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE MAMA

El diagnóstico de cáncer de mama se fundamenta en tres pilares: la clínica, las pruebas de imagen y la anatomía patológica. Tanto las pruebas de imagen como las anatomopatológicas son pruebas complementarias, pero en la actualidad estas pruebas diagnósticas constituyen el centro del proceso diagnóstico.

### 2.1. Valoración clínica

La historia clínica debe preceder al estudio diagnóstico e incluir:

- **Anamnesis** detallada (con información específica sobre el motivo del estudio y los antecedentes personales/familiares de factores de riesgo).
- **Exploración física** minuciosa (inspección, valoración de la secreción y palpación de mamas/territorios ganglionares).

### 2.2. Diagnóstico por imagen

Existen dos modalidades para el estudio mamario mediante técnicas de imagen: el cribado mamográfico (mamografía en mujeres asintomáticas, en grupos de edad específicos) y el estudio diagnóstico (resolución de problemas clínicos en pacientes sintomáticas o con hallazgos sospechosos en cribado mamográfico).

En la actualidad, las técnicas de imagen no invasivas de uso clínico consolidado en el estudio mamario son la mamografía digital, la ecografía y la resonancia magnética (RM), estando la semiología mamaria basada en el sistema BI-RADS® (*Breast Imaging Reporting and Data System*) del Colegio Americano de Radiología (ACR, *American College of Radiology*)<sup>29</sup>. La mamografía digital, con una sensibilidad descrita entre el 63%- 98%<sup>30</sup>, es la técnica de elección en el diagnóstico de lesiones mamarias en la mayoría de los casos. Esta sensibilidad decrece significativamente en las pacientes con mamas densas, hasta alcanzar un 30-48%<sup>31,32</sup>. En este grupo de pacientes se ha demostrado que la ecografía complementaria, puede aumentar de forma significativa la detección de cánceres de pequeño tamaño ocultos por el parénquima<sup>32</sup>, y que la RM adquiere un papel especialmente relevante, debido a su mayor sensibilidad (88-99%)<sup>33</sup>, especialmente en el diagnóstico de carcinomas invasivos.

### **2.2.1. Generalidades del sistema BI-RADS®**

En 1993 el ACR publicó la primera edición del BI-RADS®, un sistema cuya principal finalidad fue estandarizar la descripción de las lesiones mamarias en técnicas de imagen y que en la actualidad es la herramienta más ampliamente utilizada en la interpretación radiológica de la mama. Se trata de una herramienta fundamental en la descripción de los hallazgos por imagen de la mama (léxico), la toma de decisiones (asignación de categorías de sospecha y actitud a seguir) y la elaboración del informe diagnóstico (estructurado y estandarizado), así como en la información relacionada con la monitorización de los resultados y sistematización de la recogida de información para la gestión de calidad de las unidades de exploración.

Entre 1993 y 2003 se publicaron cuatro ediciones. Las tres primeras se dedicaron de forma exclusiva a la mamografía, mientras que las dos últimas incluyeron la ecografía y la RM. La 5ª edición<sup>29</sup>, vigente en la actualidad, introdujo cambios en el léxico radiológico, en la estandarización del informe y en el manejo clínico de las pacientes con el objetivo de aportar más flexibilidad en situaciones donde las ediciones pasadas creaban confusión, y facilitar la comprensión del informe radiológico<sup>34</sup>.

Desde su primera edición, el sistema BI-RADS® fue aceptado por la comunidad médica como una herramienta indispensable en el diagnóstico mamario, y se fue generalizando su uso de forma progresiva, dando lugar a múltiples publicaciones que han ayudado a mejorar las ediciones sucesivas, así como a identificar limitaciones y puntos de controversia. En la actualidad es la herramienta más ampliamente utilizada en la interpretación radiológica de la mama, utilizada por millones de profesionales y con repercusión sobre un elevado número de mujeres en todo el mundo. Precisamente es la generalización progresiva de su uso, la que hace que las modificaciones que se introduzcan en nuevas ediciones tengan consecuencias relevantes en un elevado número de mujeres, tanto en el ámbito diagnóstico como en el de cribado<sup>34</sup>.

El léxico comprende un conjunto de términos recomendados para la descripción estandarizada de los hallazgos mamográficos, ecográficos y de RM en cuanto a composición tisular, tipos de lesiones y localización. El empleo de términos o descriptores estandarizados tiene como objetivo disminuir la variabilidad en la terminología. Facilita la reproducibilidad en la descripción, reduce la confusión en la descripción de lesiones mamarias, facilita la comunicación entre clínicos y radiólogos, y posibilita la monitorización de los resultados. A pesar de las múltiples ventajas de la estandarización, existen limitaciones en su aplicación en la práctica clínica debido a la importante variabilidad inter e intraobservador en la descripción de lesiones, tanto en mamografía y ecografía, así como en el uso de los nuevos descriptores de RM de la 5ª

edición<sup>35-38</sup>. De hecho, debido a la mayor complejidad del léxico en ecografía y RM, es probable que en próximas ediciones se introduzcan nuevas modificaciones que simplifiquen la descripción y faciliten su aplicación práctica<sup>34</sup>.

### 2.2.1.1. Novedades de la 5ª edición en el léxico de RM

La 5ª edición del BI-RADS® ha incluido cambios en el léxico (mamográfico, ecográfico y en RM) y en las categorías de sospecha, algunos con repercusión en la elaboración del informe radiológico y en la actitud diagnóstica sobre la paciente. En la sección de léxico de RM, aumenta la complejidad en la descripción del tejido fibroglandular, mientras que simplifica la descripción específica de las lesiones hipercaptantes<sup>39</sup> (Tabla 1).

Tabla 1. Léxico en RM, 5ª edición BI-RADS®.

Cantidad de tejido fibroglandular (TFC)	a. Casi completamente graso b. Tejido fibroglandular disperso c. Tejido fibroglandular heterogéneo d. Tejido fibroglandular extremo	Hallazgos asociados	Retracción de pezón Infiltración de pezón Retracción cutánea Engrosamiento cutáneo Infiltración de la piel Infiltración directa Cáncer inflamatorio
Realce parenquimatoso de fondo (RPF)	Nivel Mínimo Leve Moderado Marcado Simétrico o asimétrico Simétrico Asimétrico	Lesiones que contienen grasa	Adenopatías axilares Infiltración del músculo pectoral Infiltración de la pared torácica Distorsión arquitectural Ganglios linfáticos Normales Patológicos
Foco			Necrosis grasa Hamartoma Seroma postquirúrgico/hematoma con grasa
Nódulo	Morfología Ovalada Redondeada Irregular Borde Circunscrito No circunscrito: - Irregular - Espiculado Características del realce interno Homogéneo Heterogéneo Anular Septos internos hipointensos	Localización de la lesión Localización Profundidad Descripción de la curva cinética Intensidad de señal (IS) / tiempo (t)	Fase inicial Lenta Media Rápida Fase tardía Persistente Meseta Lavado
Realce no masa	Distribución Lineal Segmentaria Regional Múltiples regiones Difusa Patrones de realce interno Homogéneo Heterogéneo Agrupado Racimo de anillos	Prótesis	Material protésico y tipo de luz Suero salino Silicona - Intacta - Rota Prótesis de otro material Tipo de luz Retroglandular Retropectoral Localización de la prótesis Retroglandular Retropectoral Controno protésico anormal Abultamiento focal
Ganglio intramamario			
Lesión cutánea			
Hallazgos sin realce	Ductos con hiperintensidad de señal en secuencias potenciadas en T1 Quiste Colecciones postquirúrgicas (hematoma/seroma) Trabeculación y engrosamiento cutáneo post-tratamiento Masa sin realce Distorsión arquitectural Vacío de señal de cuerpos extraños, clips, etc.		Hallazgos en la silicona intracapsular Pliegues radiales Línea subcapsular Signos de la cerradura (lágrima, lazo) Signo del lingüini Silicona extracapsular Mamaria En ganglios linfáticos Gotitas de agua Líquido periprotésico

### 2.2.1.2. Descriptores de la composición de la mama en RM

En la composición de la mama se consideran dos aspectos diferenciados: la 'cantidad de tejido fibroglandular' (TFG) y el 'realce parenquimatoso de fondo' (RPF).

#### 2.2.1.2.1. Cantidad de tejido fibroglandular (TFG)

La RM es una técnica que permite obtener datos 3-D de la imagen y separar la grasa del parénquima fibroglandular con relativa facilidad, permitiendo así valorar la cantidad de TFG que compone la mama, pues 'densidad' es un término que sólo debe aplicarse a la mamografía. La cantidad de TFG o parénquima mamario propiamente dicho, se valora en la secuencia T1 sin contraste (con o sin saturación grasa). Según la última edición del BI-RADS®, no debe describirse mediante porcentajes, sino empleando las siguientes letras como descriptores: casi completamente grasa (a), tejido fibroglandular disperso (b), heterogéneo (c) y extremo (d) (Tabla 1, figura 2).

A diferencia de la mamografía, en la cual las lesiones mamarias sin microcalcificaciones asociadas pueden quedar oscurecidas por el tejido denso adyacente, la RM mamaria puede revelar una lesión sospechosa si realiza tras la administración de contraste paramagnético, independientemente de cuál sea la composición de la mama. Y es por esto por lo que la cantidad de TFG no afecta negativamente la detectabilidad de las lesiones en RM<sup>29</sup>.

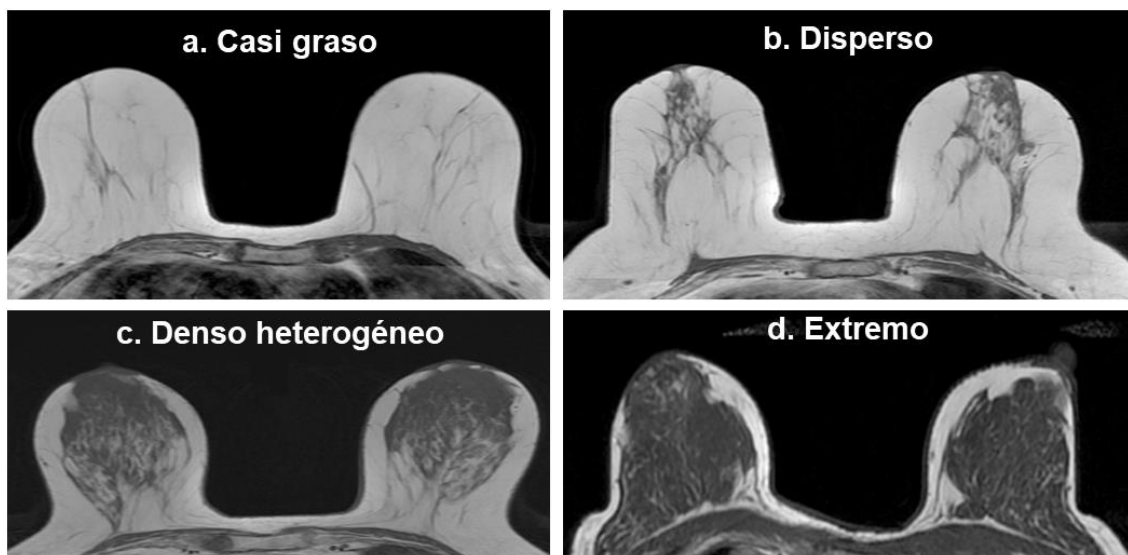


Figura 2. Descriptores BI-RADS® de la cantidad de TFG, valorado en una secuencia T1 sin supresión grasa. Tejido fibroglandular casi grasso (a), disperso (b), denso heterogéneo (c) y extremo (d).

### 2.2.1.2.2. Realce parenquimatoso de fondo (RPF)

El realce parenquimatoso de fondo (RPF) en esta última edición se considera un término diferenciado respecto al hallazgo “realce no-masa simétrico o asimétrico” de ediciones previas, y se define como la captación normal que experimenta el parénquima fibroglandular durante la primera fase del estudio dinámico (aproximadamente a los 90 segundos).

Puede variar en función de la fase del ciclo menstrual<sup>40</sup> pero, en general, es difuso y simétrico, con captación lenta en la fase precoz y persistente en la fase tardía en el estudio dinámico<sup>41</sup>. Ese realce progresivo de la fase tardía fisiopatológicamente está relacionado con el aporte vascular, la permeabilidad y el estado hormonal endógeno. De hecho, es más probable que haya RPF en el cuadrante superoexterno de la mama y en la vertiente inferior, por su mayor aporte sanguíneo. Puesto que el RPF puede ser más marcado en la fase lútea del ciclo menstrual en pacientes premenopáusicas, para ciertas indicaciones, como por ejemplo el cribado de cáncer de mama en mujeres de alto riesgo, debe procurarse programar la RM en la segunda semana del ciclo menstrual (días 7-14) y así minimizar el RPF, aunque éste seguirá existiendo.

En el caso de las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama, la RM de estadificación deberá realizarse independientemente del momento del ciclo menstrual en el que se encuentre la paciente<sup>29</sup>. El RPF debe valorarse en la primera secuencia postcontraste del estudio dinámico y clasificarse, mediante el empleo de letras, en cuatro tipos: mínimo (a), leve (b), moderado (c) y marcado (d) y dos tipos según la ‘simetría’ [simétrico (a) y asimétrico (b)] (Figura 3, Tabla 2).

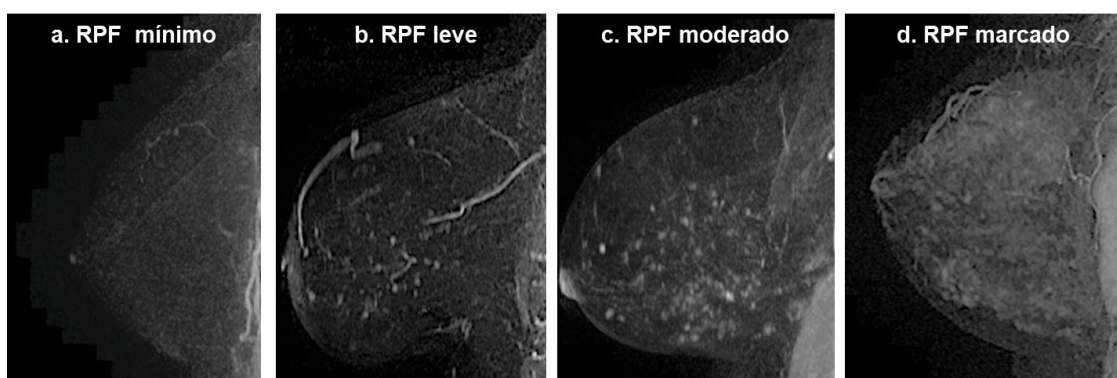


Figura 3. Descriptores BI-RADS® del RPF: mínimo (a), leve (b), moderado (c) y marcado (d). Reconstrucciones MIP en plano sagital de la sustracción del primer minuto del estudio dinámico.

**Tabla 2. Composición de la mama. Realce parenquimatoso de fondo (RPF).**

Realce parenquimatoso de fondo (RPF)	
Nivel	a. Mínimo
	b. Leve
	c. Moderado
	d. Marcado
Simetría	Simétrico
	Asimétrico

Aunque, tal y como se ha comentado anteriormente, es más frecuente que el RPF sea bilateral y simétrico, éste también puede ser focal y asimétrico, especialmente si la paciente ha sido tratada con radioterapia por un cáncer de mama, ya que el RPF de la mama tratada disminuye de forma global.

En cuanto al patrón del RPF, éste puede presentarse como áreas de realce múltiples y dispersas (patrón difuso uniforme) o más concentradas en un área (patrón nodular). Se están investigando los distintos patrones de RPF debido a su amplia variabilidad entre mujeres, aunque, en general, el patrón de cada mujer es bastante constante. Otros aspectos que se enuncian sobre el RPF en la última edición del sistema BI-RADS® son los siguientes:

- Es independiente del ciclo menstrual o de la situación hormonal de la paciente, aunque reconoce que la mayoría de las veces, las pacientes más jóvenes con mamas densas son más propensas a presentar un mayor RPF.
- No está directamente relacionado con la cantidad de parénquima fibroglandular mamario, pues mujeres con mamas extremadamente densas en mamografía pueden presentar poco o ningún RPF, mientras que los pacientes con mamas de densidad intermedia pueden demostrar un RPF marcado.
- Es único para cada paciente, como lo es la densidad mamográfica
- Existen evidencias de que puede ser un importante factor de riesgo de cáncer de mama<sup>42-44</sup>.
- No parece afectar de forma significativa a la detección del cáncer de mama con RM<sup>45,46</sup>.
- En la práctica clínica aumenta el número de estudios complementarios y de falsos positivos<sup>47</sup>.
- Su descripción debe ser incluida en el informe de RM<sup>29</sup>.

A día de hoy, las bases biológicas que sustentan el RPF aún no se conocen con exactitud. Se ha demostrado que el RPF aumenta en mujeres con tratamiento hormonal sustitutivo<sup>48,49</sup> y en la mama lactante<sup>50</sup>, probablemente porque está relacionado con los niveles de hormonas endógenas. Algunos autores postulan que el RPF puede ser debido al aumento de la permeabilidad vascular que se produce con los estrógenos y al incremento de actividad metabólica que condiciona la progesterona<sup>51</sup>. Y algún estudio más reciente<sup>52</sup> evidencia una fuerte correlación entre el RPF y la densidad de la microvasculatura mamaria (directamente relacionada con la cantidad de tejido fibroglandular) en mujeres premenopáusicas, lo que podría indicar un mayor riesgo de cáncer de mama en dichas mujeres. Aunque, lo más probable es que la causa del RPF sea multifactorial.

### 2.2.1.3. Categorías de sospecha

Las categorías de sospecha son el aspecto más relevante del sistema BI-RADS® en la práctica clínica, ya que facilitan la comunicación entre clínicos, radiólogos y patólogos y establecen unas pautas de actuación. Clasifican las lesiones en función de la probabilidad de carcinoma e implican recomendaciones de actuación específicas. La asignación de la categoría debe realizarse teniendo en cuenta los descriptores de mayor sospecha presentes en la lesión, aunque es necesaria su validación mediante estudios de revisión y seguimiento de series amplias, en los que se establecen los Valores Predictivos Positivos (VPP) de los distintos tipos de lesiones. Estos estudios son los que realmente establecen la correlación entre léxico y categorías de sospecha. No obstante, al igual que ocurre en el léxico, existen limitaciones en su aplicación en la práctica clínica debido a la variabilidad inter e intraobservador en la asignación de las categorías. El sistema BI-RADS®<sup>29</sup> agrupa las categorías de sospecha en dos tipos: incompleta (categoría BI-RADS® 0) y categorías finales (BI-RADS® 1 a 6) (Tabla 3).

**Tabla 3. Categorías de sospecha del sistema BI-RADS®, probabilidad de carcinoma y recomendaciones de actuación asociadas.**

Categoría	Probabilidad carcinoma	Recomendación
<b>BI-RADS® 0</b>	No determinada	Completar estudio
<b>BI-RADS® 1</b>	No incrementada	Evaluación a intervalo normal
<b>BI-RADS® 2</b>	No incrementada	Evaluación a intervalo normal
<b>BI-RADS® 3</b>	<2%	Seguimiento a corto plazo
<b>BI-RADS® 4</b>	2-94%	Estudio histológico
<b>BI-RADS® 5</b>	≥95%	Estudio histológico
<b>BI-RADS® 6</b>	100%	Estadificación y planificación terapéutica

La categoría BI-RADS® 0 (estudio incompleto) se refiere a hallazgos no concluyentes o insuficientes para la asignación de una categoría de sospecha final. Puede asignarse en cualquier técnica, aunque en mamografía únicamente se recomienda en cribado, ya que no debe emplearse en un entorno diagnóstico. En RM puede asignarse categoría BI-RADS® 0 si el estudio es técnicamente deficiente y es necesario repetirlo. La recomendación del sistema en estos casos es completar el estudio mediante la realización de otras técnicas de imagen (proyecciones complementarias mamográficas, ecografía o repetición del estudio en RM), o comparación con estudios previos. Finalmente, tras completar el estudio, se debe asignar una categoría final (de 1 a 5) con la recomendación correspondiente.

La categoría BI-RADS® 1 (negativa) se refiere a una mama normal sin alteraciones relevantes. La probabilidad de carcinoma no está incrementada y corresponde a la de la población general. En este caso la recomendación del sistema es realizar un estudio rutinario con evaluación a intervalo normal y no son precisas actuaciones específicas.

La categoría BI-RADS® 2 (hallazgos benignos) se asigna a aquellos hallazgos definitivamente benignos que no suponen un incremento en la probabilidad de carcinoma. La descripción de estos hallazgos es optativa para el radiólogo. La recomendación del sistema para la categoría BI-RADS® 2 es hacer un estudio rutinario con evaluación a intervalo normal y no son precisas actuaciones específicas.

La categoría BI-RADS® 3 (hallazgos probablemente benignos) incluye hallazgos en los que la probabilidad de carcinoma es  $\leq 2\%$ . Debe asignarse únicamente a lesiones que cumplan los criterios estrictos referidos en mamografía y ecografía. Hasta el momento, BI-RADS® no ha definido las características en RM que corresponderían a esta categoría, por lo que la asignación es intuitiva. La recomendación más aceptada para la categoría BI-RADS® 3, con independencia de la técnica, es el seguimiento a corto plazo, ya que no se esperan cambios por la baja probabilidad de carcinoma.

La categoría BI-RADS® 4 (hallazgos sospechosos) comprende un amplio grupo de lesiones con grado de sospecha entre 3% y 94%. Se asigna por exclusión en hallazgos que no cumplen criterios de lesiones probablemente benignas (categoría BI-RADS® 3), ni de alta sospecha (categoría BI-RADS® 5), pero en las que se considera necesaria la caracterización histológica por punción percutánea. En la cuarta edición del sistema BI-RADS®, se planteó la división en tres subcategorías (4A, 4B y 4C) para estratificar el riesgo dentro del amplio rango de probabilidad de carcinoma. Su utilización se recomienda como optativa a elección de los centros, ya que facilita la comunicación entre clínicos, radiólogos y patólogos en el manejo tras la punción, en función de la correlación radiopatológica. La recomendación del sistema es la caracterización

histológica por punción percutánea y la actitud a seguir tras la punción dependerá de la congruencia entre el resultado histológico y la subcategoría de sospecha, biopsia quirúrgica (en resultados de benignidad no congruentes con las subcategorías 4B-4C y en los resultados histológicos de alto riesgo) o seguimiento a corto plazo (en resultados de benignidad en la subcategoría 4 A y en las 4B/C que se consideren congruentes).

La categoría BI-RADS® 5 (altamente sugestivo de malignidad) incluye aquellos hallazgos en los que hay una certeza casi completa de malignidad, con una probabilidad  $\geq 95\%$ . Se incluyen en esta categoría los nódulos de morfología irregular y/o márgenes espiculados, con o sin microcalcificaciones asociadas y las microcalcificaciones de alta sospecha. La recomendación actual es, en ausencia de contraindicación clínica, la punción percutánea para confirmación histológica previa a la planificación terapéutica.

La categoría BI-RADS® 6 (malignidad comprobada) es una categoría reservada a lesiones con confirmación histológica de carcinoma por punción percutánea o biopsia quirúrgica. Se utiliza en el contexto de estudios de estadificación locorregional con RM, en la selección de pacientes candidatas a ganglio centinela o en los controles de respuesta a tratamiento quimioterápico neoadyuvante. La recomendación es estadificación y planificación de tratamiento.

#### **2.2.1.4. Informe estandarizado**

El informe diagnóstico es la vía de comunicación formal entre radiólogos y clínicos, por lo que debe contener toda la información referente al resultado de los estudios diagnósticos e intervencionistas efectuados, de forma clara, concisa y dirigida a la resolución de problemas. Según el sistema BI-RADS®, los apartados en los que debería estructurarse un informe diagnóstico mamario para ser una herramienta útil en la transmisión de la información relevante del proceso diagnóstico son (figura 4):

- 1) Técnicas diagnósticas e intervencionistas realizadas
- 2) Motivo por el que se solicita el estudio
- 3) Descripción de la composición tisular en las distintas técnicas
- 4) Descripción de los hallazgos de imagen más relevantes (localización, semiología según el léxico BI-RADS® y la correlación clínico-radiológica)
- 5) Comparación con estudios previos
- 6) Impresión diagnóstica (que incluya la asignación de una categoría de sospecha)
- 7) Actitud recomendada (en función del grado de sospecha o de la correlación radiopatológica si se ha realizado punción percutánea)

Además, especifica que es deseable que todas las técnicas queden reflejadas en un único informe, incluido el resultado de procedimientos intervencionistas cuando se hayan realizado<sup>29</sup>.

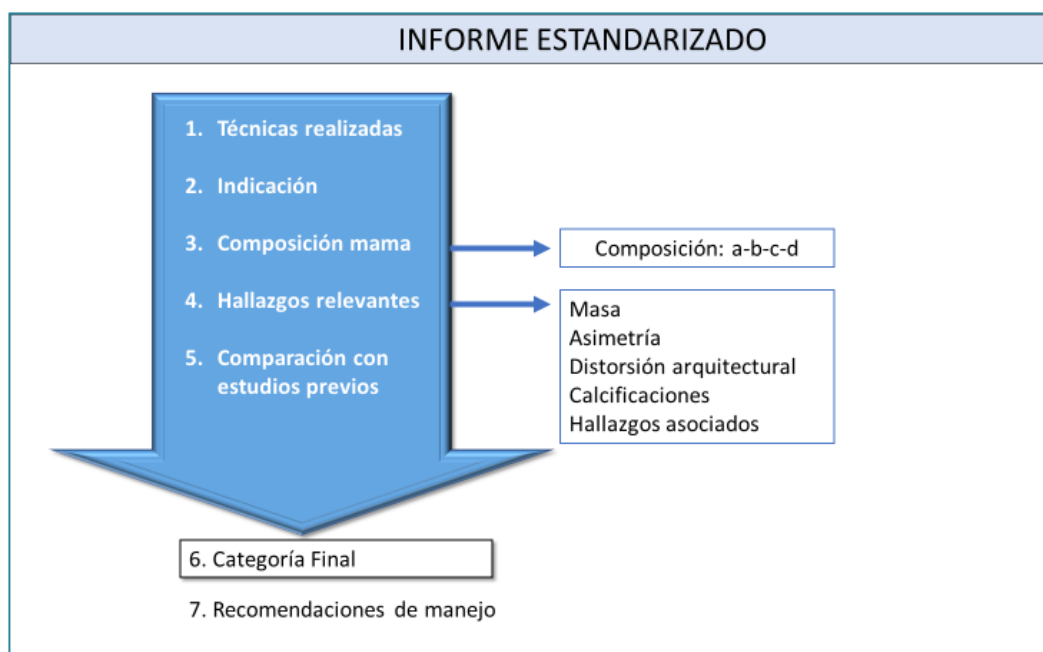


Figura 4. Informe estandarizado recomendado por el sistema B-IRADS®.

### **2.2.2. Criterios diagnósticos BI-RADS® en RM**

La RM mamaria en un contexto oncológico debe realizarse con contraste, e incluir un análisis morfológico y cinético<sup>53</sup>.

El estudio dinámico (tras la administración de contraste paramagnético) ofrece una visión funcional basada en la angiogénesis tumoral, un proceso desorganizado y caótico inherente a los tumores malignos. Sin embargo, la valoración semiológica de la RM integra conjuntamente el análisis morfológico y dinámico de las lesiones, siendo los criterios de las clasificaciones de Fisher<sup>54</sup> y del Colegio Americano de Radiología (ACR)<sup>29</sup> los más difundidos.

La clasificación del ACR es la más utilizada (establece que las lesiones mamarias en RM pueden ser focos, realces nodulares y realces no nodulares/realces no masa), aunque enfatiza menos las características dinámicas (Tabla 4).

Tabla 4. Criterios diagnósticos BI-RADS® con sus correspondientes descriptores.

Categorías de las lesiones hipercaptantes		Descriptores
<b>Foco</b>		
<b>Nódulo</b>	Morfología	Ovalada (incluye lobulada) Redondeada Irregular
	Borde o contorno	Circunscrito No circunscrito - irregular - espiculado
	Características del realce interno	Homogéneo Heterogéneo Anular Septos internos hipointensos
<b>Realce no nodular</b>	Distribución	Focal Lineal Segmentaria Regional Múltiples regiones Difusa
	Patrones de realce interno	Homogéneo Heterogéneo Agrupado Racimo de anillos
<b>Valoración cinética semicuantitativa</b>	Captación durante la fase inicial (primeros 2 minutos)	Lenta Media Rápida
	Captación en la fase tardía (a partir de los 3 minutos)	Persistente En meseta Lavado

### 2.2.2.1. Análisis morfológico.

La caracterización de una lesión en RM se inicia con el análisis morfológico y, en base a éste, se aplican distintos descriptores, dependiendo de si se trata de un nódulo o de un realce no nodular<sup>55</sup>.

Desde el punto de vista morfológico, el sistema BI-RADS® considera cuatro grupos de lesiones: foco, nódulo, realce no nodular y hallazgos asociados.

- **Foco.** De acuerdo con el léxico BI-RADS® del ACR, un foco es un realce puntiforme que es demasiado pequeño para ser caracterizado y que no tiene correlación con la serie precontraste. En versiones anteriores del BI-RADS® se establecía un criterio de tamaño menor de 5 mm, pero en la última edición no se establece un criterio estricto de tamaño porque en la actualidad, algunos nódulos de este tamaño son identificables y descriptibles debido a las mejoras técnicas de la RM que permiten una

mayor resolución. Ahora, la diferencia entre foco y nódulo está determinada por la interpretación del radiólogo<sup>56</sup>. Existen algunos hallazgos que pueden ayudar a distinguir un foco benigno de otro maligno. Se consideran criterios de benignidad: hiperintensidad en T2 (la mayoría de estos focos representan ganglios linfáticos o fibroadenomas mixomatosos pequeños), hilio graso, curva cinética persistente y estabilidad desde el estudio previo. Por el contrario, son hallazgos sospechosos de malignidad: hipointensidad en T2, ausencia de hilio graso, curvas cinéticas con lavado y crecimiento respecto a la exploración anterior o que sea de nueva aparición. Los focos nuevos o aquellos que han aumentado de tamaño deben biopsiarse o seguirse. La mayoría de los focos son benignos y están relacionados con la estimulación hormonal presente en las lesiones benignas (cambios fibroquísticos, fibroadenomas, quistes) pero en algunos casos pueden ser lesiones malignas de pequeño tamaño<sup>57,58</sup>. En un estudio reciente que evaluó específicamente la evolución de los focos detectados en RM durante un periodo de seguimiento de 5 años, concluyó que el 97% permanecieron estables o desaparecieron en el seguimiento y que, además, fueron benignos. Mientras que los focos malignos se tipificaron mediante biopsia, después de haber experimentado crecimiento y/o cambios sospechosos en sus características en RM<sup>59</sup>.

- **Nódulo.** Es una lesión ocupante de espacio que puede presentar variedad de formas, márgenes y características de realce interno. Puede desplazar y/o comprimir el tejido adyacente.

- **Realce no nodular o realce no masa.** Describe un realce distinto del RPF, pero que no es ni un foco ni un nódulo. Se define por su distribución y patrón de realce interno y puede ser simétrico o asimétrico. La distribución del realce no masa es un componente importante de su descripción, pudiendo ser: focal, lineal (antes denominada ductal), segmentaria (de morfología triangular con vértice hacia el pezón), regional (afecta al menos a un cuadrante), en múltiples regiones (distribución regional, pero con al menos dos áreas extensas separadas por tejido normal) y difusa. En cuanto a su patrón de realce puede ser: homogéneo, heterogéneo, agrupado o en racimo de anillos. El patrón agrupado (previamente descrito como 'en collar de perlas') es sospechoso de malignidad<sup>60-62</sup>. El patrón en racimo de anillos también lo es, aunque el diagnóstico diferencial incluye entidades benignas tales como la ectasia ductal, los cambios fibroquísticos y papilomas versus carcinoma ductal in situ o carcinoma invasivo<sup>56</sup>.

### 2.2.2.2. Análisis cinético

El análisis cinético se realiza después del análisis morfológico, estudiando el comportamiento dinámico de las lesiones mediante curvas de tiempo/intensidad descritas por Kuhl en 1999<sup>63</sup> (figura 5). Se centra fundamentalmente en aquellas lesiones cuya captación ya muestra un aumento en la intensidad de señal significativo en la primera imagen postcontraste. Las lesiones malignas suelen mostrar una captación intensa y precoz, pero muchas lesiones benignas también captan contraste. Por este motivo, los datos dinámicos no deben constituir el único criterio diagnóstico empleado, sino que deben integrarse con los criterios morfológicos, aumentando así la especificidad en la caracterización de las lesiones<sup>64</sup>.

El área de mayor captación de contraste en la lesión se mide con un ROI (del inglés *region of interest*) de tamaño no inferior a 3 píxeles y si se miden varios ROIs sobre la misma lesión, se considera el de mayor sospecha. Finalmente, esta información se recoge en un diagrama (figura 5) en el que se consideran dos fases:

- **Fase de realce inicial.** Comportamiento en los dos primeros minutos tras la inyección. Se clasifica en función de la pendiente de la curva en rápida, intermedia o lenta.
- **Fase de realce tardío.** Comportamiento después de los dos primeros minutos o cuando la curva comienza a cambiar. Habitualmente es la fase que define el comportamiento de la lesión y puede ser persistente, en meseta y lavado (pérdida de señal a partir de 3-5 minutos se asocia con alta probabilidad de carcinoma).

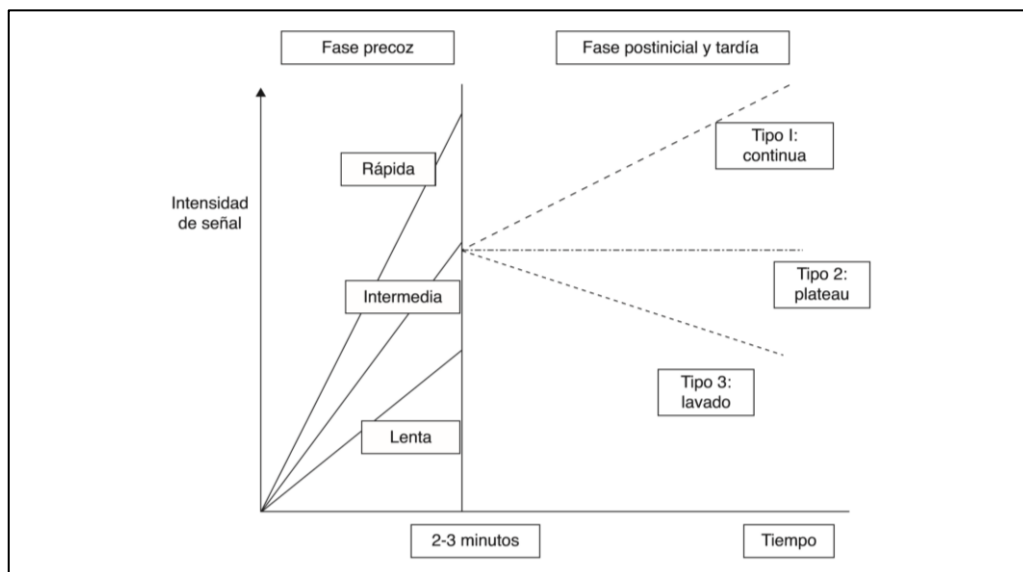


Figura 5. Tipos de curvas tiempo/intensidad en el estudio dinámico de la RM de mama.

En la práctica clínica diaria, el estudio dinámico únicamente tiene valor en la

decisión de biopsia de nódulos morfológicamente benignos, ya que, en los morfológicamente sospechosos, la biopsia está indicada con independencia del comportamiento dinámico.

### 2.2.3. Diagnostico diferencial de lesiones en RM

El diagnóstico diferencial de los nódulos (figura 6) se reduce a lesión benigna o maligna. Se valoran de forma conjunta las características morfológicas y cinéticas, ya que existe un importante solapamiento entre lesiones benignas y malignas en el estudio dinámico. Las lesiones malignas (cánceres de mama infiltrantes) suelen presentar morfología irregular y estrellada, contornos mal definidos o espiculados y captación heterogénea o en anillo. En el caso de los realces no nodulares el diagnóstico diferencial se establece entre el RPF (cambios fibroquísticos/tejido glandular normal) (figura 7) y el carcinoma ductal in situ (CDIS). Las lesiones malignas con realce no nodular suelen mostrarse como un foco solitario de hipercaptación o como un área de captación regional, segmentaria o lineal.

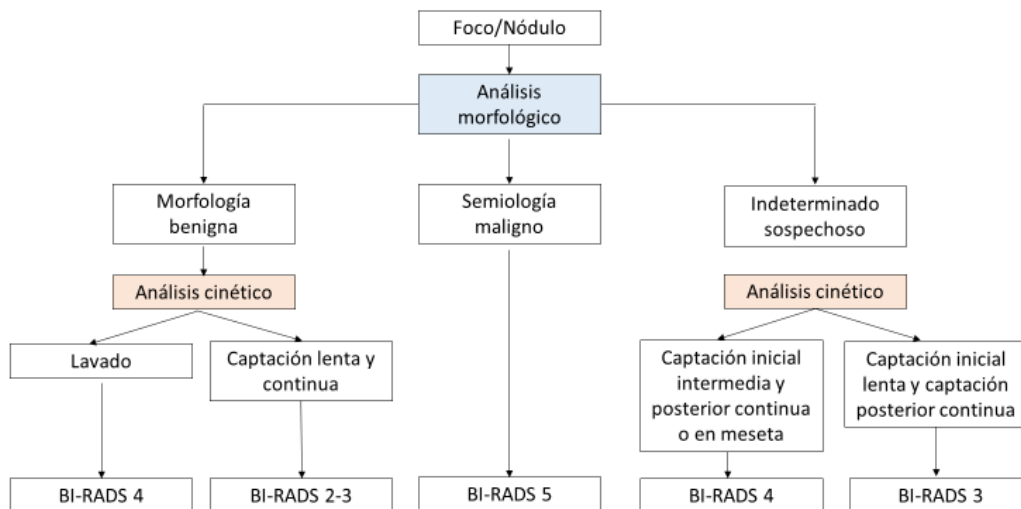
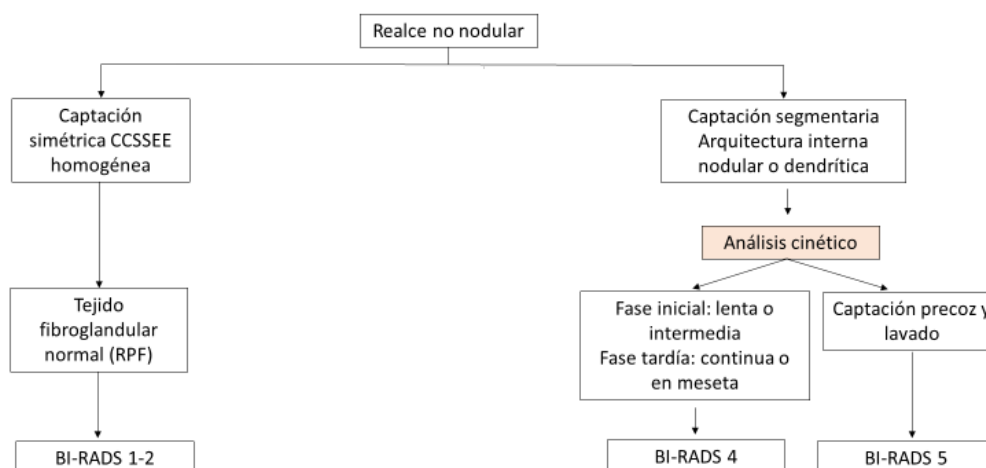


Figura 6. Algoritmo diagnóstico en nódulos y focos en RM. Modificado de Camps 2011<sup>65</sup>.



**Figura 7. Algoritmo diagnóstico en realces no nodulares.** CCSSEE: cuadrantes superoexternos. Modificado de Camps 2011<sup>65</sup>.

## **2.2.4. Biopsia percutánea guiada por técnicas de imagen**

Una lesión mamaria (palpable o no) sospechosa de ser un cáncer debe ser biopsiada para confirmar el diagnóstico.

La biopsia quirúrgica escisional (extirpación de una porción de tejido mamario en la que se incluye la lesión sospechosa) fue durante años el método tradicional de confirmación diagnóstica; sin embargo, desde principios de la década de 1980 y coincidiendo con la difusión de los programas poblacionales de detección precoz de cáncer de mama, se desarrollaron técnicas de biopsia percutánea con las que, mediante el uso de agujas de diferentes calibres guiadas por imagen, se consigue un diagnóstico histológico de certeza sin necesidad de recurrir a la cirugía.

### **2.2.4.1. Punción aspiración con aguja fina (PAAF)**

La punción aspiración con aguja fina (PAAF) es una técnica diagnóstica ampliamente utilizada que permite la obtención de una muestra de células para análisis citológico. Se puede realizar en lesiones palpables y no palpables, con independencia del grado de sospecha. La PAAF se realiza utilizando la guía ecográfica, debido a que este tipo de guía aumenta el rendimiento de ésta. Para la obtención de material generalmente se emplea la técnica de aspiración, al aplicar vacío mediante una jeringa unida a una aguja de 20 o 25 G.

Las indicaciones más aceptadas son: evacuación de quistes sintomáticos complicados, diferenciación entre lesión sólida y quística en casos dudosos, estudio citológico en lesiones de aspecto probablemente benigno (categoría BI-RADS® 3), estudio citológico de áreas palpables sin clara correlación radiológica, punción de

adenopatías axilares, supraclaviculares o infraclaviculares y de la cadena mamaria interna<sup>66</sup>.

Sus principales limitaciones son: que no permite la diferenciación entre carcinoma in situ e infiltrante, la variabilidad en la sensibilidad de la técnica (70-90%) porque el porcentaje de falsos negativos es significativo y la existencia de entre 1-2% de falsos positivos<sup>67,68</sup>.

Todas estas razones hacen necesario obtener una confirmación histológica, cuando el resultado es de atipia o sospechoso de malignidad, antes de tomar decisiones terapéuticas. Éste es el principal motivo que impulsó el desarrollo de las técnicas de biopsia percutánea, previamente mencionadas, durante la década de 1990.

#### **2.2.4.2. Biopsia con aguja gruesa (BAG)**

La biopsia con aguja gruesa (BAG) guiada por ecografía fue introducida por Parker a principios de la década de los 90 del siglo pasado<sup>69</sup> y actualmente es la técnica de elección para el diagnóstico histológico de las lesiones mamarias, palpables y no palpables, en aquellos casos en los que la lesión es visible por ecografía<sup>70-74</sup>. Para su realización se utilizan agujas de corte automático tipo trucut con calibres 14G (2,1mm de sección) o de mayor grosor (12 y 11G), con las que se extrae un pequeño cilindro de tejido. Se trata de una técnica de alto rendimiento diagnóstico ante cualquier lesión que precise de un diagnóstico histológico, debido a su seguridad (con cifras de sensibilidad y especificidad superiores al 95 % en la mayoría de las series publicadas<sup>69,70,73-77</sup>), rapidez, escasas complicaciones y bajo coste. Está indicada en todas las lesiones de sospecha intermedia o alta (BI-RADS® 4-5) y en los casos en que esté indicada la caracterización histológica de lesiones probablemente benignas (BI-RADS® 3). A diferencia de la PAAF, esta técnica permite diferenciar entre el carcinoma in situ e infiltrante en la mayoría de los casos. Sus principales limitaciones son los falsos negativos y la infraestimación.

En cuanto a los falsos negativos, puesto que con la biopsia únicamente se obtiene una pequeña muestra de tejido, cuando se obtiene un resultado de benignidad en lesiones con alta sospecha radiológica de malignidad estaría indicado realizar una nueva punción o incluso una biopsia quirúrgica, ya que sólo se considera adecuada una muestra histológica cuando los hallazgos histológicos son concordantes con la imagen (concordancia radiopatológica).

La infraestimación es más frecuente en los casos de microcalcificaciones. De hecho, la sensibilidad de la BAG disminuye hasta el 85% en el caso de grupos de microcalcificaciones cuando se utiliza la guía estereotáxica. Esta mayor frecuencia de falsos negativos es debida fundamentalmente a potenciales errores en la obtención de

la muestra o a una “infraestimación histológica” de la lesión, es decir, un diagnóstico anatomopatológico de lesión proliferativa de riesgo que resulta carcinoma en la cirugía<sup>69,78-80</sup> o un diagnóstico histológico de carcinoma intraductal con confirmación quirúrgica posterior de carcinoma infiltrante.

#### **2.2.4.3. Biopsia asistida por vacío (BAV)**

La biopsia asistida por vacío (BAV) nace con el fin de conseguir una muestra más abundante de la lesión y con ello reducir los casos de falsos negativos y de infraestimación que se producen con la BAG. Para su realización se utiliza un dispositivo que combina una cánula unida a una potente bomba de aspiración asistida por vacío<sup>81,82</sup> que utiliza la succión para atraer la lesión hacia una abertura (cámara de extracción) situada en la punta de una aguja de gran calibre (7-14G). La principal ventaja de esta técnica es que permite adquirir muestras contiguas de forma continua gracias a la combinación del efecto de vacío con el efecto de corte producido por un bisturí rotatorio que discurre en el interior de la cánula, de modo que la cantidad y calidad del material obtenido es mayor que el que se obtiene en la BAG. Las indicaciones de la BAV son de dos tipos: diagnósticas y diagnóstico-terapéuticas.

Las principales indicaciones diagnósticas son: biopsia de microcalcificaciones y distorsiones de la arquitectura (ya que minimiza la posibilidad de error de muestreo e infraestimación) y repunción (tras BAG con resultado histológico de alto riesgo incongruente con el grado de sospecha en técnicas de imagen). El grupo de indicaciones diagnóstico-terapéuticas incluye: extirpación percutánea de nódulos benignos o probablemente benignos de hasta 2,5-3cm de diámetro como alternativa a la cirugía, extirpación percutánea de lesiones papilares intraquísticas e intraductales en el tratamiento de la secreción patológica, tratamiento percutáneo de la ginecomastia y tratamiento de patología inflamatoria como drenajes de abscesos y resección percutánea de fístulas galactofóricas<sup>66</sup>.

Para la realización de la BAV se puede utilizar cualquiera de los tres posibles sistemas de guía: la guía estereotáxica, la guía ecográfica y la guía por RM. La guía estereotáxica hoy en día es la técnica más adecuada en la biopsia percutánea de las microcalcificaciones mamarias sospechosas, la guía ecográfica es una técnica eficaz como alternativa terapéutica cuando se desea una extirpación completa de la lesión y la guía por RM es la técnica idónea cuando los hallazgos solamente son visibles por RM. Ante resultados concordantes con la imagen radiológica, su seguridad es equivalente a la de la cirugía<sup>83,84</sup>. Sin embargo, aunque estos dispositivos reducen significativamente las infraestimaciones, no las eliminan de forma definitiva.

## 2.3. Diagnóstico anatomopatológico

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea que incluye múltiples tipos de tumor histológicamente diferentes. Pero incluso el mismo tipo histológico puede tener diversos comportamientos clínicos, con diferente capacidad metastásica y respuesta al tratamiento, dependientes no sólo del tipo histológico, sino de otras variables tumorales como son los llamados factores pronósticos y predictivos de respuesta a tratamiento.

En los últimos años, gracias a los estudios de expresión génica, se ha realizado una nueva clasificación molecular de los carcinomas de mama, correlacionada en gran parte con los datos morfológicos e inmunohistoquímicos tumorales de los que disponemos en la práctica diagnóstica convencional y que puede ayudar en la toma de decisiones terapéuticas<sup>85</sup> (figuras 8 y 9).

Intrinsic subtype	Clinico-pathologic surrogate definition	Notes
Luminal A	<p><b>'Luminal A-like'</b></p> <p><i>all of:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ER and PgR positive</li> <li>HER2 negative</li> <li>Ki-67 'low'<sup>a</sup></li> <li>Recurrence risk 'low' based on multi-gene-expression assay (if available)<sup>b</sup></li> </ul>	The cut-point between 'high' and 'low' values for Ki-67 varies between laboratories. <sup>a</sup> A level of <14% best correlated with the gene-expression definition of Luminal A based on the results in a single reference laboratory [23]. Similarly, the added value of PgR in distinguishing between 'Luminal A-like' and 'Luminal B-like' subtypes derives from the work of Prat et al. which used a PgR cut-point of ≥20% to best correspond to Luminal A subtype [24]. Quality assurance programmes are essential for laboratories reporting these results.
Luminal B	<p><b>'Luminal B-like (HER2 negative)'</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ER positive</li> <li>HER2 negative</li> <li>and <i>at least one of:</i></li> <li>Ki-67 'high'</li> <li>PgR 'negative or low'</li> <li>Recurrence risk 'high' based on multi-gene-expression assay (if available)<sup>b</sup></li> </ul> <p><b>'Luminal B-like (HER2 positive)'</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ER positive</li> <li>HER2 over-expressed or amplified</li> <li>Any Ki-67</li> <li>Any PgR</li> </ul>	'Luminal B-like' disease comprises those luminal cases which lack the characteristics noted above for 'Luminal A-like' disease. Thus, either a high Ki-67 <sup>a</sup> value or a low PgR value (see above) may be used to distinguish between 'Luminal A-like' and 'Luminal B-like (HER2 negative)'.
Erb-B2 overexpression	<p><b>'HER2 positive (non-luminal)'</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>HER2 over-expressed or amplified</li> <li>ER and PgR absent</li> </ul>	
'Basal-like'	<p><b>'Triple negative (ductal)'</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ER and PgR absent</li> <li>HER2 negative</li> </ul>	There is an 80% overlap between 'triple-negative' and intrinsic 'basal-like' subtype. Some cases with low-positive ER staining may cluster with non-luminal subtypes on gene-expression analysis. 'Triple negative' also includes some special histological types such as adenoid cystic carcinoma.

Figura 8. Definición de subtipos intrínsecos de cáncer de mama, St Gallen 2013<sup>85</sup>.

Subtype <sup>c</sup>	Type of therapy	Notes on therapy
Luminal A-like <sup>c</sup>	Endocrine therapy is the most critical intervention and is often used alone.	Cytotoxics may be added in selected patients. Relative indications for the addition of cytotoxics accepted by a majority of the Panel included: (i) high 21-gene RS (i.e. >25), if available; (ii) 70-gene high risk status, if available; (iii) grade 3 disease; (iv) involvement of four or more lymph nodes (a minority required only one node). The Panel was almost equally divided as to whether young age (<35 years) <i>per se</i> was an indication to add cytotoxics. Studies suggest a wide geographical divergence in the threshold indications for the inclusion of cytotoxics for the treatment of patients with luminal disease [96].
Luminal B-like (HER2 negative) <sup>c</sup>	Endocrine therapy for all patients, cytotoxic therapy for most.	
Luminal B-like (HER2 positive) <sup>c</sup>	Cytotoxics + anti-HER2 + endocrine therapy	No data are available to support the omission of cytotoxics in this group.
HER2 positive (non-luminal) <sup>c</sup>	Cytotoxics + anti-HER2	Threshold for use of anti-HER2 therapy was defined as pT1b or larger tumour or node-positivity.
Triple negative (ductal) <sup>c</sup>	Cytotoxics	
<b>Special histological types<sup>a</sup></b>		
A. Endocrine responsive	Endocrine therapy	
B. Endocrine non-responsive	Cytotoxics	Adenoid cystic carcinomas may not require any adjuvant cytotoxics (if node negative).

Figura 9. Recomendaciones de tratamiento sistémico, St Gallen 2013<sup>85</sup>.

### 2.3.1. Tipos histológicos, factores y marcadores pronósticos

La clasificación del cáncer de mama se basa en el diagnóstico anatomopatológico, es decir, en el aspecto histológico del tumor primario. Para ello se emplean técnicas histológicas convencionales: fijación en formol, inclusión en parafina y tinción con hematoxilina-eosina.

El carcinoma de mama puede ser preinvasivo (carcinoma ductal in situ, CDIS) e infiltrante. Para pacientes con CDIS, el procesamiento completo del tejido es esencial para excluir pequeños focos de carcinoma invasivo, determinar su tamaño y / o extensión, determinar la presencia de distribución contigua o multifocal y evaluar la distancia a los márgenes de resección<sup>86</sup>.

En la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se reconocen al menos 17 tipos histológicos distintos especiales, que representan hasta el 25% de todos los cánceres de mama<sup>87</sup>. Aunque en los últimos años, el uso de la tecnología de perfiles de expresión génica ha llevado al desarrollo de la clasificación molecular del cáncer de mama, los grupos histológicos todavía tienen importantes implicaciones clínicas.

El informe patológico debe incluir: el grado nuclear (bajo, intermedio o alto), el tamaño de la lesión, la distancia al margen más cercano<sup>88,89</sup>, la orientación de la pieza, los receptores de estrógenos (RE) y la expresión de receptores de progesterona (PR). El papel de la expresión del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano

(HER2) en el CDIS está evolucionando. De hecho, las directrices actuales de consenso no recomiendan su realización de forma rutinaria en el CDIS puro<sup>90,91</sup>.

Los receptores hormonales, la expresión de proteína de HER2 y el índice de proliferación Ki67 se consideran factores pronósticos que proporcionan información sobre la probabilidad de respuesta o resistencia a un tratamiento determinado. Se miden mediante técnicas inmunohistoquímicas, siguiendo unas guías internacionales estandarizadas que también especifican el método de cálculo del grado de positividad<sup>92</sup>.

El tipo histológico, grado de diferenciación, invasión linfovascular y el estadio patológico (tamaño del tumor y número de ganglios metastásicos) también son factores pronósticos, ya que reflejan la mayor o menor agresividad de la enfermedad. Para establecer el grado de diferenciación tumoral se sigue el sistema de Bloom y Richardson modificado por Elston y Ellis, que evalúa tres características tumorales: la formación de túbulos o glándulas, el pleomorfismo nuclear y el número de mitosis<sup>93</sup>.

En el examen patológico de las piezas quirúrgicas de los cánceres de mama, el margen libre de resección es la distancia entre el borde del tumor y los márgenes tintados. Refleja si se ha realizado una escisión completa de la lesión y es un factor determinante de la posibilidad de recidiva local, especialmente en aquellas pacientes con CDIS que no van a recibir radioterapia (RT) tras cirugía conservadora<sup>94</sup>. En los tumores infiltrantes se considera que están libres los márgenes de resección cuando no existe contacto entre el tumor y el borde de la pieza.

En el caso del CDIS, se consideran negativos los márgenes de resección cuando la distancia entre el tumor y el borde es  $\geq 2$  mm<sup>95,96</sup>. Si los márgenes de resección son  $< 2$  mm el porcentaje de recidiva es mayor<sup>97</sup> y si los márgenes positivos son muy extensos, puede estar indicada la mastectomía.

### **2.3.2. Lesiones histológicas de alto riesgo**

Las lesiones histológicas de alto riesgo (LAR) son proliferaciones epiteliales ductales o lobulillares que se originan en la unidad terminal ductolobulillar (UTDL). Esta proliferación epitelial puede ser leve, moderada o severa, en función del número de capas, y puede presentar incluso atipias, existiendo un aumento proporcional del riesgo relativo de desarrollo de cáncer de mama, según el grado de la atipia.

En un amplio estudio realizado por Page y Dupont en el año 1985<sup>98</sup> se demostró que el diagnóstico de una lesión proliferativa con atipias supone un incremento en el riesgo relativo para cáncer de mama de 4 a 5 veces respecto a la población general, riesgo que se duplica en el caso de que existan, además, antecedentes familiares de primer grado de cáncer de mama<sup>99</sup>.

Estudios posteriores demostraron también que el diagnóstico de una lesión proliferativa sin atipias supone un incremento en el riesgo relativo para el desarrollo de cáncer de mama de 1,3 a 1,9 veces respecto a la población general<sup>100-102</sup>.

Las LAR se corresponden con las lesiones categoría B3 de la clasificación patológica utilizada por el NHSBPS (*National Health Service Breast Cancer Screening Programme*)<sup>103</sup> y de uso recomendado por las guías europeas para el control de calidad del cribado y el diagnóstico del cáncer de mama<sup>104</sup>.

Esta clasificación establece cinco categorías en función de los resultados de la biopsia percutánea:

B1: tejido mamario normal

B2: lesión histológica benigna

B3: lesiones con potencial maligno incierto

B4: lesión histológica sospechosa de malignidad

B5: lesión histológicamente maligna

A su vez, la categoría B3, se subdivide en dos grupos, B3a y B3b:

- **Lesiones B3a:** Son lesiones esencialmente benignas, pero con un potencial maligno incierto. Incluye: cicatriz radial/lesión esclerosante compleja, lesiones papilares sin atipia, lesiones mucinosas tipo mucocelo, tumor filodes y lesiones fibroepiteliales con estroma celular.
- **Lesiones B3b:** Lesiones que se asocian a un mayor riesgo de desarrollar cáncer, no sólo en la mama en la que se ha diagnosticado la lesión proliferativa, sino también en la contralateral. Se consideran premalignas, e incluyen: proliferaciones intraductales epiteliales atípicas [hiperplasia ductal atípica (HDA) y la atipia de epitelio plano (AEP)], neoplasia lobulillar (NL) [hiperplasia lobulillar atípica (HLA) y carcinoma lobulillar in situ (CLIS)] y los papilomas con focos de HDA asociado [papilomas atípicos (PA)].

Las dos entidades histológicas que agrupa la NL [hiperplasia lobulillar atípica (HLA) y carcinoma lobulillar in situ (CLIS)] se caracterizan por una proliferación de células pequeñas y monomórficas que, en el caso de la HLA afecta a unos pocos acinos de la UTDL, mientras que en el CLIS llega a rellenar y distender al menos el 50% de ellos<sup>98</sup>.

La NL clásica no se considera un precursor directo de cáncer, pero su diagnóstico supone un incremento del riesgo relativo para su desarrollo de 4 a 5 veces respecto a la población general en el caso de la HLA, y de 8 a 10 veces en el CLIS,

siendo además este riesgo igual para ambas mamas<sup>105</sup>. Su incidencia oscila entre el 0,02% y el 3,3% de las biopsias percutáneas<sup>106</sup>, y se considera que la afectación mamaria es multicéntrica y bilateral<sup>105,107-109</sup>.

Las tasas de infravaloración histológica de cáncer de mama tras una biopsia con sistema BAV con resultado de NL oscilan entre el 0% y el 33%<sup>109-119</sup>. Debido al riesgo de infraestimación histológica de cáncer de mama en el CLIS tras una biopsia percutánea, existe un amplio consenso en recomendar exéresis quirúrgica para descartar la presencia de carcinoma<sup>109,110,113,114,116,117,120,121</sup>. Sin embargo, al igual que sucede con la HDA, se ha sugerido la posibilidad de que existan factores relacionados con un bajo riesgo de infraestimación, que permitan diferenciar subgrupos de pacientes que pudieran ser susceptibles de seguimiento radiológico en lugar de cirugía<sup>111,122-124</sup>. Hoy en día existe gran controversia en cuanto a su manejo, y en algunos tipos de lesiones y bajo unas circunstancias concretas la BAV puede ser una alternativa a la cirugía<sup>125-127</sup>.

### 3. ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE MAMA

Una vez diagnosticado el cáncer de mama, el siguiente paso es evaluar su extensión, para poder proporcionar un tratamiento óptimo y establecer una adecuada planificación quirúrgica. Para ello se emplea el sistema de estadificación TNM para el cáncer de mama. Fue creado por el *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) y la *International Union Against Cancer* (UICC), organismos que además son los encargados de actualizarlo, ya que las técnicas de imagen y los tratamientos evolucionan, incidiendo en la supervivencia de los pacientes. Este sistema clasifica los tumores en función de su tipo (infiltrante o in situ) y tamaño (T), la presencia o no de afectación de los ganglios linfáticos regionales (N) y la presencia o no de metástasis a distancia (M) (Tabla x). Dependiendo de la combinación particular de las características T, N y M de cada tumor, se establece su estadio anatómico general (estadios de I a IV).

Hasta finales de 1970 la mastectomía fue el procedimiento estándar en el tratamiento del cáncer de mama, pero esto cambió después de una serie de ensayos clínicos prospectivos aleatorizados que revelaron tasas de supervivencia equivalentes para el tratamiento conservador de mama, es decir, cirugía seguida de radioterapia<sup>128-133</sup>. Las directrices europeas actuales requieren que al menos el 80% de pacientes con un nuevo diagnóstico de cáncer de mama deben recibir tratamiento conservador<sup>104</sup>.

Se ha publicado que hasta un tercio de las cirugías iniciales son incompletas, precisando las pacientes una segunda intervención para obtener márgenes tumorales libres<sup>134-137</sup>. Por ello, en la cirugía oncológica se hacen necesarias técnicas que determinen con la mayor exactitud posible la extensión local de la enfermedad, especialmente en aquellos cánceres operables con intención curativa. En este sentido las técnicas de imagen han adquirido gran relevancia, ya que le proporcionan al cirujano una hoja de ruta para conseguir unos márgenes quirúrgicos libres de enfermedad, algo esencial para disminuir la tasa de reintervenciones y evitar las recurrencias locales.

El tamaño del tumor primario (T), es uno de los factores pronósticos más importantes y su valoración desde el punto de vista radiológico en la era multimodalidad actual, se realiza mediante mamografía, ecografía y RM. Inicialmente se valora el tamaño tumoral mediante mamografía y ecografía, aceptando como T inicial el mayor tamaño tumoral de las dos técnicas.

Las limitaciones de la mamografía y la ecografía en la valoración del parámetro T son bien conocidas: infraestiman el tamaño tumoral en un rango de porcentaje variable (14-40%) según las series<sup>138</sup>, el componente de CDIS no asociado a microcalcificaciones generalmente no tiene traducción en imagen y es difícil la detección de focos tumorales adicionales (multifocalidad/multicentricidad). Y es que, con

frecuencia (21-63%), el cáncer de mama es multifocal<sup>139</sup>, y es fundamental detectar estos posibles focos tumorales adicionales en la misma mama o en la mama contralateral, debido a que su presencia podría condicionar cambios relevantes en la actitud terapéutica<sup>140-143</sup>. Por ello, es imprescindible conocer el significado clínico de los hallazgos de imagen del estudio de estadificación, ya que esta información, junto con otros datos clínicos (edad, relación mama/volumen tumoral, morbilidad) son los que permitirán adoptar una decisión multidisciplinar sobre cuál es el tratamiento más adecuado para la paciente.

### **3.1. Estadificación tumoral locorregional mediante RM**

La estadificación preoperatoria tiene como objetivos: 1) Establecer con precisión la extensión local de la enfermedad y su localización, dato imprescindible para la correcta indicación de cirugía conservadora; 2) Identificar posibles contraindicaciones para la conservación de la mama (lesiones multicéntricas, infiltración cutánea, infiltración pectoral, inadecuada relación tumor/tamaño mamario); 3) Garantizar la ausencia de focos residuales en otros cuadrantes si se opta por cirugía conservadora (descartar multifocalidad, multicentricidad) para conseguir márgenes de resección libres de enfermedad; 4) Identificar cáncer de mama contralateral sincrónico.

Varios estudios investigaron el uso de la RM de mama en la estadificación locorregional y lo compararon con la mamografía y la ecografía, y todos concluyeron que la RM de mama es la técnica disponible más precisa para llevar a cabo esta función<sup>30,141,144-148</sup>.

A pesar de sus limitaciones y no exenta de polémica<sup>149,150</sup>, la RM de mama se ha introducido paulatinamente como una técnica complementaria en la estadificación preoperatoria de las pacientes con cáncer de mama, fundamentalmente por su mayor sensibilidad en la detección de carcinoma<sup>30,151-155</sup>.

La RM de mama tiene una sensibilidad muy alta para detectar carcinoma infiltrante (entre el 89-100%)<sup>30,156</sup> y significativamente superior a la de la mamografía (85%)<sup>32</sup>, siendo esta diferencia aún más patente en aquellas pacientes con mamas densas<sup>147</sup>. Como consecuencia, su valor predictivo negativo también es muy alto<sup>157</sup>, lo que permite descartar con una confianza muy alta cáncer en la misma mama o en la contralateral. Los falsos negativos en RM en el caso de tumores infiltrantes son raros, con una sensibilidad publicada del 90,9%. Sin embargo, la sensibilidad publicada para el carcinoma in situ es muy variable, entre el 77-96%<sup>158-160</sup>. Esta menor sensibilidad

puede estar en relación con una menor actividad angiogénica, o bien, porque su patrón de captación se asemeje al de lesiones benignas.

A día de hoy, la RM mamaria es la técnica más precisa para diagnosticar y delimitar la extensión tanto del carcinoma infiltrante como del CDIS<sup>152,153,161,162</sup>, la que presenta una mejor correlación patológica en la valoración del tamaño macroscópico del cáncer de mama<sup>163-165</sup>, la técnica diagnóstica de elección en los casos de axila metastásica y cáncer oculto<sup>166</sup>, y ha quedado demostrada su superioridad en la detección de multifocalidad y multicentricidad<sup>145,165,167</sup>, así como en la detección de carcinomas contralaterales (2-7% de los casos)<sup>168</sup>, lo que, a priori, redundaría en una mejor planificación quirúrgica. Aunque todos estos aspectos actualmente son controvertidos<sup>169-171</sup>.

La principal limitación de la RM es su menor especificidad, muy variable en las distintas series publicadas (67-96%)<sup>54,152,160</sup>. Debido a esta menor especificidad, el problema fundamental son los falsos positivos, generalmente causados por lesiones de tipo proliferativo<sup>54,172</sup> y que necesitan de otras técnicas de imagen o de procedimientos intervencionistas, a veces complejos, para ser aclarados. En muchos casos, la ecografía dirigida postRM permite detectar dichos focos y dirigir la biopsia, siendo más probable que se trate de lesiones malignas en estos casos, que cuando no existe correlación ecográfica de los hallazgos en RM<sup>173,174</sup>. No obstante, el hecho de no localizar ecográficamente las lesiones sospechosas objetivadas en RM no obvia la necesidad de biopsiarlas<sup>175</sup>, sobre todo si condicionan cambios en el manejo terapéutico<sup>176,177</sup>.

Cuando una lesión sólo es visible con RM y presenta características de sospecha, se recomienda biopsiarla mediante esta técnica. No obstante, a veces hay pequeñas lesiones hipercaptantes que son difíciles de interpretar y, por otro lado, la biopsia por RM puede ser especialmente problemática cuando la mama presenta un RPF nodular o parcheado<sup>176</sup>.

No se puede obviar que la incorporación de esta técnica de imagen al algoritmo diagnóstico puede condicionar un aumento significativo del coste total del proceso, agravado por el hecho de que la detección de un número significativo de lesiones sólo detectables con RM requerirán de la realización de biopsias guiadas por esta técnica, lo que supone un incremento de costes aún mayor, además de condicionar un posible retraso en el tratamiento. En general, los argumentos contra el uso de la RM de mama incluyen los costes, la frecuencia de diagnósticos falsos positivos, la falta de disponibilidad de biopsia guiada con RM, la escasez de ensayos clínicos controlados aleatorios y el temor al sobretratamiento. Es por todo esto que la polémica sobre la aplicación de la RM en la estadificación preoperatoria ya sea de forma generalizada o en situaciones concretas, todavía continúa<sup>149,150</sup>.

El impacto del hallazgo de enfermedad adicional con RM medido en términos de cambio de actitud terapéutica (CAT) muestra un porcentaje de CAT correcta que oscila entre el 5-30% y un CAT incorrecto que oscila entre el 0,5-11%<sup>65</sup>. Los metaanálisis publicados<sup>143,178,179</sup> evidencian la complejidad del análisis del CAT debido al gran número de variables que entran en juego; en el metaanálisis de Houssami el porcentaje de cambio en la actitud quirúrgica se estima que es de un 16,6%.

En resumen, actualmente y pese a la abundante literatura al respecto, el papel de la RM en la estadificación preoperatoria no está totalmente definido. Está claro que tiene un impacto significativo en la indicación quirúrgica posterior, pero su valor real es controvertido. Existen trabajos con gran peso estadístico que consideran que no aporta beneficios, por lo menos a corto plazo<sup>171</sup> y por lo tanto desaconsejan su utilización. Tampoco están claras las ventajas que puede suponer a largo plazo (en el porcentaje de recidivas) ya que los trabajos publicados presentan resultados divergentes y algunos tienen limitaciones metodológicas importantes<sup>170,180</sup>. Además, los resultados publicados hasta ahora concluyen que la RM puede condicionar sobretratamiento, es costosa y retrasa el tratamiento quirúrgico. En definitiva, no hay evidencia clara que avale su uso de forma generalizada. No obstante, esto no excluye la posibilidad de que la técnica sea especialmente útil en subgrupos determinados<sup>181</sup>.

### **3.2. Estadificación ganglionar axilar**

El estado de los ganglios linfáticos axilares es uno de los factores pronósticos más importantes en pacientes con cáncer de mama, y el examen histológico de los ganglios linfáticos extirpados es el método más preciso para evaluar la metástasis ganglionar. Se requiere una evaluación clínica adecuada de la axila (que puede requerir técnicas de imagen) para la toma de decisiones de tratamiento en pacientes con cáncer de mama infiltrante.

Actualmente, la linfadenectomía axilar (LA) sigue siendo el método estándar para el manejo de la axila en mujeres con adenopatías axilares clínicamente positivas, mientras que la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) ha reemplazado la LA en muchas pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales. La BSGC utiliza la técnica de mapeo linfático para localizar y extirpar uno o más ganglios linfáticos axilares (tres, en promedio) en pacientes con cáncer de mama<sup>182</sup>. Después los ganglios centinela se examinan histológicamente, proporcionando información sobre la estadificación ganglionar axilar de la paciente, guiando el tratamiento posterior.

### **3.2.1. Evaluación preoperatoria de la axila**

La evaluación preoperatoria de los ganglios linfáticos axilares es esencial para que las pacientes reciban un adecuado manejo de la axila, ya que, en función de si existen ganglios clínicamente positivos o no, se realizará LA o BSGC respectivamente.

La ecografía axilar es un método eficaz para detectar metástasis ganglionares no palpables en pacientes con cáncer de mama infiltrante<sup>183</sup>. A esas pacientes se les puede hacer una BAG o PAAF de la adenopatía sospechosa (actualmente está en discusión) y, si es positiva, una LA para vaciamiento axilar<sup>184</sup>. Sin embargo, la eficacia de la biopsia guiada con ecografía puede variar entre los distintos centros, porque la precisión del estudio ecográfico es operador dependiente<sup>185</sup>.

### **3.2.2. Desarrollo y validación de la técnica BSGC**

La técnica de la BSGC se ha desarrollado y validado en las últimas tres décadas y ha sido adoptada de forma universal como un método estándar de evaluación ganglionar axilar<sup>186,187</sup>.

Se ha demostrado que es factible, precisa, que tiene menos morbilidad que la LA<sup>188-192</sup> y unas tasas de recurrencia comparables a las de ésta<sup>182,193</sup>.

Está avalada por múltiples guías clínicas para identificar pacientes sin afectación del ganglionar axilar (obviando así la necesidad de una cirugía más extensa) y como alternativa a la LA para el diagnóstico de metástasis axilares en pacientes con cáncer de mama en estadio precoz sin adenopatías axilares clínicamente positivas<sup>194-198</sup>.

No obstante, la realización de la BSGC, sigue siendo controvertida y no universalmente aceptada, entre otras circunstancias, en los casos de: pacientes que van a recibir tratamiento neoadyuvante, enfermedad multicéntrica y recidiva local en pacientes con procedimientos axilares previos<sup>194</sup>.

### **3.2.3. Análisis histológico de las metástasis ganglionares axilares**

Una vez obtenido el ganglio centinela y realizado el examen histológico de rutina (tinción con hematoxilina y eosina), las metástasis ganglionares axilares se clasifican en tres grupos: células tumorales aisladas, micrometástasis y macrometástasis.

La tinción inmunohistoquímica con citoqueratina no está indicada de forma rutinaria en el examen patológico de los ganglios linfáticos centinela en el cáncer de mama, pero puede ser útil en casos en los que se sospecha cáncer metastásico de cualquier subtipo, incluido el lobulillar<sup>199,200</sup>.

**- Células tumorales aisladas en el ganglio centinela:**

Las células tumorales aisladas se definen como pequeños grupos de células tumorales no mayores de 0,2 mm o agrupaciones no confluentes o casi confluentes de células que no exceden las 200 células en una única sección histológica transversal de ganglio linfático histológico<sup>201</sup>. De acuerdo con el sistema de estadificación TNM, las células tumorales aisladas se designan pN0 (i+). Desde el punto de vista pronóstico, en pacientes con células tumorales aisladas es tan bueno como en pacientes sin ninguna afectación ganglionar.

**- Micrometástasis en el ganglio centinela:**

La afectación ganglionar micrometastásica se define como un depósito metastásico >0.2 mm, pero <2.0 mm. Si está presente, se designa pN1 en el sistema de estadificación del AJCC. Las pacientes con cáncer de mama pN1 tienen un pronóstico ligeramente peor en comparación con aquellas con cáncer de mama sin afectación ganglionar, pero las micrometástasis no predicen la recidiva<sup>202</sup>.

**- Macrometástasis en el ganglio centinela:**

La afectación macrometastásica de los ganglios axilares se define por cualquier depósito de células tumorales > 2.0 mm. La presencia de macrometástasis en los ganglios axilares es un factor pronóstico independiente bien establecido, con un peor pronóstico cuanto mayor sea la afectación ganglionar<sup>201</sup>.

**- Extensión extraganglionar:**

La extensión extraganglionar (extracapsular) se define como la presencia de células tumorales invasivas fuera de la cápsula y del parénquima de los ganglios linfáticos. En casos de extensión extraganglionar, generalmente hay tumor tanto en una localización subcapsular como en la grasa extraganglionar adyacente. Sin embargo, la reacción desmoplásica del tumor puede dificultar la valoración de dicha infiltración extraganglionar.

### **3.3. Detección de afectación metastásica. Estudio de extensión**

El riesgo de metástasis sistémicas se incrementa con el tamaño tumoral y la afectación ganglionar. La mayoría de las pacientes tienen una enfermedad limitada a la mama (estadios I-II) sin o con afectación axilar limitada (menos de tres adenopatías metastásicas). A estas pacientes no se les realiza sistemáticamente un estudio de extensión con técnicas de imagen, ya que, si no existen signos o síntomas sospechosos de enfermedad metastásica, su rendimiento es escaso<sup>203-205</sup>.

Según las guías NCCN (*National Comprehensive Cancer Network Guidelines*) de 2017<sup>195</sup>, el estudio de extensión mediante técnicas de imagen debe limitarse a pacientes con cáncer de mama inflamatorio, cáncer de mama localmente avanzado (T3-T4, N2-N3, M0) o pacientes con signos o síntomas sospechosos de enfermedad metastásica.

Las técnicas de imagen son, junto con la detección de elevación en los marcadores tumorales específicos, los principales métodos de los que disponemos para conocer el estado de afectación sistémica de una paciente.

Las indicaciones específicas para ampliar el estudio mediante técnicas de imagen son:

- Dolor óseo localizado o fosfatasa alcalina elevada: Se realiza una gammagrafía ósea. Si la gammagrafía ósea es negativa y la sospecha clínica justifica una evaluación adicional, debe realizarse una RM centrada en el área sintomática.
- Pruebas de función hepática anormales, fosfatasa alcalina elevada, dolor abdominal o un examen abdominal o pélvico anormal: Se realiza una tomografía axial computarizada (TAC) abdominal. La RM o la ecografía abdominal son alternativas razonables. La PET-TC (tomografía por emisión de positrones y tomografía computarizada) es una técnica híbrida que aporta información anatómica y metabólica, y que también estaría indicada en pacientes con alto riesgo de carcinoma metastásico (carcinoma inflamatorio, carcinoma localmente avanzado), así como en aquellos casos en los que existen hallazgos sospechosos o no concluyentes en TC y RM.
- Síntomas torácicos (tos, hemoptisis): se realiza una TAC de tórax, aunque la radiografía de tórax también es una alternativa razonable.
- Enfermedad en estadio IIIA o superior, independientemente de si hay síntomas o no, se realiza una PET-TC de cuerpo entero o, alternativamente, una gammagrafía ósea y TAC del tórax, el abdomen y la pelvis.
- En las pacientes con cáncer de mama inflamatorio, independientemente del estadio, también deben realizarse un estudio de extensión con técnicas de imagen.

### **3.4. Estadificación TNM. Cambios entre la 7ª y 8ª edición.**

El manejo multidisciplinar de la paciente con cáncer de mama permite seleccionar el tratamiento más adecuado, garantizando el mejor pronóstico.

El lenguaje común sobre el que se basan las decisiones terapéuticas es el sistema de estadificación TNM, un sistema aceptado internacionalmente para determinar el estadio de la enfermedad.

La 8ª edición del TNM<sup>201</sup>, vigente desde el 1 de enero de 2018, es la versión más reciente y su principal novedad es la incorporación de biomarcadores para establecer estadios pronósticos, de modo que incluye grupos de estadios anatómicos y grupos de estadios pronósticos.

#### **3.4.1. Cambios en la T (Tamaño)**

Las definiciones para la clasificación de tumores son las mismas, ya sean evaluados clínicamente o patológicamente. Se utiliza una designación de cT o pT para indicar si la estadificación está basada en criterios clínicos o patológicos. En general, la determinación patológica sobre el tamaño prevalece sobre la determinación clínica. Pero se introducen las siguientes novedades en la 8ª edición:

- El carcinoma lobular in situ (CLIS) se considera una entidad benigna y ya no se clasifica como Tis.
- El tamaño de los tumores >1mm y <2 mm debe redondearse a 2 mm para no clasificar los tumores entre 1 y 1,5 mm como carcinomas microinvasivos (T1mi).
- Se especifica que los focos tumorales microscópicos satélites adyacentes al tumor primario no deben añadirse al tamaño tumoral máximo.
- Aclara que el tamaño de T para los tumores múltiples sincrónicos es el del tumor más grande, pero añadiendo el sufijo "m" a la T.
- Se definen las lesiones T4b como tumor satélite macroscópico localizado en la piel y separados del tumor primario. La afectación microscópica de la piel y los focos tumorales satélites dérmicos no cuentan.

#### **3.4.2. Cambios en la N (Ganglios linfáticos regionales)**

Los criterios de clasificación de los ganglios linfáticos difieren dependiendo de si los ganglios son evaluados clínicamente (cN) o patológicamente (pN), prevaleciendo esta última. La octava edición aclara que el depósito tumoral adyacente al ganglio debería definir la pN, sin añadir las dimensiones de los depósitos tumorales satélites.

Los ganglios linfáticos regionales incluyen los ganglios axilares, ganglios intramamarios ipsilaterales, ganglios mamarios internos y ganglios supraclaviculares.

Los ganglios intramamarios se localizan dentro del tejido mamario y a efectos de estadificación se codifican como ganglios linfáticos axilares.

Las metástasis en cualquier otro ganglio linfático, incluyendo los cervicales o los ganglios linfáticos axilares contralaterales, se consideran metástasis a distancia (M1).

Las novedades de esta edición son:

- cN0 se asigna a tumores en los que la exploración clínica ganglionar y las pruebas de imagen son negativas
- Aclara que cNX sólo debe utilizarse cuando los ganglios regionales no puedan valorarse (por ejemplo, porque se hayan extirpado).

### **3.4.3. Cambios en la M (Metástasis)**

En la 8ª edición, se ha añadido que no se debe utilizar pM0. Los casos son cM0 o cM1, y si se confirma por biopsia cM1, debe designarse pM1.

### **3.4.4. Incorporación de factores pronósticos biológicos**

La 8ª edición del manual de estadificación del AJCC<sup>201</sup> esboza un nuevo sistema de estadificación basado en estadios pronósticos, que incluyen biomarcadores pronósticos, además de la extensión anatómica de la enfermedad. Aunque este sistema mejora la discriminación pronóstica de los pacientes, en la 8ª edición se mantiene la estadificación anatómica y así conservar un léxico común para referirse a los pacientes tratados en todo el mundo, ya que no en todos existe acceso a la determinación de biomarcadores. Además, el sistema de estadificación anatómica sirve de nexo con aquellos casos ya tratados y que se estadificaron empleando ediciones anteriores del sistema TNM.

Al considerar estos factores, los estadios pronósticos en la 8ª edición pasan a ser 153 (eran 19 estadios en la 7ª): 9 IA, 23 IB, 22 IIA, 19 IIB, 30 IIIA, 22 IIIB, 26 IIIC.

Los factores pronósticos biológicos que se han incorporado al sistema de estadificación pronóstica del manual de estadificación del AJCC son los siguientes:

- **Receptores de estrógenos (ER) y receptores de progesterona (PR).** Las pruebas de expresión de ER y PR se realizan típicamente mediante inmunohistoquímica. Un tumor se considera ER o PR positivo si un 1% o más de las células tumorales tiñen para la proteína respectiva.
- **El receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2).** HER2 se determina mediante inmunohistoquímica para evaluar los niveles de

proteína o mediante técnicas de hibridación in situ fluorescente (FISH) para cuantificar el número de copias del gen.

- **Grado histológico.** El grado histológico de un tumor se determina evaluando sus características morfológicas (formación de túbulos, recuento mitótico y variabilidad, tamaño y forma de los núcleos celulares), asignando una puntuación entre 1 y 3 favorable para cada característica y sumado el total de las puntuaciones. El grado 1 corresponde a puntuaciones entre 3-5, el grado 2 corresponde a una puntuación entre 6-7 y el grado 3 corresponde a una puntuación entre 8-9.
- **Puntuación de recurrencia (RS).** Deben incorporarse a la estadificación pronóstica los resultados de un análisis multigénico en pacientes con tumores <5cm con receptores hormonales positivos, HER2 negativo y sin metástasis ganglionares axilares. Específicamente, para estos pacientes, una puntuación de recurrencia (RS) <11 en OncotypeDx denota un pronóstico similar al de los tumores T1a-bN0M0 y se les asigna un estadio pronóstico IA. OncotypeDx es un análisis de 21 genes evaluados por reacción en cadena de polimerasa de transcriptasa inversa (RT-PCR). Es la única plataforma multigénica aceptada en la actualidad para asignar el estadio pronóstico, porque su uso en pacientes con una puntuación <11 está avalado con datos prospectivos con nivel I de evidencia clínica. Se ha demostrado que, en estas pacientes, la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con tratamiento adyuvante hormonal exclusivo es del 99,3% a los 5 años<sup>206</sup>. Si OncotypeDx no se realiza, no está disponible o si la puntuación de OncotypeDx  $\geq 11$  para pacientes con tumores T1-2 N0 M0 HER2 negativo ER positivo, el grupo de estadio pronóstico se asigna sobre las categorías anatómicas y biomarcadores.

Otros factores que también pueden proporcionar información pronóstica pero que aún no han sido incluidos formalmente en el sistema de estadificación TNM son: el Ki-67, los análisis multigénicos distintos de la puntuación de recurrencia, los modelos de evaluación de riesgos, las células tumorales circulantes y las células tumorales diseminadas.

#### **3.4.4.1. Estadificación clínica y estadificación patológica**

Cada característica del tumor (tamaño, afectación ganglionar, metástasis) se puede evaluar clínica (mediante la exploración física y/o pruebas de imagen) o

histopatológicamente mediante biopsia. En general la estadificación patológica prevalece sobre la estadificación clínica. Sin embargo, hay casos en los que la estadificación clínica es útil para establecer las recomendaciones del tratamiento inicial, particularmente en lo que respecta al tratamiento neoadyuvante y valorar la participación en ensayos clínicos.

#### **3.4.4.2. Estadificación postneoadyuvante.**

La 8ª edición hace algunas aclaraciones con respecto a la estadificación postneoadyuvante:

- Las categorías T y N postneoadyuvancia (ypT y ypN) se basan en el análisis patológico del mayor foco de tumor residual en la mama o en los ganglios y no incluye la fibrosis inducida por el tratamiento. Si en la mama quedan múltiples focos tumorales residuales, debe añadirse a la T el sufijo "m".
- Si un cáncer se clasificó como M1 antes del tratamiento neoadyuvante, después del tratamiento e independientemente de la respuesta sigue siendo M1.

## 4. TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA

La información aportada por las técnicas de imagen a la estadificación TNM clínica o prequirúrgica de las pacientes con cáncer de mama, es fundamental para establecer una adecuada indicación terapéutica. El cáncer de mama se trata con un enfoque multidisciplinar que incluye cirugía oncológica, radioterapia (RT) y oncología médica, que se ha asociado con una reducción en la mortalidad por cáncer de mama<sup>207</sup>. Debido a que el CDIS y el cáncer de mama infiltrante se manejan de manera diferente, se aborda el tratamiento de ambas entidades por separado.

### 4.1. Tratamiento del carcinoma ductal in situ (CDIS)

El CDIS se caracteriza porque el crecimiento de las células neoplásicas está confinado al ducto y no se constata invasión del estroma. El diagnóstico de esta entidad aumentó exponencialmente después de la introducción de la mamografía en los programas de detección precoz del cáncer de mama. El objetivo de tratarlo es prevenir el desarrollo de cáncer de mama infiltrante y, con un tratamiento adecuado, el pronóstico para las pacientes con CDIS es excelente<sup>208</sup>.

Los recursos terapéuticos actualmente disponibles para el CDIS son la cirugía, la RT y el tratamiento hormonal.

- **Cirugía.** El tratamiento local del CDIS consiste en cirugía conservadora o mastectomía.

La cirugía conservadora de mama en el CDIS se refiere a la tumorectomía para extirpar el tumor con márgenes quirúrgicos negativos. Generalmente va seguida de RT para erradicar cualquier enfermedad residual<sup>180,209-212</sup>. Si las pacientes son candidatas a cirugía conservadora, es preferible ésta a la mastectomía (recomendación grado 2B). Las tasas de supervivencia específicas son comparables a las de la mastectomía, aunque la tasa de recidiva local es mayor con la cirugía conservadora.

Pacientes candidatas para cirugía conservadora son aquellas cuya enfermedad está localizada en un cuadrante y pueden researse con márgenes libres de resección negativos y con un resultado estético aceptable, teniendo en cuenta la relación entre el tamaño de la mama y el tamaño tumoral. Si los márgenes libres de resección son <2mm o positivo, se debe realizar una/s nueva/s extirpación/es, mastectomía o aumentar la dosis de radiación sobre el lecho quirúrgico<sup>213,214</sup>.

Para las pacientes cuya enfermedad se asocia con microcalcificaciones sospechosas en la mamografía preoperatoria o en las que se cuestiona la adecuación de los márgenes, se debe realizar una mamografía después de la escisión y antes del inicio de la radioterapia. Las microcalcificaciones sospechosas residuales justifican una nueva escisión guiada con arpón o un refuerzo de la radioterapia sobre el lecho quirúrgico<sup>215-217</sup>.

- **Radioterapia (RT).** La RT es el tratamiento estándar para las pacientes tratadas con cirugía conservadora de mama (recomendación grado 1B)<sup>218</sup>. Reduce significativamente la probabilidad de recurrencia tumoral, pero no cambia las probabilidades de recurrencia a distancia o la mortalidad y, por lo tanto, debe individualizarse su uso. Para pacientes con focos muy pequeños de CDIS de bajo grado y márgenes libres de resección negativos amplios (idealmente de 10 mm), la cirugía conservadora exclusiva (sin RT) es una opción. Sin embargo, incluso en casos seleccionados de bajo riesgo, la evidencia en estudios aleatorizados y prospectivos que avalen la omisión de la radioterapia adyuvante es limitada<sup>213,219</sup>.

El beneficio del uso de la RT quedó demostrado en un metaanálisis de 2009<sup>220</sup>. En él se comparaba el uso de RT frente a la realización de tumorectomía sin ningún tratamiento posterior y se evidenció que la RT adyuvante reducía significativamente (un 50% o más) el riesgo de recidiva tumoral en la mama, en comparación con la exéresis tumoral exclusiva. Sin embargo, algunos autores afirman que tratar con RT adyuvante a todas las mujeres que se someten a la cirugía conservadora por CDIS podría ser sobretratamiento<sup>213,219</sup> ya que la mayoría de los casos de CDIS no recidivan cuando se tratan de forma exclusiva con cirugía y puede haber subgrupos de pacientes con CDIS en los que el riesgo de recurrencia local sea tan bajo que la RT podría no ser beneficiosa. La dificultad radica en predecir con fiabilidad cuáles serían aquellas pacientes que, en ausencia de tratamiento con RT, no recidivarán.

El tratamiento para una paciente diagnosticada de una recidiva después de un tratamiento inicial para CDIS se basa en si la enfermedad es in situ o tiene un componente infiltrante, la extensión de la enfermedad, su localización, el abordaje quirúrgico previo (mastectomía vs tumorectomía) y si se administró RT o no. Aproximadamente la mitad de las recurrencias locorregionales son infiltrantes, independientemente del tratamiento que se hubiera empleado<sup>221,222</sup>. En ese caso, deben tratarse de forma adecuada para el cáncer infiltrante nuevamente diagnosticado.

- **Tratamiento hormonal (tratamiento sistémico).** El tratamiento hormonal (tratamiento sistémico) se ofrece a la mayoría de las pacientes con CDIS y receptores hormonales positivos, con el fin de reducir el riesgo de cáncer de mama infiltrante en la mama ipsilateral o contralateral. La elección entre anastrozol y tamoxifeno debe ser individualizada (según los efectos secundarios de cada medicamento, estado menopáusico y preferencias del paciente)<sup>218</sup>.

## **4.2. Tratamiento del cáncer infiltrante no metastásico**

Actualmente y como consecuencia de la multimodalidad e incorporación de nuevas terapias en el tratamiento del cáncer de mama, el correcto manejo de las pacientes se basa en: múltiples pruebas diagnósticas, múltiples especialidades implicadas, cirugía cada vez más conservadora (tanto mamaria como axilar), posibilidad de reconstrucción mamaria, nuevas terapias y tratamientos cada vez más individualizados.

La gran mayoría (aproximadamente un 95%) de las pacientes con cáncer de mama diagnosticado en países desarrollados no presentan metástasis a distancia en el momento diagnóstico. En estas pacientes, el manejo terapéutico depende del estadio de la enfermedad en el momento de su presentación. El manejo clínico se fundamenta en los estadios anatómicos de la 8ª edición del manual de estadificación del AJCC. Y, como ya se ha comentado previamente, en esta última edición se recomienda el uso de estadios pronósticos incorporando biomarcadores, siempre y cuando estos estén disponibles. Las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama se pueden estratificar en dos categorías, dependiendo de la extensión de la enfermedad:

- Pacientes con estadio clínico I, IIA y el subgrupo T2N1 del estadio IIB se clasifican como pacientes con cáncer de mama en estadio inicial.
- Pacientes con un tumor T3 sin afectación ganglionar (T3N0, un subgrupo del estadio IIB) y aquellas que presentan enfermedad en estadio IIIA, IIIB y IIIC se clasifican como pacientes con cáncer de mama localmente avanzado.

### **4.2.1. Cáncer de mama en estadio inicial**

Incluye pacientes con estadio I, IIA y el subgrupo T2N1 del estadio IIB.

El abordaje quirúrgico del tumor primario depende del tamaño del tumor, de si existe enfermedad multifocal o no y del tamaño de la mama. Las opciones incluyen tratamiento conservador (cirugía conservadora de la mama y RT) o mastectomía (con o

sin RT). Ambos tratamientos tienen resultados equivalentes<sup>97,223-225</sup>. Los criterios que contraindican la cirugía conservadora son: enfermedad multicéntrica, tamaño tumoral grande en relación a la mama, presencia de calcificaciones difusas de aspecto maligno en las pruebas de imagen, antecedentes de RT torácica, embarazo y márgenes persistentemente positivos a pesar de los intentos de reescisión<sup>226</sup>.

El riesgo de enfermedad metastásica en los ganglios regionales está relacionado con el tamaño del tumor, el grado histológico y la presencia de invasión linfática en tumor primario. Aunque los ganglios de la cadena mamaria interna y los ganglios supraclaviculares pueden estar afectados en la presentación inicial, esto raramente ocurre en ausencia de afectación de los ganglios axilares. De modo que, en general, el abordaje quirúrgico de los ganglios regionales dependerá del estado clínico de la axila:

- En pacientes que presentan ganglios axilares clínicamente sospechosos, un estudio preoperatorio que incluya ecografía y biopsia de dichos ganglios puede ayudar a decidir el mejor abordaje quirúrgico. Si la biopsia del ganglio es positiva, se debe realizar una LA. Si la biopsia del ganglio linfático es negativa, se debe realizar una BSGC en el momento de la cirugía.
- Las pacientes que presentan una axila clínicamente negativa deben someterse a una BSGC en el momento de la cirugía de mama. Las pacientes que tienen <3 ganglios centinela afectados demostrado histológicamente por BSGC pueden no requerir una LA. Si los ganglios centinela afectados son ≥3, debe hacerse LA, teniendo en cuenta todos los otros factores de riesgo tumoral y el estado funcional del paciente y las comorbilidades<sup>192,194-196</sup>.

Para elegir el tratamiento adyuvante en el cáncer de mama se utilizan las características del tumor:

- Las pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales positivos deben recibir tratamiento hormonal adyuvante. El papel de la quimioterapia adyuvante en estas pacientes requiere de un enfoque estratificado del riesgo, que tenga en cuenta las características del paciente y del tumor.
- Para pacientes con cáncer de mama triple negativo (RE negativo, RP negativo y HER 2 negativo), se prefiere administrar quimioterapia adyuvante si el tamaño del tumor es >0.5 cm<sup>227,228</sup>.
- Las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo y >1 cm de tamaño deben tratarse con una combinación de quimioterapia y tratamiento dirigido a HER2.

#### **4.2.2. Cáncer de mama localmente avanzado**

Este grupo incluye al subgrupo T3No del estadio IIB y a pacientes con enfermedad en estadios IIIA, IIIB y IIIC.

La mayoría de las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado tienen que recibir tratamiento sistémico neoadyuvante. El objetivo de dicho tratamiento es inducir una respuesta tumoral antes de la cirugía, de modo que sea posible conservar la mama. La supervivencia libre de enfermedad a largo plazo y la supervivencia general en pacientes que recibe tratamiento neoadyuvante es comparable a la obtenida con la cirugía del tumor primario, seguida de tratamiento sistémico adyuvante<sup>226</sup>.

Para el tratamiento neoadyuvante, en la mayoría de los casos se prefiere quimioterapia en vez de hormonoterapia, ya que la quimioterapia se asocia con mayores tasas de respuesta en un marco de tiempo más rápido. Se debe añadir tratamiento dirigido a HER2 (trastuzumab) al régimen de quimioterapia en aquellas pacientes con tumores HER2-positivos. En algunas pacientes con tumores con receptores hormonales positivos, el tratamiento neoadyuvante puede ser una opción apropiada. Después de la cirugía (con o sin tratamiento sistémico neoadyuvante), todas las pacientes que sean tratadas con cirugía conservadora deben recibir RT para maximizar el control locorregional. Y la administración de RT adyuvante debe basarse en el estadio inicial pretratamiento, independientemente de la respuesta patológica a la terapia neoadyuvante.

El uso de quimioterapia, terapias biológicas y / o tratamiento hormonal adyuvante se guía por los mismos principios empleados para determinar el tratamiento del cáncer de mama en estadios iniciales. En pacientes que han sido tratadas con quimioterapia neoadyuvante:

- Si el tumor presentaba receptores hormonales positivos, deben recibir tratamiento hormonal adyuvante. La selección del tratamiento hormonal se realiza según el estado menopáusico.
- Si era un tumor con receptores hormonales negativos, no deben recibir tratamiento adicional siempre que completen el régimen de quimioterapia neoadyuvante planificado.
- Si era un cáncer de mama con receptores hormonales negativos que no completaron el tratamiento neoadyuvante planificado antes de la cirugía, son pacientes candidatas a recibir quimioterapia postoperatoria (adyuvante).
- Las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo deben tratarse con trastuzumab durante un año después de la cirugía.

Las pacientes tratadas con tratamiento hormonal neoadyuvante y que después se operan, deben continuar con un tratamiento hormonal adyuvante. La administración o no de quimioterapia adyuvante debe ser individualizada.

Por último, para algunas pacientes con cáncer de mama con RE positivos en los que la cirugía no es una opción o la esperanza de vida es limitada, se puede utilizar el tratamiento hormonal primario con tamoxifeno o un IA sin cirugía<sup>226</sup>.

## 5. SEGUIMIENTO DE LAS PACIENTES

El principal objetivo del seguimiento de las pacientes que han tenido un cáncer de mama es el reconocimiento precoz y tratamiento de recurrencias potencialmente curables y de segundos cánceres de mama primarios, la evaluación de complicaciones relacionadas con el tratamiento y la detección de síntomas compatibles con enfermedad metastásica.

En general se realiza el mismo tipo de seguimiento a todas las mujeres, consistente en: historia clínica, exploración física y mamografía. En el seguimiento de las mujeres tratadas de cáncer de mama no se recomienda el uso rutinario de RM de mama ni de la ecografía mamaria, debido a que no han demostrado una mayor sensibilidad ni especificidad que la mamografía en la detección de recurrencia local<sup>229,230</sup>, aunque pueden estar indicadas en mujeres con mamas densas o con alto riesgo de recidiva local<sup>231</sup>. Tampoco se recomienda, en mujeres asintomáticas, la realización sistemática de pruebas de laboratorio o de pruebas de imagen de cuerpo completo<sup>232</sup>.

La realización de un seguimiento estándar, independientemente del estadio de la enfermedad o el tratamiento recibido, hace que en algunos casos pueda resultar excesivo y en otros, escaso.

La Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria (SESPM) propone que el tipo y los años de seguimiento deberían ser diferentes para cada paciente según el riesgo de recidiva y la clasificación molecular de su lesión. Para ello elaboró hace unos años un documento de consenso<sup>231</sup> sobre el seguimiento individualizado que se debería proponer a aquellas pacientes tratadas con intención curativa. En él clasifica a las pacientes según el riesgo de recaída, subtipo molecular y otras situaciones individuales, clasificación que afecta fundamentalmente a la frecuencia del seguimiento en los primeros años (Tabla 5).

**Tabla 5. Personalización del seguimiento clínico**<sup>231</sup> (Algara 2015).

Grupo de riesgo	Periodicidad
<b><u>Bajo</u></b> Luminal A Triple negativo HER2+ con remisión completa al tratamiento sistémico primario	Semestral durante los 2-3 primeros años y después anual
<b><u>Intermedio</u></b> Luminal B de bajo riesgo Triple negativo HER2+ >2cm, ganglios negativos	Semestral durante los primeros 5 años y posteriormente anual
<b><u>Alto</u></b> Luminal B de alto riesgo Enfermedad residual tras tratamiento sistémico primario Tumor >2cm Ganglios positivos	Trimestral los 3 primeros años Semestral los 2 años siguientes y posteriormente anual

La definición de frecuencia y las pruebas a realizar es responsabilidad de la Unidad de Mama, y cada una de ellas adaptará sus recursos humanos y materiales de la manera más conveniente<sup>231</sup>. De acuerdo con las guías internacionales, la coordinación del seguimiento de la paciente asintomática tratada de un cáncer de mama la podrá realizar cualquiera de los siguientes especialistas: cirujano/ginecólogo, oncólogo médico radioterápico y médico de familia. En España, las revisiones de un paciente que haya recibido radioterapia debe efectuarlas un oncólogo radioterápico según el Real Decreto 1566/1998, de 17 de julio, por el que se establecen los criterios de calidad en radioterapia.

En líneas generales, el seguimiento de las pacientes tratadas de cáncer de mama se compone de: historia clínica y exploración física, pruebas de imagen mamaria, evaluación de la densidad ósea, consejo genético y en algunos casos pruebas de laboratorio y otras pruebas de imagen. En los primeros 5 años tras el tratamiento se hace un seguimiento más intenso, debido a que la mayoría de las recaídas se producen en este periodo. Y después del quinto año, ya se hace un seguimiento más laxo. En la primera etapa del seguimiento el intervalo entre revisiones oscila entre 3-6 meses durante los 2-3- primeros años, y 6-12 meses hasta el quinto. Durante la segunda etapa del seguimiento, de 5 años en adelante, se recomienda un control anual sin límite de edad, tal y como proponen diversas sociedades<sup>233-235</sup>. A modo de resumen, se presentan las pruebas recomendadas y su frecuencia en la tabla 6.

**Tabla 6. Pruebas a realizar y su frecuencia, en el seguimiento del cáncer de mama<sup>231</sup> (Algara 2015).**

Intervención	Periodicidad
<b>Diagnóstico de la recidiva, cáncer contralateral o segundo primario ipsilateral</b>	
Historia clínica y exploración física completa	Cada 3-6 meses durante los 2 primeros años, según riesgo. Cada 6-12 meses durante los siguientes 3 años, según riesgo. Opcionalmente anual hasta los 19 años, en todos los casos
Mamografía bilateral (tratamiento conservador) o contralateral (mastectomía)	Anual
Ecografía mamaria o RM pueden estar indicadas en mujeres con mamas densas o con alto riesgo de recidiva local	Anual
<b>Diagnóstico y evaluación de complicaciones secundarias a los tratamientos</b>	
Inspección y evaluación del linfedema	En cada revisión
Revisión ginecológica en pacientes en tratamiento hormonal con tamoxifeno	Anual
Densitometría ósea en pacientes con menopausia precoz (<45 años y mujeres en tratamiento con IA y un T-score basal <-1DE)	Bienal

IA: Inhibidores de aromatasa. DE: Desviación estándar.

En definitiva, el cáncer de mama es una enfermedad compleja que requiere una alta especialización y un abordaje multidisciplinar, en el cual, las técnicas de imagen suponen un pilar fundamental en la toma de decisiones sobre el manejo clínico de las pacientes.

La RM es una prueba diagnóstica no invasiva que aporta información morfológica y funcional sin emplear radiación ionizante. Su sensibilidad para la detección de cáncer es muy alta, especialmente cuando los hallazgos se valoran de forma conjunta con los obtenidos mediante otras pruebas diagnósticas (mamografía y ecografía). Si bien, para obtener el máximo rendimiento de la información que aporta, el radiólogo debe conocer las fortalezas y debilidades de dicha técnica y disponer de una adecuada correlación radiológico-patológica de las lesiones sospechosas, para conseguir una atención óptima de las pacientes. Aunque el máximo desarrollo de la RM de mama se produjo durante los años 90, algunas particularidades inherentes a esta técnica aun constituyen un reto diagnóstico a día de hoy, a la vez que su espectro de aplicaciones clínicas sigue en continua expansión.



## II. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS, OBJETIVOS.

### 1. JUSTIFICACIÓN

Desde su primera edición, el sistema BI-RADS® ha sido aceptado por la comunidad médica como herramienta de descripción y asignación de sospecha en lesiones mamarias y su uso se ha generalizado de forma progresiva, lo que ha ayudado a mejorar las ediciones sucesivas y a identificar limitaciones y puntos de controversia. Entre las novedades que incluye la 5ª edición del sistema BI-RADS® destaca, en la sección de RM, la introducción de dos descriptores del tejido mamario: cantidad de tejido fibroglandular (casi graso, tejido fibroglandular disperso, heterogéneo y extremo) y realce parenquimatoso de fondo (mínimo, leve, moderado y marcado simétrico o asimétrico). De este modo, se considera el realce parenquimatoso de fondo (RPF) un término diferenciado en el léxico de RM respecto al “realce no-masa simétrico o asimétrico” de la edición anterior.

El RPF se refiere a la captación normal que experimenta el parénquima fibroglandular de la paciente durante la primera fase del estudio dinámico de la RM mamaria, aproximadamente a los 90 segundos. El principal problema diagnóstico que plantea, sobre todo cuando es moderado o severo, es que puede suponer un incremento de falsos positivos (pequeñas lesiones benignas que captan contraste) o de falsos negativos (enmascarando pequeños cánceres) en RM, ya que ésta es muy sensible para la detección de malignidad, pero su especificidad es más limitada.

Actualmente está en discusión, entre otros aspectos, si el realce parenquimatoso limita de forma significativa la interpretación de la imagen en RM. No son muchas las publicaciones que abordan este asunto directamente y además aportan datos contradictorios entre sí<sup>45,46,236-242</sup>.

Debido a la contradicción existente entre las publicaciones disponibles en la actualidad, se ha realizado un estudio de la validez diagnóstica de la RM de estadificación en nuestro medio, para analizar si se afecta de forma significativa según el tipo de RPF.

## **2. HIPOTESIS. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

El realce parenquimatoso de fondo (RPF) no modifica significativamente la validez diagnóstica de la RM de mama.

## **3. OBJETIVOS**

### **3.1. Objetivo principal**

Evaluar la validez diagnóstica de la RM en la detección de cáncer de mama adicional en pacientes con distintos tipos de RPF.

### **3.2. Objetivos secundarios**

- 1) Describir las características demográficas, clínicas y radiológicas de las pacientes evaluadas.
- 2) Explorar la relación entre el RPF y la cantidad de tejido fibroglandular.
- 3) Estudiar la relación entre el RPF y la menopausia.
- 4) Analizar la relación entre el RPF y los distintos subtipos moleculares de cáncer de mama.
- 5) Evaluar los índices de validez diagnóstica de la RM de estadificación en la detección de cáncer de mama adicional.
- 6) Evaluar el papel del RPF como factor modificador de los índices de validez diagnóstica de la RM de estadificación.
- 7) Evaluar la concordancia diagnóstica interobservador en la descripción del tipo de RPF.



### **III. MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **1. DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se planteó un estudio de validez diagnóstica en el que se evaluó una cohorte retrospectiva de pacientes con cáncer de mama.

Se realizó una revisión de las historias clínicas electrónicas, empleando para ello el programa hospitalario Selene SP10...Copyright© 2015 Cerner Health Services, así como de los informes radiológicos y de las pruebas de imagen (mamografía, ecografía y RM de mama) almacenadas en el PACS (*Picture Archiving and Communication System*) Centricity™ Universal Viewer GE Healthcare. Además, se llevó a cabo una lectura prospectiva de las imágenes de RM para evaluar el RPF y la cantidad de TFG.

Como 'patrón oro' (*gold standard*) se utilizó el resultado histológico de las piezas extirpadas (tumorectomía, cuadrantectomía o mastectomía). En los casos que requirieron terapia neoadyuvante o en los que las pacientes no fueron intervenidas por enfermedad avanzada, se empleó el resultado histológico de la/s biopsia/s previa/s al tratamiento. En ausencia de análisis histológico, el 'patrón oro' fue el seguimiento clínico-radiológico durante un periodo mínimo de 24 meses.

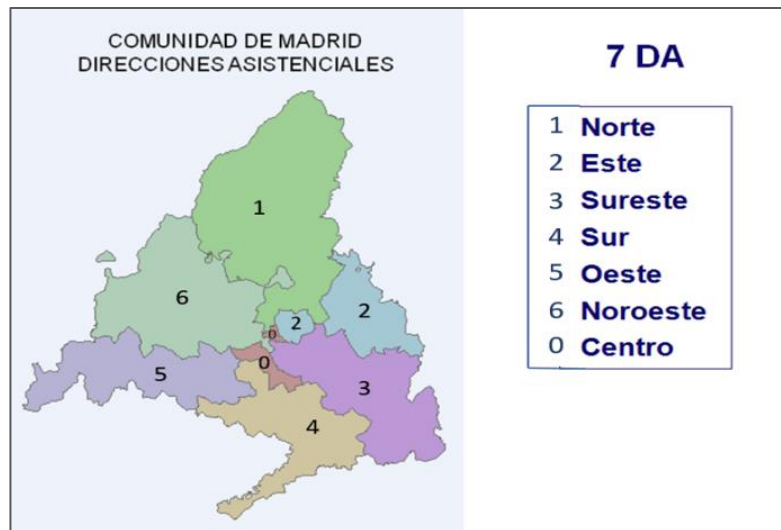
El estudio fue aprobado por la Comisión de Investigación del Hospital Universitario Fundación Alcorcón (HUFA).

#### **2. PERIODO DE ESTUDIO**

El periodo de estudio analizado fue de julio 2009 a diciembre 2013, lo que permitió disponer de mamografía digital en la mayoría de los casos y de un seguimiento clínico-radiológico de al menos 24 meses.

#### **3. POBLACIÓN DEL ESTUDIO**

El estudio se llevó a cabo en el Departamento de Diagnóstico por Imagen del HUFA, un hospital de tamaño medio (403 camas), cuya población de referencia incluyó hasta 2010 la extinta área sanitaria 8 de Madrid y, desde la entrada en vigor de la Ley de Área Única de la Comunidad de Madrid, incluye la población de la ciudad de Alcorcón, Dirección Asistencial (DA) Oeste o DA 5 (figura 10).



**Figura 10. Mapa del área única de la Comunidad de Madrid.** Fuente: <http://www.madrid.org>

La DA número 5 cuenta con siete centros de salud (figura 11) que dan asistencia a los 167.354 habitantes de la ciudad de Alcorcón, 81.016 hombres y 86.338 mujeres según los últimos datos consultados pertenecientes al Instituto Nacional de Estadística (INE) del mes de enero del año 2016.

NOMBRE CENTRO	LOCALIDAD	POBLACION (31/12/2014)			Total
		<14	14-64	>=65	
C.S. MIGUEL SERVET	ALCORCÓN	4.912	19.729	4.887	29.528
C.S. RAMON Y CAJAL	ALCORCÓN	2.661	13.689	5.969	22.319
C.S. LOS CASTILLOS	ALCORCÓN	4.234	17.767	6.383	28.384
C.S. DOCTOR PEDRO LAIN ENTRALGO	ALCORCÓN	4.044	17.053	4.500	25.597
C.S. GREGORIO MARAÑÓN	ALCORCÓN	3.725	17.732	4.755	26.212
C.S. LA RIVOTA	ALCORCÓN	3.726	16.078	3.900	23.704
C.S. DR. TRUETA	ALCORCÓN	1.511	7.663	3.057	12.231
<b>TOTAL</b>		<b>24.813</b>	<b>109.711</b>	<b>33.451</b>	<b>167.975</b>

**Figura 11. Centros de salud que integran la DA oeste de la Comunidad de Madrid. Hospital Universitario Fundación Alcorcón (HUFA). Memoria 2017.** Fuente: <http://www.intranethufa.fhalcorcon.es/intranet/index.php?opcion=392memordehufa>

#### 4. TAMAÑO MUESTRAL

Se realizó una estimación muestral teniendo en cuenta una confianza estadística del 95% (error  $\alpha = 0,05$ ), una precisión del 5%, la situación más desfavorable de una proporción de acuerdo esperado por diagnóstico del 50% y un porcentaje de pérdidas del 10%. Con estos parámetros, se estimó necesario incluir en la muestra del estudio 427 casos.

## **5. SELECCIÓN DE PACIENTES**

En el periodo comprendido entre julio 2009 y diciembre 2013 se realizaron 1.112 RM de mama en el HUFA por diversos motivos (estadificación locorregional de cáncer de mama, cribado de alto riesgo, ampliación de estudio por secreción patológica, controles de marcador post-biopsia, biopsias guiadas con RM, valoración por afectación de márgenes tras cirugía en centro externo y estadificación tras diagnóstico extrahospitalario de carcinoma).

Mediante muestreo por inclusión consecutiva se seleccionaron 414 RM de mama dinámicas indicadas para estadificación locorregional, incluyendo una única RM por paciente, la de fecha más antigua.

En todos los casos se informó a las pacientes del protocolo a seguir en la RM y se solicitó consentimiento informado escrito de las pruebas de carácter intervencionista a realizar.

### **5.1. Criterios de inclusión**

Pacientes mayores de 18 años, en cualquier rango de edad, con diagnóstico histológico reciente de cáncer de mama (in situ o infiltrante) y RM mamaria dinámica de estadificación previa al tratamiento.

### **5.2. Criterios de exclusión**

- Pacientes que completaron la estadificación y tratamiento en otro centro.
- Pacientes con historia previa de cáncer de mama.
- Pacientes portadoras de prótesis.
- Imposibilidad técnica para realizar la RM.
- Estudios de imagen sin series dinámicas disponibles en el PACS

## **6. CONDUCTA DIAGNÓSTICA Y OBTENCIÓN DE IMÁGENES**

El protocolo de actuación para valoración por sospecha de cáncer de mama que se llevó a cabo en la Unidad de Diagnóstico por Imagen del HUFA, y que sigue vigente en la actualidad, es el siguiente:

### **6.1. Motivo de consulta**

Las pacientes acudieron al HUFA derivadas desde su Centro de Salud, del

Programa de Diagnóstico Precoz de Cáncer de Mama de la Comunidad de Madrid (DEPRECAM) o bien, a través de la libre elección sanitaria de la comunidad de Madrid, fundamentalmente por tres motivos:

- **Sospecha clínica:** derivadas desde atención primaria, desde urgencias o desde otro especialista, por la observación de un síntoma o signo, acompañado o no de una prueba de imagen.
- **Sospecha radiológica:** imágenes compatibles con patología maligna en una o varias pruebas diagnósticas realizadas, en la mayoría de los casos, dentro del programa DEPRECAM, o de forma oportunista.
- **Segunda opinión:** pacientes ya diagnosticadas en otro centro, que solicitan una segunda opinión y/o tratamiento.

## 6.2. Protocolo diagnóstico y de estadificación

El protocolo empleado incluyó una revisión detallada de la anamnesis de la historia clínica, a fin de poder discriminar a aquellas pacientes subsidiarias de valoración en una unidad de consejo genético: antecedentes personales, enfermedades concomitantes y factores de riesgo de cáncer de mama personales y familiares. En casos de anamnesis incompleta o ausente, se reinterrogó a la paciente y se incluyeron estos datos en el informe radiológico.

Posteriormente, se realizó una exploración física para valorar la presencia de lesiones palpables, secreción por el pezón, etc. Y a continuación, se realizaron las pruebas de imagen, mamografía o ecografía dependiendo, fundamentalmente, de la edad de la paciente:

- En menores de 35 años la prueba de imagen inicial que se indicó fue la ecografía. Si ecográficamente resultó ser una lesión sospechosa, se completó el estudio con una mamografía bilateral en dos proyecciones y biopsia percutánea.
- En mujeres de 35 años o más, se indicó una mamografía bilateral en dos proyecciones y ecografía. Si los hallazgos mamográficos y/o ecográficos fueron sospechosos de malignidad, el estudio se completó mediante BAG/BAV percutánea.

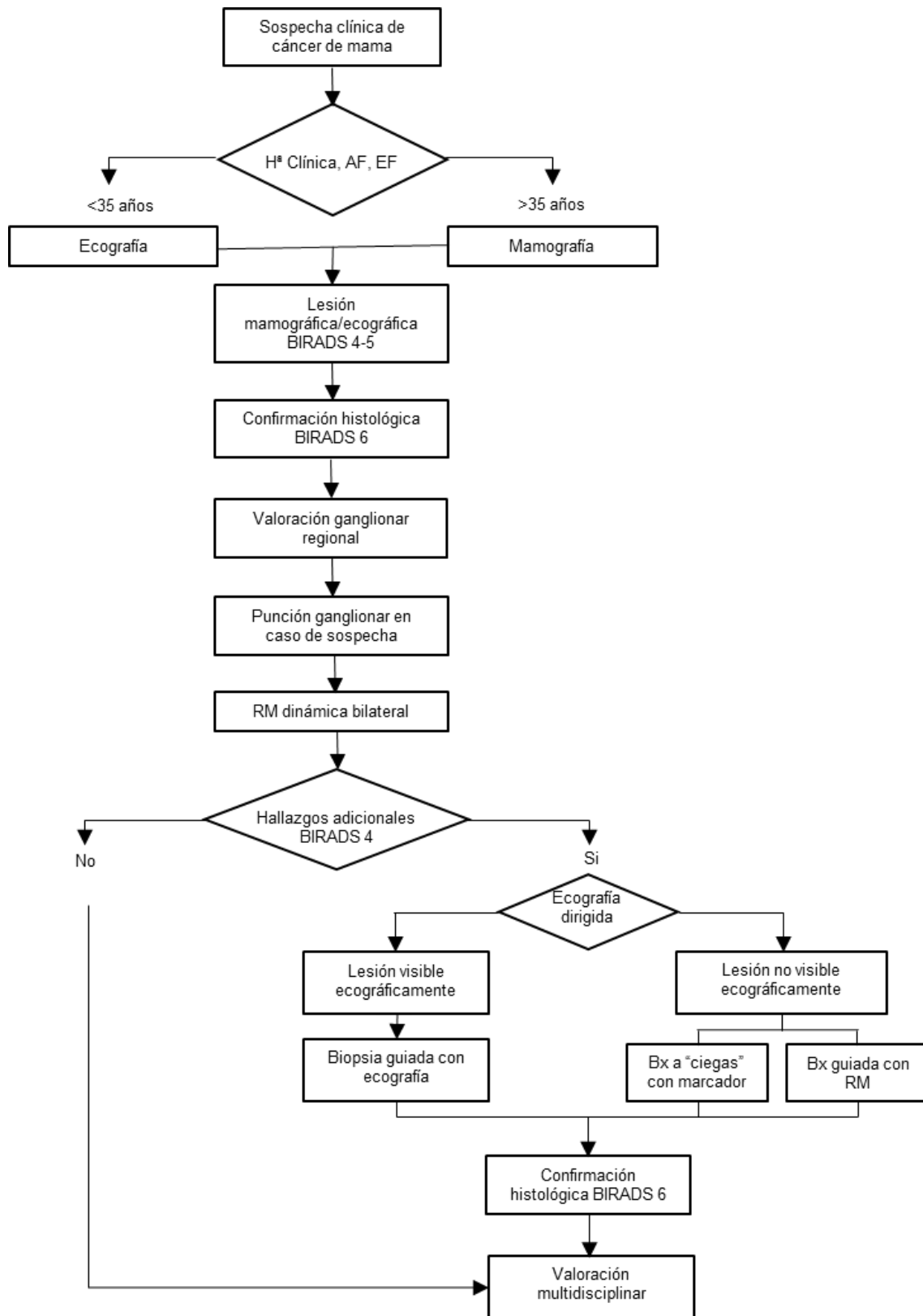
En la exploración ecográfica se estudiaron ambas mamas y se realizó una valoración ganglionar regional que incluyó ambas axilas, cadenas mamarias internas y ambas regiones infra y supraclaviculares. Si se detectó una o más adenopatías sospechosas de malignidad, se realizó PAAF o BAG.

Una vez obtenida la confirmación histológica de malignidad en la/s biopsia/s

mamaria/s y/o axilar/es, se completó la estadificación locorregional mediante RM de mama dinámica bilateral para descartar la existencia de otras lesiones ipsilaterales o contralaterales no detectadas en el estudio inicial, además de permitir valorar con mayor resolución espacial las cadenas ganglionares mamarias internas y axilares bilaterales.

Si se detectaron hallazgos de sospecha adicionales a los estudiados en la mamografía-ecografía iniciales, se realizó una reevaluación mediante ecografía dirigida postRM para identificar esas nuevas lesiones y biopsiarlas; si no se identificaron en el estudio ecográfico dirigido, se biopsiaron orientadas por localización con guía ecográfica (biopsia 'a ciegas' con marcador postbiopsia), o bien, se biopsiaron con guía RM.

Tras la obtención de los resultados histológicos de las lesiones adicionales detectadas en la RM de estadificación, se realizó una valoración multidisciplinar en el Comité de Tumores de Mama del HUFA, constituido por oncólogos, ginecólogos, radiólogos, patólogos y radioterapeutas. En él se decidieron de forma colegiada las opciones terapéuticas que se ofrecieron a cada paciente, con el objetivo de obtener el mejor tratamiento posible dentro de la evidencia científica disponible (figura 12).



**Figura 12. Algoritmo de estadificación locorregional del cáncer de mama del servicio de Diagnóstico por Imagen del Hospital Universitario Fundación de Alcorcón.** Hª: Historia; AF: Antecedentes Familiares; EF: exploración física; RM: resonancia magnética; Bx: biopsia.

### **6.3. Mamografía**

En todos los casos del estudio se dispuso de una mamografía bilateral con las dos proyecciones de rutina: oblicua-mediolateral (OML) y craneo-caudal (CC). Las mamografías realizadas en nuestro centro, que fueron la mayoría, se hicieron con un equipo analógico (SENO DMR V2, GE Healthcare) hasta abril 2010, fecha en la que se adquirió un equipo digital con detector de silicio (Senographe Essential, GE Healthcare) y que es el empleado en la actualidad. El cambio a la mamografía digital supuso una mejora significativa en la resolución de contraste (sobre todo en mamas densas) y en la reducción de la dosis de radiación a la paciente (por una mayor eficiencia de los detectores), a la vez que se adquirió la posibilidad de postprocesado, transmisión a distancia, archivo local o remoto y telemamografía.

En aquellos casos en los que se consideró necesario (microcalcificaciones sospechosas, distorsiones, nódulos y asimetrías de densidad), la mamografía se completó con proyecciones mamográficas adicionales sobre las áreas de interés (lateromediales, magnificadas, compresiones focales, etc.).

Una vez almacenadas las imágenes en un sistema PACS, el análisis de las mismas se llevó a cabo en estaciones de trabajo de alta definición y específicas para lectura mamográfica.

Se aceptaron como válidas aquellas mamografías realizadas en otro centro que cumplieran los criterios de calidad habituales<sup>243</sup>.

Se emplearon descriptores BI-RADS® para informar de los hallazgos y se estableció una categoría B-IRADS® conjunta con los hallazgos ecográficos, prevaleciendo la técnica que estableció un mayor grado de sospecha.

### **6.4. Ecografía de mama**

La ecografía mamaria se realizó como técnica inicial en menores de 35 años y como técnica de imagen complementaria a la mamografía en todos los casos, con un protocolo que incluyó un estudio mamario bilateral (en planos trasverso, sagital, radial y anti-radial) y un estudio ganglionar locorregional (niveles axilares de Berg, cadenas mamarias internas, ganglios supraclaviculares y ganglios intramamarios) evitando planos tangenciales que pudieran falsear las características morfológicas de los ganglios. Durante el periodo de estudio se utilizaron dos equipos ecográficos, HD11XE-DS Ultrasound system (PHILIPS) y lu22xMatrix-DS Ultrasound system (PHILIPS), ambos con un transductor lineal de banda ancha y frecuencia central de 10 MHz. Los hallazgos ecográficos se describieron siguiendo las recomendaciones BI-RADS®.

## **6.5. Métodos de biopsia guiados con técnicas de imagen**

### **6.5.1. Biopsia con aguja gruesa (BAG)**

La ecografía fue el método de imagen de elección para guiar los procedimientos, debido a sus importantes ventajas técnicas (se puede visualizar el trayecto de la aguja durante todo el procedimiento, es una técnica rápida que no emplea radiaciones ionizantes y es más cómoda, tanto para la paciente como para el médico especialista) y a los importantes beneficios que proporciona (reducción de las biopsias quirúrgicas, reducción de la morbilidad y ahorro en costes). En los casos de microcalcificaciones e imágenes mamográficas sospechosas de malignidad sin traducción ecográfica, se empleó la estereotaxia como método de imagen para guiar los procedimientos.

Todas las lesiones BI-RADS® 4 y BI-RADS® 5 visibles en ecografía se biopsiaron percutáneamente mediante un sistema automático de biopsia core con una aguja de corte tipo tru-cut desechable, calibre 14G con sección de 2.1mm y recorrido del trocar de 10 a 22 mm (BARD® MAGNUM®). En cada caso, tras la realización de asepsia de la piel con povidona yodada y la administración de anestésico local subcutáneo (mepivacaína 2%), se utilizó la técnica de “manos libres” en la que el radiólogo mantuvo con una mano el dispositivo de punción y con la otra la sonda de ultrasonidos. Se realizaron múltiples pases en cada lesión (entre 3 y 6) para obtener una cantidad de material suficiente y procurando muestrear tanto la zona central, como la periferia de la lesión. Las muestras se vertieron a un pequeño contenedor con una solución de formol al 10% debidamente identificado y se realizó una adecuada compresión del lecho de punción.

Todas las muestras que se enviaron a Anatomía Patológica fueron acompañadas de un volante que incluía los datos de filiación de la paciente, información de la situación de la lesión, de su tamaño, características radiológicas y grado de sospecha, así como de la aguja utilizada.

Ante una eventual discordancia radiopatológica se realizó una segunda biopsia o biopsia quirúrgica escisional guiada con arpón. En los casos en los que el resultado de la biopsia fue una lesión histológica de potencial maligno incierto (B3) se indicó exéresis quirúrgica guiada con arpón, a fin de evitar una infravaloración de la verdadera naturaleza de la lesión.

### 6.5.2. Biopsia asistida con vacío (BAV)

En nuestro centro, hasta el primer cuatrimestre del año 2010, las lesiones no palpables detectadas por mamografía (microcalcificaciones BI-RADS® 4-5, distorsiones y asimetrías focales) se biopsiaron utilizando un sistema de guía estereotáxica acoplable al mamógrafo analógico, empleando para ello agujas 14G de tipo tru-cut. A partir del segundo cuatrimestre de 2010, se adquirió un dispositivo con sistema de biopsia mamaria asistida por vacío (BAV), (ENCOR ENSPIRE™, BARD® BIOPSY SYSTEMS) y aguja 10G para usar con control estereotáxico de abordaje vertical (estereotaxia GE medical Systems, Milwaukee, Wis, USA) o con control por RM (figura 13). En los casos en los que se realizó BAV guiada con RM se obtuvieron entre 6-15 muestras mediante una única inserción de la aguja a través de un sistema coaxial.



**Figura 13. Sistema de biopsia mamaria ENCOR ENSPIRE™, BARD®.** Fuente: <http://www.bardbiopsy.com/products/enspire.php>

Las muestras obtenidas se enviaron al servicio de Anatomía Patológica debidamente identificadas en contenedores con formol al 10% y una vez retirada la aguja, se ejerció compresión directa sobre el lecho de la biopsia para minimizar la producción de un hematoma.

En los casos en los que se produjo la extirpación completa de la lesión, se colocó un clip marcador en la cavidad del lecho de biopsia.

Cuando el resultado de la biopsia fue una lesión histológica de potencial maligno incierto (B3), se indicó exéresis quirúrgica guiada con arpón para evitar una eventual infravaloración de la verdadera naturaleza de la lesión.

## 6.6. RM de estadificación locorregional

### 6.6.1. Protocolo RM

Tras la confirmación histológica del diagnóstico de carcinoma se realizó una RM de mama dinámica bilateral en todos los casos.

Prácticamente todas las RM realizadas en mujeres premenopáusicas se ajustaron al ciclo menstrual (8-14 día del ciclo), aunque no se realizó un registro escrito. Por este motivo, no se pudo conocer con exactitud los casos en los que, excepcionalmente y por ser prioritario el inicio de la terapia neoadyuvante, no se ajustó la exploración al ciclo menstrual. En todos los casos la RM se realizó con la paciente en posición prono para minimizar los artefactos respiratorios y con inmovilización de ambas mamas. El equipo que se empleó fue de 1,5T (Signa® Excite HD, GE Healthcare) y se utilizó una antena de superficie multicanal (8-Channel 1.5T HD Breast Array) específica para mama (Bilateral Breast Coil). El protocolo diagnóstico incluyó las siguientes secuencias:

- Un localizador con tres planos que incluyó imágenes sagitales, axiales y coronales.
- Secuencia FSE (Fast Spin Echo) potenciada en T2 con TR de 40000 milisegundos (ms.), con matriz de adquisición de 320/224 (frecuencia/fase), número de excitaciones (NEX) de 2 y un grosor de corte de 5 mm (TR: 40000; TE 120; ET: 18; Bandwidth: 62.50; Slice Thickness: 5; Spacing: 1.5; FOV 33; Matrix: 320x224; NEX: 2; Freq DIR: A/P)
- Fast Spin Echo (FSE) axial potenciada en T1 con TR de 700 ms., con matriz de adquisición de 384x256 (frecuencia/fase), número de excitaciones (NEX) de 2 y un grosor de corte de 5 mm (TR: 700; TE: Min Full; ET: 3; Bandwidth: 41.67; Slice Thickness: 5; Spacing: 1.5; FOV 26; Matrix: 384x256; NEX: 2; Freq DIR: A/P)
- Short Time Inversion Recovery (STIR) en plano axial con TR de 4300 ms., con matriz de adquisición de 320x224 (frecuencia/fase), número de excitaciones (NEX) de 2 y un grosor de corte de 5mm (TR: 4300; TE: 60; ET: 8; Bandwidth: 62.50; Slice Thickness: 5; Spacing: 1.5; FOV 26; Matrix: 320x224; NEX: 2; Freq DIR: A/P)
- Estudio dinámico T1-eco de gradiente (Fast Spoiled Gradient-echo) tridimensional (3D) VIBRANT en plano sagital, con un TE (tiempo de eco) mínimo, un ángulo de 10, matriz de 256x160 (frecuencia/fase), con FOV de 20 cm, 1 NEX, dirección de la frecuencia A/P, con supresión de la grasa y autocentro de la frecuencia en el agua y con grosor de corte de 2,5 mm (TE: Min Full; Flip Angle: 10; Bandwidth: 31.25; Slice Thickness: 2.5; Locs per slab:

96; FOV 20; Matrix: 256x160; NEX: 1; Freq DIR: A/P). Se realizó una secuencia antes y cinco tras la administración de contraste paramagnético intravenoso, con una duración media de 90" por secuencia. Antes de introducir a la paciente en el imán se consiguió un acceso venoso, generalmente en la vena antecubital. Tras la secuencia dinámica sin contraste se administró ácido Gadotérico (Dotarem®) en bolo de 0,1 mmol/Kg con inyector y a un flujo de 2,5 ml/s, seguido de un bolo de suero salino de 20 ml. Se lanzó la secuencia sin retraso tras el contraste y el tiempo de adquisición de cada secuencia fue siempre inferior a 120 segundos.

- Secuencia axial postcontraste de alta resolución T1 eco de gradiente (Fast Spoiled-Gradient-echo) tridimensional (3D) con un TE mínimo un ángulo de 10, matriz de 384x350 (frecuencia/fase), 1 NEX, dirección de la frecuencia A/P y grosor de corte de 1,2 mm (TE: Min Full; Flip Angle:10; Bandwidth: 41.67; Slice Thickness: 1.2; FOV: 20; Locs per slab: 156; Matrix: 384x350; NEX: 1; Freq DIR: A/P).
- Secuencia potenciada en difusión SE-EPI b=600 (TR: 960; TE: Minimum; Slice Thickness: 5; Spacing: 1; FOV: 33; Matrix: 256x192; NEX: 8; Phase Fov:1; Freq DIR: A/P; Diffusion Direction: S/I).

### **6.6.2. Análisis de la imagen**

Se analizó el patrón mamográfico en aquellas pacientes con mamografía digital disponible (patrón a, b, c, d).

Para describir la composición de la mama a estudio en RM, las imágenes se analizaron de forma prospectiva por dos radiólogas (B.C. y M.T) con 7 y 20 años de experiencia en RM de mama, respectivamente. Para ello, se emplearon los dos descriptores recomendados en la quinta edición del BI-RADS®: cantidad de TFG y RPF.

Para describir el TFG se analizaron las imágenes obtenidas en las secuencias potenciadas en T1 sin contraste y se emplearon las cuatro categorías del BI-RADS®: a) casi completamente graso, b) tejido fibroglandular disperso, c) tejido fibroglandular heterogéneo y d) tejido fibroglandular extremo.

Todas las imágenes postcontraste se procesaron mediante el protocolo SER del software Advantage Windows 4.3 (GE Healthcare). Con éste se obtuvieron imágenes de sustracción, de máxima intensidad (MIP), reconstrucciones multiplanares e imágenes paramétricas con integración de información morfológica, espacial y de velocidad de captación de contraste.

El RPF se describió considerando tanto la cantidad como la intensidad de captación del parénquima mamario normal en la primera serie con contraste del estudio dinámico (a los 90 segundos aproximadamente). Para ello, se emplearon las cuatro categorías descritas en la quinta edición del BI-RADS®: mínimo, leve, moderado y marcado.

También se analizaron los tipos de realce de las lesiones mediante la obtención de mapas paramétricos de color y curvas de intensidad-tiempo, eligiendo la zona de máxima intensidad de color con ROIs de 3-5 píxeles.

Una vez valorados los criterios morfológicos y dinámicos de cada lesión, se categorizaron empleando los descriptores BI-RADS® para RM.

Se consideraron lesiones adicionales sospechosas categoría BI-RADS® 4:

- 1) Lesiones con captación inicial media (50-100%) o rápida (>100%) en los 2 primeros minutos postcontraste del estudio dinámico y con meseta o lavado en la fase tardía<sup>55,63</sup>.
- 2) Realces tipo masa con borde irregular o espiculado y/o con captación en anillo<sup>29</sup>.
- 3) Realces no masa de tipo lineal<sup>144</sup>, segmentario y/o en empedrado<sup>60,244</sup> o en racimo<sup>62,245,246</sup>.

En cuanto al tamaño de las lesiones, se eligió el eje longitudinal mayor de cada lesión. Las lesiones adicionales menores de 5 mm detectadas por RM se clasificaron como 'focos' y se incluyeron en un protocolo de seguimiento con controles cortos, a no ser que fueran visibles por ecografía o presentaran algún criterio cinético de sospecha.

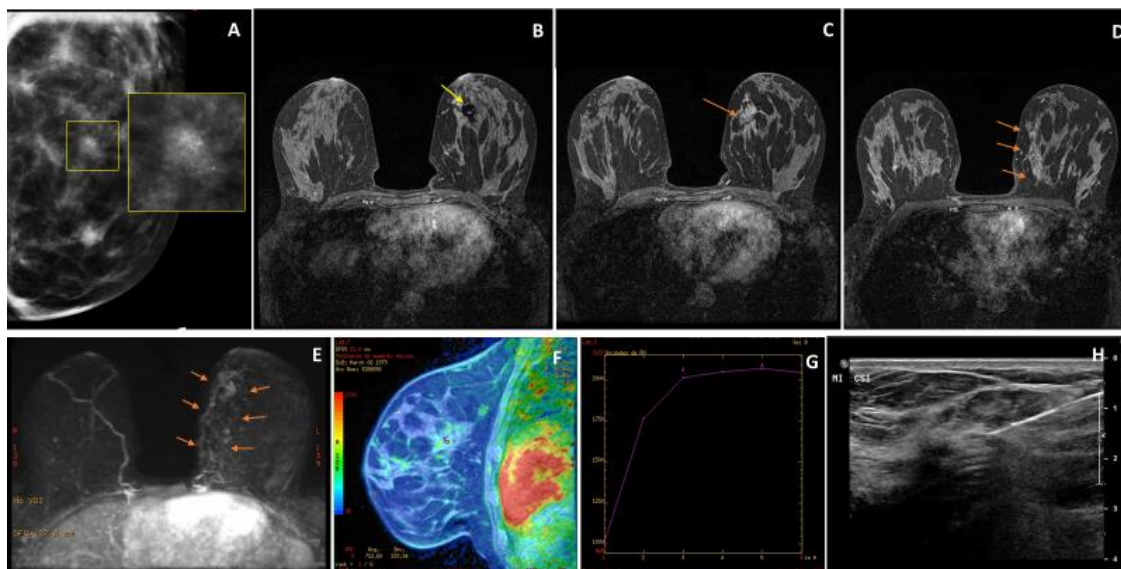
## **6.7. Biopsia de lesiones adicionales detectadas en la RM**

Las lesiones adicionales sospechosas en la RM dinámica de estadificación se reevaluaron mediante un estudio ecográfico dirigido postRM para intentar localizarlas y guiar su biopsia<sup>247</sup>. No obstante, localizar en ecografía lesiones detectadas en RM no es tarea fácil, ya que son pruebas que se realizan con la paciente en distinta posición y la detección de los hallazgos adicionales en RM depende de la localización, tamaño y proporción de tejido fibroglandular de la mama.

Si en la ecografía dirigida postRM se consiguió localizar la lesión sospechosa descrita en la RM, se biopsió percutáneamente con guía ecográfica<sup>248,249</sup> (figura 14). En aquellos casos en los que no fue posible, la biopsia se guió mediante RM (figura 15).

Una vez obtenidos los resultados histológicos de dichas lesiones adicionales detectadas en la RM de estadificación, pudieron darse dos situaciones:

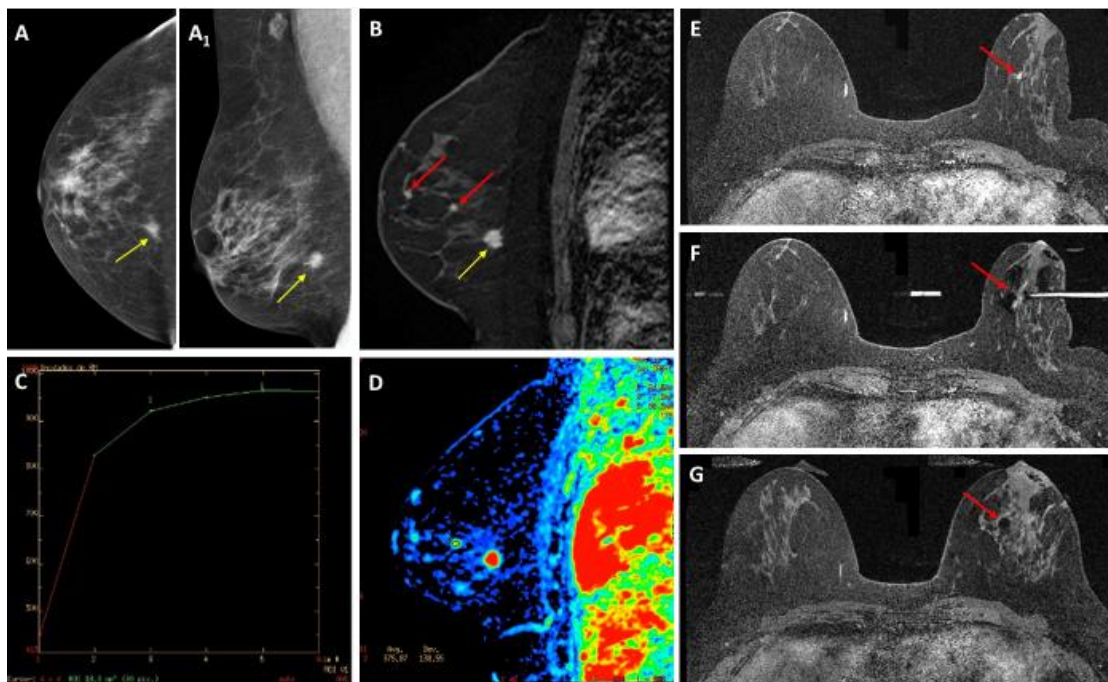
- 1) Ausencia de correlación radiopatológica y realización de nueva biopsia percutánea o quirúrgica
- 2) Correlación radiopatológica positiva y comunicación de los nuevos hallazgos al comité multidisciplinar de tumores de mama, ya que los nuevos hallazgos podrían justificar modificaciones en el tratamiento a realizar.



**Figura 14. Carcinoma intraductal extenso en MI.** Paciente de 33 años con telorrea uniorifical en mama izquierda. En las proyecciones mamográficas magnificadas de (A) mama izquierda (MI) se evidencia un grupo de microcalcificaciones amorfas de 8 mm en CSI MI periareolar que se biopsiaron mediante BAV guiada con estereotaxia y resultaron corresponder a un carcinoma ductal in situ (CDIS) con patrón cribiforme y papilar. En la RM de estadificación (B) se observa el artefacto de susceptibilidad magnética producido por el marcador metálico post BAV (flecha amarilla en B) y se objetiva un realce no masa segmentario asimétrico en CSI MI con un eje anteroposterior máximo de 11 cm (flechas naranjas en C, D y E) sospechoso de malignidad con curva cinética tipo II (F y G). Mediante guía ecográfica se realizó una BAG 'a ciegas', orientada por localización, de la región posterior del CSI MI siendo el resultado histológico CDIS de patrón cribiforme, con lo que se demostró la verdadera extensión de la lesión.

Todos los cambios en la actitud quirúrgica (de cirugía conservadora a mastectomía) que se plantearon tras la realización de la RM, se basaron en datos citológicos o histológicos de confirmación.

Los resultados de todas las pruebas de imagen fueron discutidos en el comité multidisciplinar y, en función de los hallazgos de la RM, se decidió de forma colegiada una alternativa terapéutica quirúrgica definitiva o la indicación de neoadyuvancia previa al tratamiento quirúrgico.



**Figura 15. Carcinoma ductal infiltrante (CDI) multicéntrico en MI.** Proyecciones mamográficas CC (A) y lateral estricta (A<sub>1</sub>) de mama izquierda en las que se objetivó un nódulo espiculado de 10 mm en CII MI (flechas amarillas en A y A<sub>1</sub>) que en la biopsia resultó ser un CDI. En la RM de estadificación se objetivaron dos focos adicionales (flechas rojas en B y E) con comportamiento cinético sospechoso de malignidad (C y D) localizados a 2 cm y 4,5 cm respectivamente del carcinoma conocido y sin traducción ecográfica. Se realizó BAV guiada con RM (F) de ambos focos y los dos resultaron CDI, por lo que se quedó demostrada histológicamente multicentricidad. Artefacto de susceptibilidad magnética por marcador postBAV (G).

## 7. PROTOCOLO QUIRÚRGICO

Se optó preferentemente por la cirugía conservadora, salvo que existieran contraindicaciones para ello. En los casos en los que se demostró histológicamente multifocalidad, se determinó la distancia entre los diferentes focos para la planificación quirúrgica. En todos los casos, la decisión de la técnica quirúrgica a emplear se llevó a cabo tomando en consideración las preferencias de la paciente.

La localización preoperatoria de la/s lesión/es guiada/s con arpón se realizó con guía mamográfica o ecográfica, empleando arpones 20G de 100 mm de longitud tipo Hawkins™ III (Argon Medical Devices).

Para la colocación del arpón se requirió de la previa localización de la lesión en la mama. Cuando los arpones se colocaron con guía mamográfica, se emplearon compresores fenestrados con referencias alfanuméricas radiopacas para determinar las coordenadas (ejes X e Y) de la situación de la lesión. En aquellos casos en los que las lesiones fueron visibles con ecografía, antes de insertar el arpón se colocó un marcador en el centro de la lesión para facilitar su visualización en el control radiológico de la pieza. Antes del comienzo de la intervención quirúrgica, se comunicó al cirujano la

posición exacta del arpón respecto a la lesión.

La pieza quirúrgica fue remitida a la Unidad de Diagnóstico por Imagen orientada espacialmente mediante puntos de sutura, para confirmar si la lesión había sido extirpada en su totalidad y valorar su relación con los bordes de la pieza. Una vez verificada la presencia de la lesión en la pieza remitida, ésta se envió al Servicio de Anatomía Patológica debidamente identificada.

En cuanto al abordaje axilar, el estudio de la extensión ganglionar locorregional se realizó con ecografía, y en los casos con ecografías axilares negativas, se realizó BSGC. En los casos de sospecha ecográfica de afectación axilar se realizó PAAF/BAG de éstas, y si se confirmó afectación, se realizó linfadenectomía (nivel I y II).

## **8. ANÁLISIS HISTOPATOLÓGICO**

### **8.1. Análisis histopatológico de la biopsia percutánea**

La clasificación del cáncer de mama se basó en el diagnóstico anatomopatológico realizado mediante técnicas histológicas convencionales: fijación en formol, inclusión en parafina y tinción con hematoxilina-eosina.

El subtipo molecular tumoral que se consideró para el análisis fue el de la lesión diagnosticada con anterioridad a la RM de estadificación locorregional. La expresión de receptores hormonales tumorales (receptores de estrógenos [RE], receptores de progesterona [RP]), la expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2 [HER2]) y el Ki 67 -un marcador de proliferación celular- se determinó mediante análisis inmunohistoquímico.

La intensidad de expresión inmunohistoquímica del HER2, también llamado c-erbB-2, se cuantificó como 0, 1+,2+, o 3+. Tumores con una puntuación de 3+ se clasificaron como HER2-positivo y tumores con puntuación de 0+ ó 1+ se clasificaron como negativos. En tumores con una puntuación de 2+, se realizó un estudio de amplificación del oncogén c-erbB-2 en secciones de tejido incluido en parafina mediante la técnica de hibridación in situ con fluorescencia (FISH) o hibridación cromogénica in situ (CISH). Cada muestra tumoral se clasificó como ER+, PR+ y/o HER2+, o triple negativo (TN) si los tres eran negativos. Además, los cánceres se clasificaron como Luminal A (Lum A, si ER+ y/o RP+, HER2-, Ki67 <14%) o Luminal B (Lum B, si ER+ y/o PR+, HER2+ o Ki67  $\geq$  14%).

Las lesiones fueron clasificadas como lesiones histológicas de alto riesgo (LAR) cuando en la biopsia percutánea con aguja gruesa correspondían a lesiones categoría B3 de la clasificación patológica de Ellis<sup>12</sup>.

## **8.2. Análisis histopatológico de la pieza quirúrgica**

El estudio se inició por un análisis macroscópico convencional. Todas las muestras procedentes de mastectomías, tumorectomías y segmentectomías se fijaron durante al menos 24 horas en formaldehído al 10% tamponado.

Las secciones histológicas se realizaron según los procedimientos habituales y fueron teñidas con hematoxilina-eosina para su estudio histológico convencional. Los especímenes los examinó un patólogo con dilatada experiencia en patología mamaria.

Para clasificar los tumores se utilizó la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para tumores de mama.

El carcinoma infiltrante se graduó según el sistema de Nottingham, en tres grados. El carcinoma intraductal se graduó también en tres grados, atendiendo al grado nuclear y a la presencia de necrosis siguiendo la clasificación de la OMS; también se informó el patrón arquitectural.

En el caso de tumores multifocales, el tamaño tumoral (T) se valoró por el de mayor tamaño y se describieron los focos asociados.

Los márgenes se consideraron libres ante la ausencia de contacto del tumor infiltrante con el borde y  $\geq 2\text{mm}$  en el caso del carcinoma ductal in situ (CDIS).

Las piezas quirúrgicas de pacientes que habían recibido tratamiento neoadyuvante no fueron incluidas en el análisis, por no ser posible confirmar si existía o no lesión adicional.

## **9. VARIABLES Y RECOGIDA DE DATOS**

Las variables se recogieron de las historias clínicas electrónicas hospitalarias, de los informes radiológicos y tras analizar las imágenes radiológicas.

El seguimiento de todos los pacientes se realizó analizando las distintas pruebas de imagen mamaria realizadas (mamografía, ecografía, RM) y consultando las historias clínicas electrónicas.

En cuanto a la confidencialidad de los datos, se consideraron todas las medidas establecidas en la Ley Orgánica de Regulación del Tratamiento Automatizado de los

Datos (LORTAD) 15/1999 de 13 de diciembre (RCL 1999\3058). Para ello se asignó un código de identificación anonimizado a todos los pacientes y se realizó el análisis estadístico con la base de datos que sólo incluyó dichos códigos sin datos personales. Los datos se recogieron en una tabla Excel (Microsoft ®). Se establecieron como variables principales: tipo de RPF, presencia de lesiones adicionales sospechosas en RM y malignidad de las lesiones adicionales (con confirmación histológica).

Como variables secundarias se consideraron: las relacionadas con las características clínico-radiológicas de las pacientes, las relacionadas con la *'lesión inicial'* (lesión detectada inicialmente mediante mamografía-ecografía), las relacionadas con el tratamiento y las relacionadas con la pieza quirúrgica. Se resumen en las tablas 7-13.

**Tabla 7. Variables principales**

VARIABLE	TIPO VARIABLE	UNIDAD MEDIDA	SISTEMA DETERMINACIÓN
<b>RPF</b>	Categoría ordinal	Mínimo Leve Moderado Marcado	Cantidad de intensidad de captación del TFG normal en los primeros 90 segundos del estudio dinámico
<b>Lesión BI-RADS® 4 adicional en RM</b>	Dicotómica	SI* / NO	RM dinámica de estadificación
<b>Malignidad (BI-RADS® 6)</b>	Dicotómica	SI/NO	Confirmación histológica de carcinoma adicional en pieza quirúrgica, en biopsias posteriores a la RM de estadificación o en <24meses

\* Sus características se describen en la tabla 8.

**Tabla 8. Características de la/s lesión/es BI-RADS® 4 adicional/es en RM**

VARIABLE	TIPO VARIABLE	UNIDAD MEDIDA	SISTEMA DETERMINACIÓN
<b>Cantidad</b>	Dicotómica	Única/Múltiple	RM dinámica bilateral
<b>Lateralidad</b>	Categórica nominal	MD, MI, Bilateral	RM dinámica bilateral
<b>Lesión B4 respecto a la lesión inicial</b>	Dicotómica	Ipsilateral/ Contralateral	Lesión sospechosa ipsilateral/contralateral a la lesión inicial
<b>Localización</b>	Categórica nominal	CSE, UCE, CIE, CII, UCINT, CSI, RETRO, UCS, UCINF	Cuadrante mamario donde se localiza
<b>Tamaño</b>	Cuantitativa continua	mm	Tamaño de la lesión adicional sospechosa detectada en RM
<b>Morfología en RM</b>	Categórica nominal	Foco Nódulo Realce no masa	Características morfológicas de lesión sospechosa en RM
<b>Ecografía postRM</b>	Dicotómica	Positiva/Negativa	Lesión adicional visible en ecografía
<b>Bx lesión adicional</b>	Dicotómica	SI/NO	Se realizó biopsia de la lesión adicional
<b>Método biopsia</b>	Categórica nominal	BAG PAAF BAV	Métodos de biopsia guiados con técnicas de imagen

*B4: BI-RADS® 4; MD: mama derecha; MI: mama izquierda; Bx: Biopsia; CSE: cuadrante superoexterno; UCE: unión de cuadrantes externos, CIE: cuadrante inferoexterno, CII: cuadrante inferointerno; UCINT: unión de cuadrantes internos, CSI: cuadrante superointerno; RETRO: retroareolar; UCS: unión de cuadrantes superiores; UCINF: unión de cuadrantes inferiores.*

**Tabla 9. Variables secundarias clínico-radiológicas**

VARIABLE	TIPO VARIABLE	UNIDAD MEDIDA	SISTEMA DETERMINACIÓN
<b>Menopausia</b>	Dicotómica	SI/NO	Historia clínica
<b>Anticonceptivos Orales</b>	Dicotómica	SI/NO	Historia clínica
<b>THS</b>	Dicotómica	SI/NO	Historia clínica
<b>Ooforectomía bilateral</b>	Dicotómica	SI/NO	Historia clínica
<b>BRCA</b>	Dicotómica	SI/NO	Historia clínica
<b>Cantidad TFG en RM</b>	Categoría ordinal	Casi graso Disperso Heterogéneo Extremo	Cantidad de tejido fibroglandular que compone la mama analizando las secuencias T1 sin contraste

*THS: Terapia Hormonal Sustitutiva; BRCA: Mutación en el gen BRCA1 o BRCA2; TFG: Tejido fibroglandular; RM: Resonancia Magnética.*

**Tabla 10. Variables secundarias relacionadas con la 'lesión inicial'.**

VARIABLE	TIPO VARIABLE	UNIDAD MEDIDA	SISTEMA DETERMINACIÓN
<b>Lateralidad</b>	Dicotómica	Derecha/Izquierda	Lateralidad CA1
<b>Localización</b>	Categórica nominal	CSE, UCE, CIE, CII, UCINT, CSI, RETRO, UCS, UCINF	Cuadrante CA1 donde se localiza el carcinoma
<b>Nº BI-RADS® 6 pre-RM</b>	Categórica ordinal	Única Ca multifocal Ca multicéntrico	Número de lesiones BI-RADS®6 diagnosticadas en MG-US inicial
<b>Tipo histológico</b>	Categórica nominal	CDI, CDIS, CLI, otros	Histología de la lesión BI-RADS® 6 CA1
<b>Clasificación molecular</b>	Categórica nominal	Luminal A Luminal B Triple negativo Her 2	(RE+,RP+/-,HER2-) ki67 <14% (RE+,RP+/-,HER2 +/-) ki67 ≥14% (RE-, RP-, HER2-) (RE-, RP-, HER2+)
<b>RE</b>	Dicotómica	SI/NO	Expresión RE ≥ 1
<b>RP</b>	Dicotómica	SI/NO	Expresión RP ≥ 1
<b>HER 2</b>	Dicotómica	SI/NO	Cuantificación de la intensidad de expresión del gen c-erbB-2: 0-1+=N; 3+=P, 2+=I
<b>Ki 67</b>	Cuantitativa continua	%	Análisis Inmunohistoquímico

CA1: mama en la que se diagnosticó inicialmente el carcinoma mediante mamografía y ecografía; CSE: cuadrante superoexterno; UCE: unión de cuadrantes externos, CIE: cuadrante inferoexterno, CII: cuadrante inferointerno; UCINT: unión de cuadrantes internos, CSI: cuadrante superointerno; RETRO: retroareolar; UCS: unión de cuadrantes superiores; UCINF: unión de cuadrantes inferiores; Ca: Carcinoma; MG: mamografía; US: ecografía; CDI: carcinoma ductal infiltrante, CDIS: Carcinoma ductal in situ, CLI: Carcinoma lobulillar infiltrante; RE: receptores estrogénicos; RP: Receptores de progesterona; HER 2: expresión de proteína HER 2; N: negativo; P: positivo; I: indeterminado; Ki 67: índice de proliferación Ki 67.

**Tabla 11. Variables secundarias relacionadas con el tratamiento.**

VARIABLE	TIPO VARIABLE	UNIDAD MEDIDA	SISTEMA DETERMINACIÓN
<b>Tipo IQ CA1</b>	Categórica nominal	No IQ Cx. conservadora Mastectomía	Historia clínica
<b>Tipo IQ MC</b>	Categórica nominal	No IQ Cx. conservadora Mastectomía Exéresis radioguiada	Historia clínica
<b>Neoadyuvancia</b>	Dicotómica	SI/NO	Historia clínica
<b>Ampliación quirúrgica</b>	Dicotómica	SI/NO	Historia clínica

*IQ: Intervención quirúrgica; CA1: mama con carcinoma inicial diagnosticado mediante MG y ecografía; Cx.: Cirugía; MC: mama contralateral a la lesión inicial*

**Tabla 12. Variables secundarias relacionadas con la pieza quirúrgica.**

VARIABLE	TIPO VARIABLE	UNIDAD MEDIDA	SISTEMA DETERMINACIÓN
<b>Malignidad adicional CA1</b>	Dicotómica	SI/NO	Confirmación histológica
<b>Lesiones malignas adicionales CA1</b>	Categórica nominal	Unifocal Multifocal Multicéntricas No aplicable	Confirmación histológica
<b>Malignidad MC</b>	Categórica nominal	Unifocal Multifocal Multicéntricas No aplicable	Confirmación histológica
<b>Lesiones malignas adicionales MC</b>	Dicotómica	SI/NO	Confirmación histológica

CA1: mama con carcinoma inicial diagnosticado mediante MG y ecografía; MC: Mama contralateral a la lesión inicial.

**Tabla 13. Variables secundarias relacionadas con el seguimiento.**

VARIABLE	TIPO VARIABLE	UNIDAD MEDIDA	SISTEMA DETERMINACIÓN
<b>Ca dx en periodo de seguimiento</b>	Dicotómica	SI/NO	Historia clínica
<b>Seguimiento 24 meses</b>	Categórica nominal	Pérdida MG+US RM+MG+US MG+US+TAC Clínico + TAC	Historia clínica

Ca dx: carcinoma diagnosticado; m: meses; MG: mamografía; US: ecografía mamaria; RM: Resonancia Magnética; TAC: Tomografía axial computarizada.

## **10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Los datos obtenidos fueron exportados desde el programa informático Excel® a la aplicación estadística STATAv.15® para la realización del análisis estadístico. La significación estadística se definió como  $p < 0,05$ .

### **10.1. Descripción de la muestra**

Se realizó un estudio descriptivo de las características demográficas, clínicas y radiológicas de las pacientes evaluadas. Las variables categóricas se presentaron con una distribución de frecuencias (absolutas y relativas).

Para la descripción de las variables cuantitativas se emplearon medidas de centralización (media o mediana) y de dispersión [desviación estándar (DE) o rango intercuartílico (RIQ)], tras comprobar la normalidad de la distribución de las mismas (método de Kolmogorov-Smirnov y contraste de Shapiro-Wilk). Utilizando media y DE cuando la distribución fue normal y en caso de no normalidad, la mediana y el RIQ.

### **10.2. Análisis univariante**

Se evaluó la posible relación entre el tipo de RPF y las distintas variables clínico-radiológicas, las características de la lesión inicial (morfológicas e inmunohistoquímicas) y la detección de lesiones adicionales sospechosas de malignidad mediante análisis univariante.

Las variables categóricas se compararon con la prueba  $\chi^2$  de Pearson, o con el test exacto de Fisher cuando no se cumplían los criterios de aplicación del primero (cuando el número de casos esperados fue menor de 5 en más del 25% de las casillas). Se empleó la Odds ratio (OR) de cada variable y su intervalo de confianza (IC) al 95% como medida de asociación.

La comparación entre variables cuantitativas y categóricas de dos grupos se realizó mediante la prueba t-Student o, si se incumplían sus criterios de aplicación, mediante la prueba no paramétrica de U de Mann-Whitney (las variables no seguían una distribución normal). La estimación de la asociación se realizó calculando la diferencia de medias y su IC al 95%.

### 10.3. Validez diagnóstica

Se calcularon los índices de validez diagnóstica (VP: verdadero positivo; FP: falso positivo; VN: verdadero negativo; FN: falso negativo, S: sensibilidad, E: especificidad, VPP: valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo) de la RM de estadificación en la detección de cáncer de mama adicional y en la detección de lesiones premalignas (B3b). Los índices de validez se describieron con el porcentaje y el intervalo de confianza al 95%.

Se calcularon también las razones de verosimilitud (LR, del inglés *likelihood ratio*)<sup>250</sup>, positiva (LR+) y negativa (LR-), definidas como la probabilidad de observar un resultado en los pacientes con la enfermedad frente a los pacientes sin la patología. Ambos valores permiten reflejar la capacidad de la prueba en confirmar o descartar la presencia de enfermedad. La tabla 14 recoge la escala para su interpretación.

**Tabla 14. Interpretación de las razones de verosimilitud (LR) en la utilidad de una prueba diagnóstica.**

LR positiva	LR negativa	Interpretación
>10	<0,1	Alta utilidad / certeza
5-10	0,1-0,2	Buena
2-5	0,2-0,5	Regular
1-2	>0,5	Mala

#### 10.3.1. Validez diagnóstica en la detección de cáncer adicional

Se consideraron VP los casos con lesiones adicionales sospechosas de malignidad en la RM de estadificación (BI-RADS® 4) con confirmación histológica de carcinoma adicional, de acuerdo con el 'patrón oro'. El análisis se realizó por paciente, de modo que, si una mujer presentaba múltiples lesiones sospechosas, se consideró suficiente la confirmación de carcinoma en al menos una de las lesiones para clasificar el caso como VP.

El resultado FP se definió como aquellos casos con lesiones adicionales sospechosas en la RM dinámica de estadificación (BI-RADS® 4) sin diagnóstico de carcinoma adicional, de acuerdo con el 'patrón oro'.

Los VN se definieron como los casos sin lesiones adicionales sospechosas en la RM dinámica de estadificación y que no presentaron confirmación histológica de carcinoma adicional en la pieza quirúrgica o aparición de carcinoma tras un periodo de seguimiento mínimo de 24 meses.

Se determinaron como FN aquellos casos sin lesiones adicionales sospechosas en la RM dinámica de estadificación que presentaron posteriormente confirmación histológica de carcinoma adicional en la pieza quirúrgica o aparición de carcinoma durante el periodo de seguimiento.

También se determinó y comparó la sensibilidad y la especificidad en función del RPF, agrupado en dos categorías (mínimo-leve y moderado-macado), mediante la prueba Z para la comparación de proporciones.

### **10.3.2. Validez diagnóstica en la detección de lesiones premalignas**

Se consideraron VP los casos con confirmación histológica de lesión B3b, incluyendo: hiperplasia ductal atípica (HDA), atipia de epitelio plano (AEP), hiperplasia lobulillar atípica (HLA), carcinoma lobulillar in situ (CLIS) o papilomas atípicos (PA).

El resultado FP se definió como casos con lesiones adicionales sospechosas en la RM dinámica de estadificación (BI-RADS® 4) sin diagnóstico de lesión B3b.

Los VN se definieron como los casos sin lesiones adicionales sospechosas en la RM dinámica de estadificación y que no presentaron confirmación histológica de lesión premaligna en la pieza quirúrgica.

Se determinaron como FN aquellos casos sin lesiones adicionales sospechosas en la RM dinámica de estadificación que presentaron posteriormente confirmación histológica de lesión B3b.

## **10.4. Concordancia diagnóstica**

Se calculó la concordancia diagnóstica existente en la valoración del RPF en RM empleando el índice Kappa de Cohen con sus intervalos de confianza al 95%. El índice de Kappa se interpretó de acuerdo clasificación de Altman<sup>251</sup>.

Se obtuvieron también el porcentaje de acuerdo total y específico, así como la asimetría entre los pares discordantes, para conocer la discrepancia entre ambos observadores.



## IV.RESULTADOS

### 1. MUESTRA DE ESTUDIO

De las 1.112 RM de mama realizadas en el Hospital Universitario Fundación Alcorcón en el periodo de estudio, se seleccionaron 414 RM dinámicas para estadificación locorregional y se excluyeron 27 estudios. Un total de 387 RM de mama realizadas a 387 mujeres cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión (figura 16).

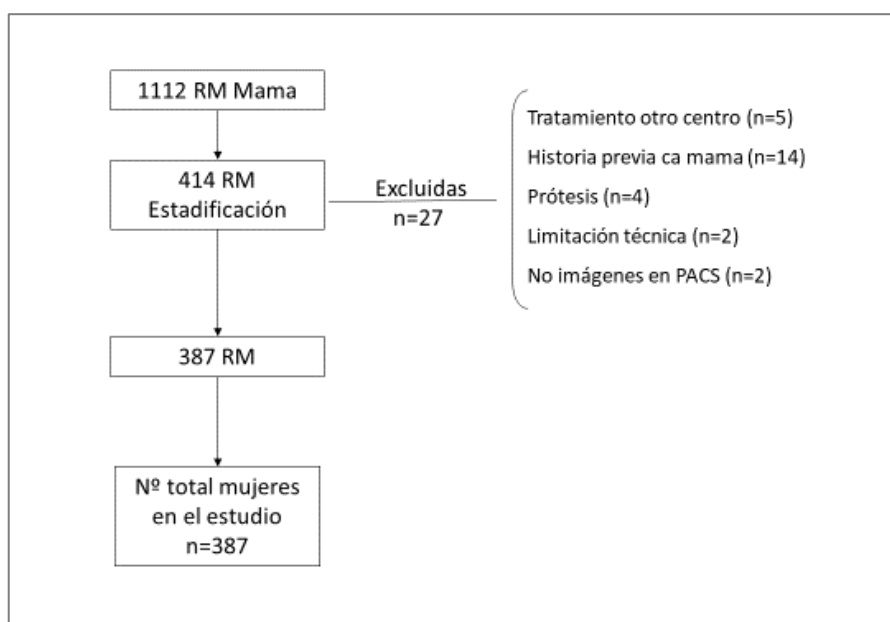


Figura 16. Flujograma de selección de pacientes.

### 2. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

#### 2.1. Descripción de las variables clínico-radiológicas

La edad media de la muestra fue de 58,0 años (DE=13,47), con una edad mínima de 30 años y una máxima de 93 años. De las 387 pacientes, 242 (62,53%) eran menopáusicas, bien por menopausia natural (ausencia de ciclos menstruales durante más de un año) o bien por menopausia quirúrgica. De las 145 (37,47%) mujeres no menopáusicas, 120 (82,76%) eran premenopáusicas y presentaban ciclos menstruales con su frecuencia habitual. Las 25 mujeres restantes (17,24%) eran perimenopáusicas, es decir, referían alguna variación en la duración de sus ciclos menstruales (baches amenorreicos) (Figura 17).

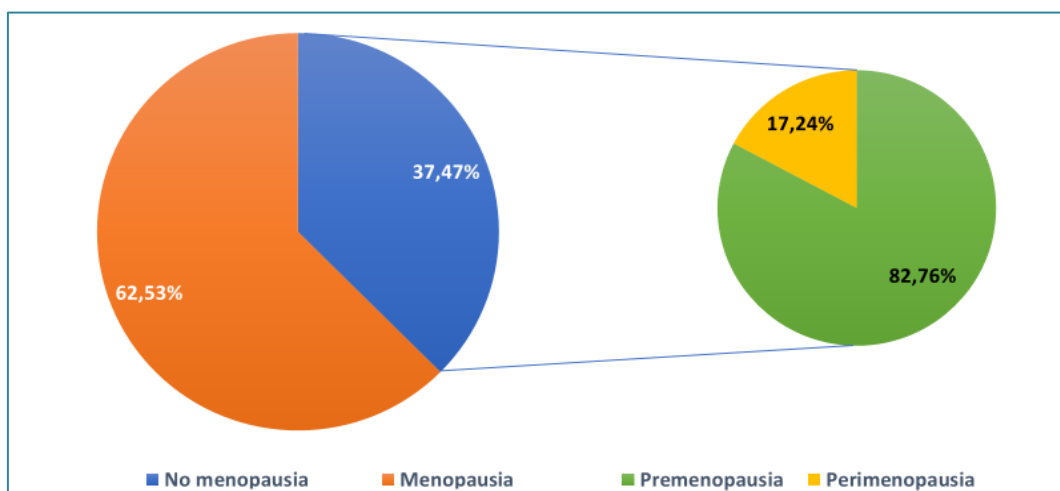


Figura 17. Porcentaje de mujeres menopáusicas y no menopáusicas en la muestra (n=387).

De las 145 mujeres no menopáusicas, 8 (5,59%) tomaban anticonceptivos orales (ACO). Entre las 242 menopáusicas, 2 (0,83%) recibían terapia hormonal sustitutiva (THS) y a 20 pacientes (8,33%) se les habían extirpado ambos ovarios. Portadoras de alguna mutación del gen BRCA resultaron 3 mujeres (0,78%) y mujeres con alto riesgo familiar fueron 6 (1,55%). En cuanto a la cantidad de TFG mamario en RM, 36 pacientes (9,30%) tenían un parénquima mamario casi graso, 192 (49,61%) presentaban tejido fibroglandular disperso, 131 (33,85%) TFG denso heterogéneo y 25 (6,46%) extremadamente denso (Figura 18). En 3 casos (0,78%) las secuencias para valorar el TFG no estaban disponibles en el PACS.

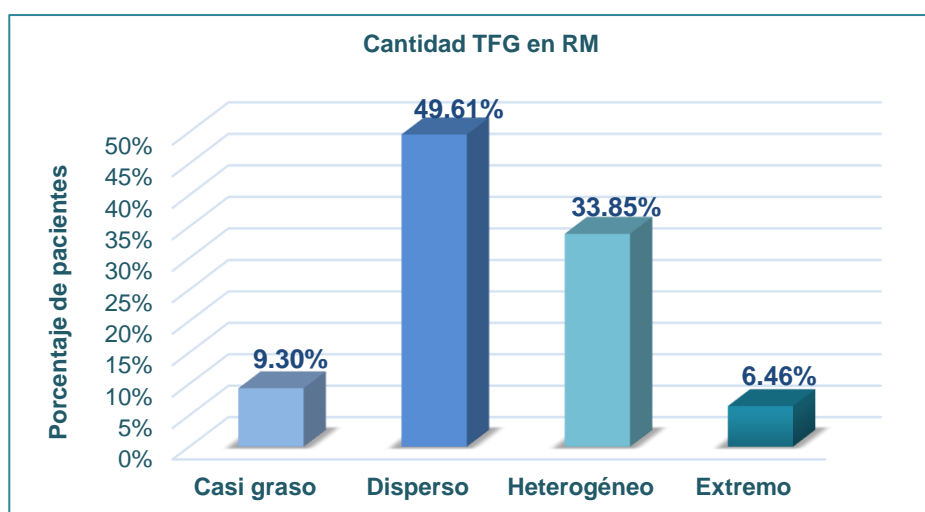


Figura 18. Cantidad de tejido fibroglandular (TFG) en RM (n=387).

## 2.2. Descripción de las variables relacionadas con la 'lesión inicial'.

### 2.2.1. Lateralidad

De las 387 lesiones diagnosticadas inicialmente con mamografía y ecografía, 208 (53,75%) se dieron en la mama derecha, 174 (44,96%) en la mama izquierda y 5 (1,29%) casos fueron bilaterales (Figura 19).

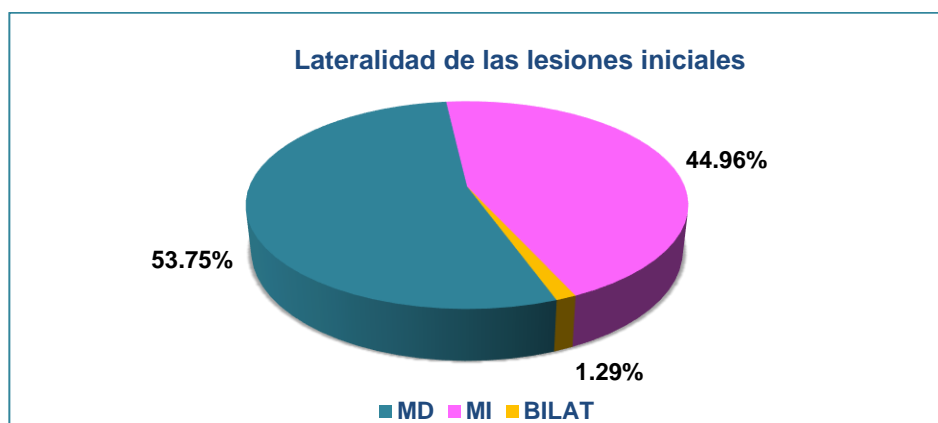


Figura 19. Lateralidad de las lesiones iniciales. MD: mama derecha; MI: mama izquierda; BILAT: bilateral (n=387).

### 2.2.2. Número

En la mayoría de las pacientes (n=303; 78,29%) la lesión detectada en la mamografía fue una lesión única (Figura 20), aunque también se diagnosticaron carcinomas multicéntricos (n=46; 11,89%) y multifocales (n=38; 9,82%).

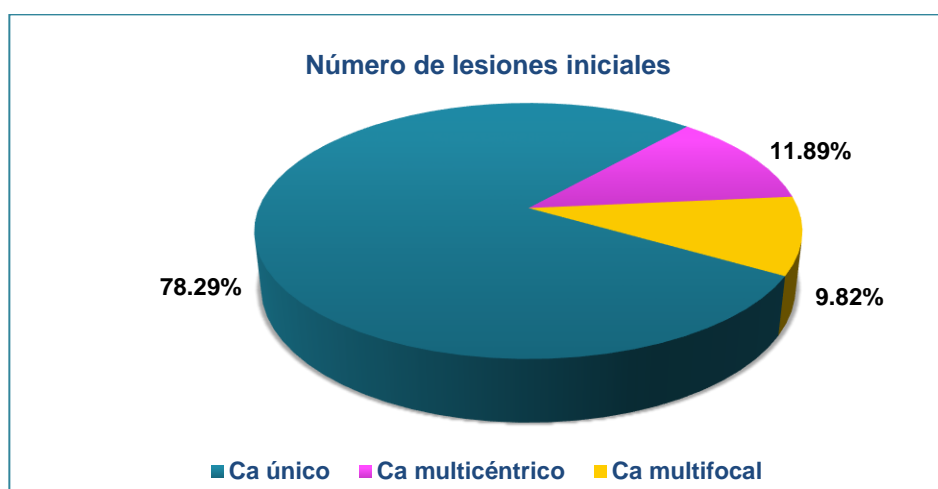


Figura 20. Número de lesiones iniciales diagnosticadas. Ca: Carcinoma (n=387).

### 2.2.3. Localización

La localización más frecuente de la lesión inicial fue el cuadrante superoexterno (CSE) en 125 casos (32,30%), seguida del cuadrante superointerno (CSI) y la unión de cuadrantes superiores (UCS), con 51 casos (13,18%) en sendas localizaciones (Tabla 15). No se especificó localización en los 5 casos (1,29%) de carcinoma bilateral diagnosticados en la mamografía inicial.

**Tabla 15. Localización de las lesiones iniciales.**

Localización L.I.	Total (n=387)	%
CSE	125	32,30
CSI	51	13,18
UCS	51	13,18
UCE	41	10,59
CII	32	8,27
CIE	28	7,24
RETRO	25	6,46
UCINF	15	3,88
UCINT	13	3,36
BILAT	5	1,29
AX	1	0,26

*L.I.: Lesión inicial, CSE: cuadrante superoexterno; UCE: unión de cuadrantes externos, CIE: cuadrante inferoexterno, CII: cuadrante inferointerno; UCINT: unión de cuadrantes internos, CSI: cuadrante superointerno; RETRO: retroareolar; UCS: unión de cuadrantes superiores; UCINF: unión de cuadrantes inferiores; BILAT: bilateral; AX: axila.*

### 2.2.4. Tipo histológico

Del total de 387 carcinomas iniciales con confirmación patológica, el tipo histológico más prevalente fue el carcinoma ductal infiltrante (CDI) con un total de 266 casos (68,73%), seguido por el carcinoma lobulillar infiltrante (CLI) diagnosticado en 41 casos (10,59%) y por el carcinoma ductal in situ (CDIS) con un total de 30 casos (7,75%) (Tabla 16).

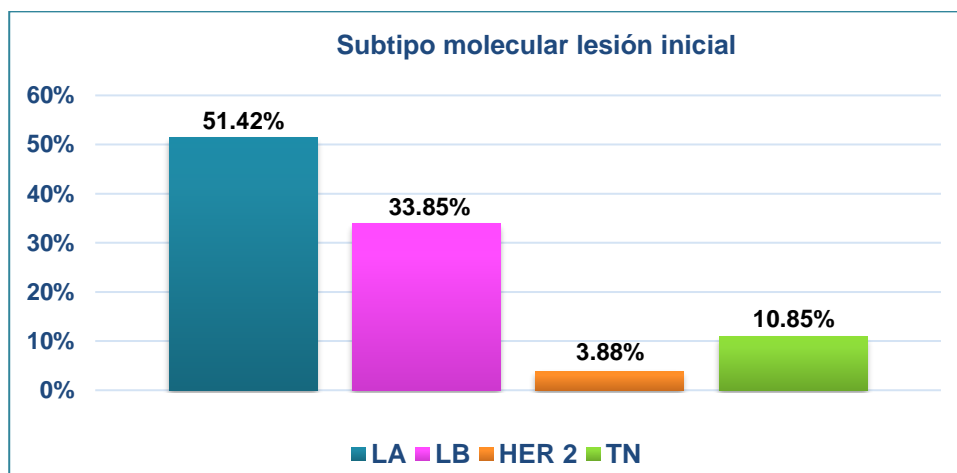
**Tabla 16. Tipos histológicos de las lesiones iniciales.**

Tipo histológico L.I.	Total (n=387)	%
CDI	266	68,73
CLI	41	10,59
CDIS	30	7,75%
Ca microinfiltrante	10	2,58
Ca mucinoso	8	2,07
Ca papilar	8	2,07
Ca tubular	7	1,81
Ca neuroendocrino	6	1,55
Ca túbulo-lobulillar	6	1,55
Ca apocrino	3	0,78
Ca mixto	1	0,26
Ca metaplásico	1	0,26

*L.I.: Lesión inicial; CDI: Carcinoma ductal infiltrante; CLI: Carcinoma lobulillar infiltrante; CDIS: Carcinoma ductal in situ; Ca: Carcinoma.*

### 2.2.5. Subtipo molecular

Los subtipos moleculares más frecuentes de las lesiones iniciales fueron los luminales y, por consiguiente, los receptores de estrógenos y de progesterona fueron los más frecuentemente positivos. Del total de la muestra, 199 (51,42%) cánceres fueron luminales A, 131 (33,85%) luminales B, 42 (10,85%) triples negativos y 15 (3,88%) HER 2+ (Figura 21).



**Figura 21. Distribución de los subtipos moleculares tumorales.** LA: luminal A; LB: luminal B; HER 2. Receptor HER 2 positivo; TN: triple negativo (n=387).

En cuanto a la expresión de receptores hormonales tumorales: el 85,79% (n=332) de los tumores expresaron receptores estrogénicos (RE), el 77,78% (n=301) expresaron receptores de progesterona (RP) y un 12,92% (n=50) expresaron o amplificaron el oncogén c-erbB-2 (HER 2) (ver tabla 17).

**Tabla 17. Subtipos moleculares tumorales de las lesiones iniciales (n=387).**

Parámetro	Total	Receptores n (%)			Subtipo molecular n (%)			
		RE+	RP+	HER2+	LA	LB	TN	HER2+
<b>Pacientes n (%)</b>	387	332 (85,79)	301 (77,78)	50 (12,92)	199 (51,42)	131 (33,85)	42 (10,85)	15 (3,88)
<b>Edad* (años)</b>	57,21 (13,29)	57,31 (13,37)	57,09 (13,48)	53,16 (12,51)	57,21 (13,13)	57,61 (13,77)	57,58 (13,20)	52,67 (11,71)
<b>Menopausia</b>								
<b>No n (%)</b>	145 (37,47)	127 (38,25)	121 (40,20)	20 (40,00)	81 (40,70)	45 (34,35)	13 (30,95)	6 (40,00)
<b>Sí n (%)</b>	242 (62,53)	205 (61,75)	180 (59,80)	30 (60,00)	118 (59,30)	86 (65,65)	29 (69,05)	9 (60,00)

\*Valores en media (SD). RE+: receptores estrogénicos positivos; RP+: Receptores de progesterona; HER 2+: expresión de proteína HER 2; LA: subtipo molecular luminal A; LB: subtipo molecular luminal B; TN: subtipo molecular triple negativo.

La menopausia fue la situación hormonal más prevalente en todos los subtipos tumorales (Tabla 17). Al comparar el subtipo molecular en función de la situación hormonal de las pacientes, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (p=0,082). No obstante, se observó que la prevalencia de los subtipos luminal A y HER2+ fue mayor en las mujeres premenopáusicas, mientras que los subtipos luminal B y triple negativo fueron más prevalentes en mujeres menopáusicas (Figura 22).

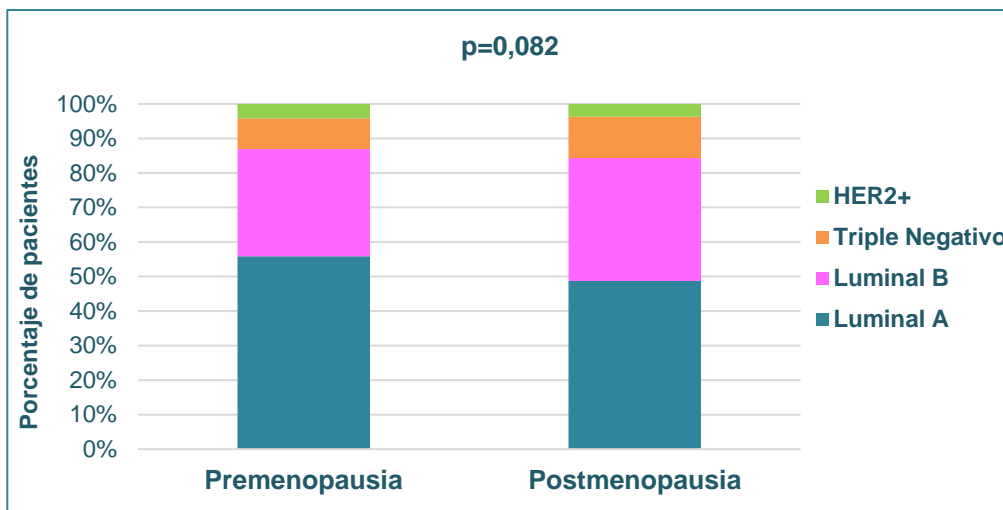


Figura 22. Porcentaje de subtipos moleculares según la situación hormonal de las pacientes (n=387).

## 2.3. Descripción de las variables principales

### 2.3.1. Lesión/es BI-RADS® 4 adicional/es en RM

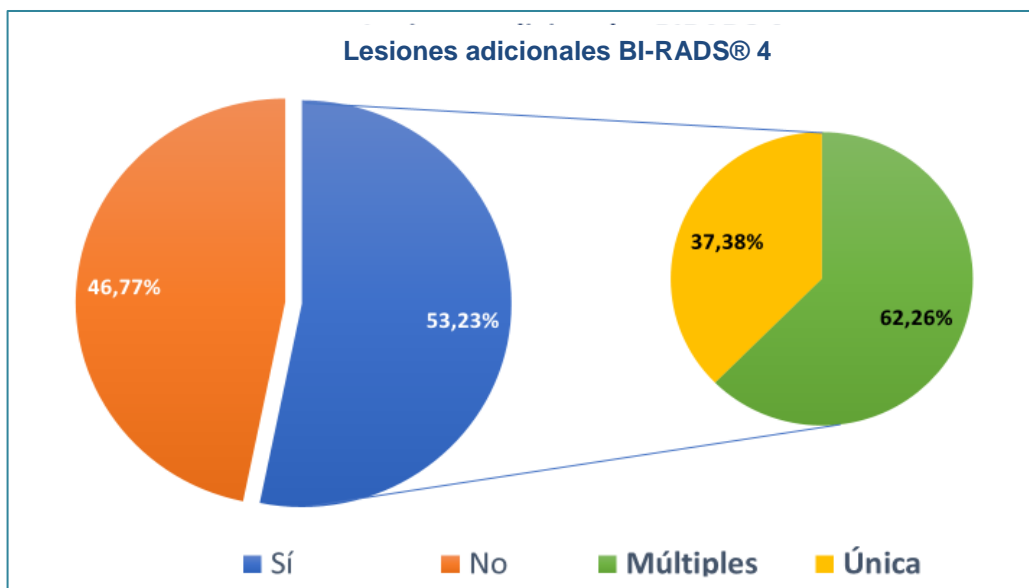
#### 2.3.1.1. Número

En la RM de estadificación se describieron un total de 367 lesiones adicionales sospechosas (BI-RADS® 4) en 206 pacientes (53,23%) de la muestra. En la mayoría de las pacientes (n=129; 62,62%) las lesiones fueron descritas como lesiones adicionales BI-RADS® 4 múltiples, y las restantes pacientes (n=77; 37,38%) presentaron una única lesión adicional sospechosa (Figura 23).

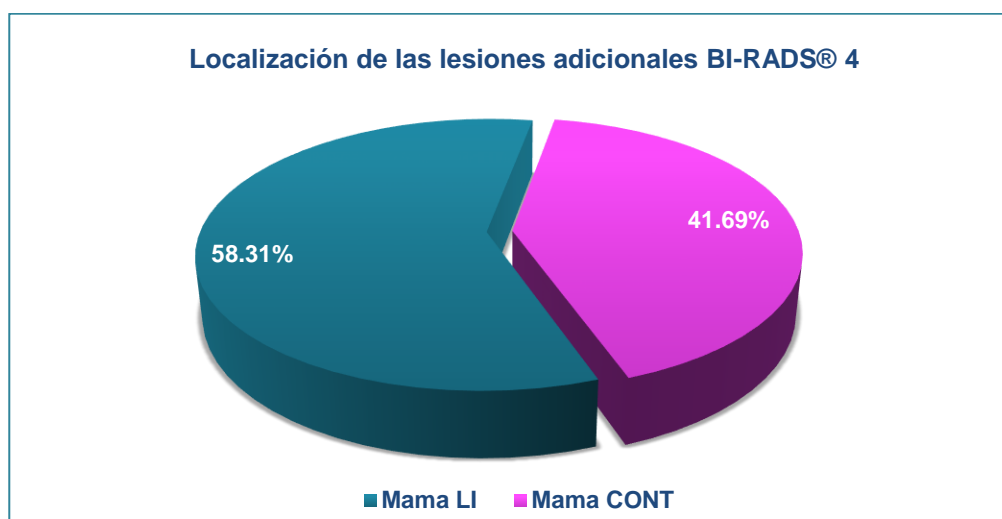
#### 2.3.1.2. Lateralidad y relación con la lesión inicial

En 80 pacientes (38,83%), la/s lesión/es adicional/es se describieron en la mama derecha, en 69 (33,5%) pacientes fue/fueron descrita/s en la mama izquierda y en 57 (27,67%) casos se describieron como bilaterales.

De las 367 lesiones adicionales BI-RADS® 4 detectadas en la RM de estadificación, 214 (58,31%) se describieron en la misma mama que la lesión inicial, mientras que 153 (41,69%) fueron descritas en la mama contralateral a la de la lesión inicial (Figura 24).



**Figura 23. Pacientes con lesiones adicionales BI-RADS® 4 en la RM de estadificación (n=387).**



**Figura 24. Localización de las lesiones adicionales BI-RADS® 4. Mama LI: mama con la lesión inicial; Mama CONT: mama contralateral a la de la lesión inicial (n=367).**

### 2.3.1.3. Localización

De las 367 lesiones adicionales sospechosas 178 (48,50%) se describieron en la mama derecha y 189 (51,50%) en la mama izquierda, siendo ligeramente superior la frecuencia en esta última. La localización más frecuente fue en CSE (n=78; 21,25%), seguida de UCS (n=54; 14,71%), UCE (n=50; 13,62%) y CIE (n=49; 13,35%) (Tabla 18).

**Tabla 18. Características de la lesión adicional sospechosa detectada en RM.**

Características L.A.		N=367	%
<b>Lateralidad</b>	MD	177	48,50
	MI	190	51,50
<b>Localización</b>	CSE	78	21,25
	UCS	54	14,71
	UCE	50	13,62
	CIE	49	13,35
	CSI	38	10,35
	RETRO	34	9,26
	UCINF	22	5,99
	CII	21	5,72
	UCINT	21	5,72

*L.A.: Lesión adicional, MD: mama derecha; MI: mama izquierda, CSE: cuadrante superoexterno; UCS: unión de cuadrantes superiores; UCE: unión de cuadrantes externos, CIE: cuadrante inferoexterno, CSI: cuadrante superointerno; RETRO: retroareolar; UCINF: unión de cuadrantes inferiores; CII: cuadrante inferointerno; UCINT: unión de cuadrantes internos.*

#### **2.3.1.4. Morfología en RM y tamaño**

La morfología más frecuente de las lesiones adicionales BI-RADS® 4 fue el foco (n=178; 48,50%), seguida del nódulo (n=100; 27,32%) y del realce no masa (n=89; 24,32%) (Figura 25). La mediana del tamaño de las lesiones fue de 7 mm (RIQ=7), con un tamaño mínimo de 1 mm y máximo de 90 mm.

#### **2.3.1.5. Ecografía postRM y biopsia de la lesión adicional.**

De las 367 lesiones adicionales BI-RADS® 4, la ecografía dirigida postRM fue positiva en 220 (59,95%) casos y negativa en 147 (40,05%). Se realizaron un total de 279 (76,02%) biopsias en 206 pacientes. En los casos restantes, no se llevó a cabo la biopsia porque ésta no suponía un cambio en el manejo terapéutico de la paciente.

Los métodos empleados para biopsiar las lesiones adicionales sospechosas detectadas en RM fueron: BAG guiada con ecografía (n=165; 59,15%), BAG orientada por localización ('a ciegas') con ecografía (n=49; 17,56%), PAAF guiada con ecografía (n=50;17,92%), BAV guiada con RM (n=13; 4,66%) y BAV guiada con estereotaxia (n=2; 0,72%) (Figura 26).

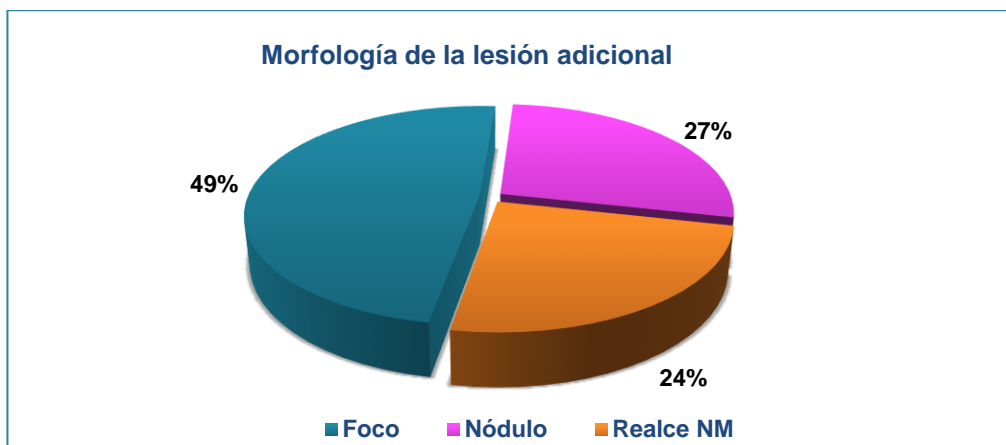


Figura 25. Morfología de las lesiones adicionales BI-RADS® 4 detectadas en la RM de estadificación locorregional. Realce NM: Realce no masa (n=367).

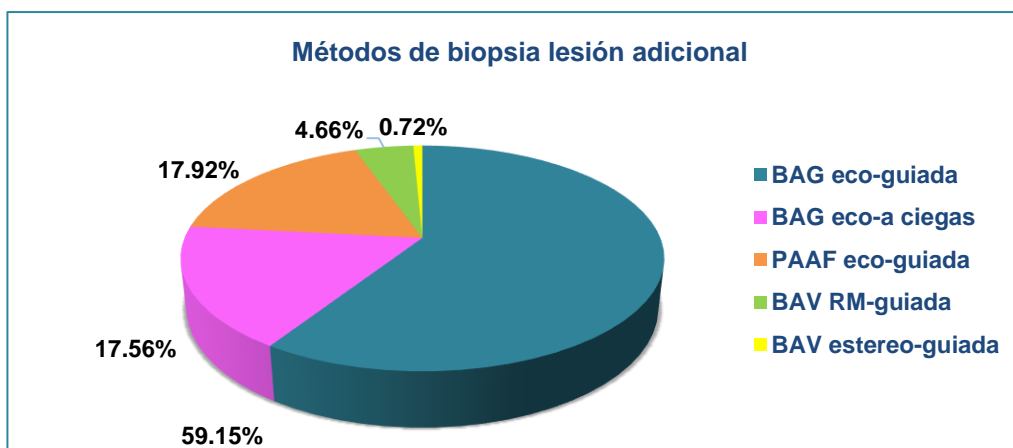


Figura 26. Métodos de biopsia empleados para biopsiar las lesiones adicionales sospechosas BI-RADS® 4 detectadas en RM (n=279).

De las 279 biopsias de lesiones adicionales sospechosas se confirmó malignidad en 77 (27,60%), se descartó malignidad en 195 (69,89%) y 7 (2,51%) no fueron válidas por error de muestreo o material insuficiente (Tabla 19).

**Tabla 19. Resultados de las biopsias de las lesiones adicionales sospechosas.**

Características		N=367	%
<b>Eco postRM</b>	Positiva	220	59,95
	Negativa	147	40,05
<b>Bx lesión adicional</b>	Si	279	76,01
	No	88	23,98
<b>Método biopsia (n=279)*</b>	BAG ECO	165	59,14
	PAAF ECO	50	17,92
	BAV RM	13	4,66
	BAV Estereotaxia	2	0,72
	BAG a ciegas	49	17,56
<b>Resultado histológico maligno en biopsia (n=279)*</b>	Si	77	27,60
	No	195	69,89
	Bx no válida	7	2,51
<b>Resultado histológico maligno en pieza</b>	Si	113	30,79
	No	241	65,67
	No válido	13	3,54

\* Porcentaje obtenido en base al número de biopsias realizadas N=279. L.A.: Lesión adicional radiológicamente sospechosa; Eco postRM: ecografía dirigida postRM; Bx: biopsia; BAG ECO: biopsia con aguja gruesa guiada con ecografía; PAAF ECO: punción aspiración con aguja fina guiada con ecografía; BAV RM: biopsia asistida por vacío guiada con RM; BAV Mamografía: biopsia asistida por vacío guiada con estereotaxia; BAG a ciegas: biopsia con aguja gruesa guiada con ecografía realizada a ciegas; Bx no válida: biopsia no válida.

Al hacer estudio comparativo entre las biopsias y las piezas quirúrgicas se evidenció que cinco pacientes que fueron diagnosticadas de carcinoma adicional, no disponían de biopsia preoperatoria: en dos casos ya se había confirmado multicentricidad y la biopsia no suponía un cambio en el tratamiento quirúrgico (mastectomía), en otros dos casos se trataba de un foco de carcinoma milimétrico que supuso un hallazgo en la pieza de resección quirúrgica y en un caso fue un foco de carcinoma infiltrante milimétrico en el seno de un carcinoma lobulillar extenso.

Considerando las piezas quirúrgicas y los resultados de las biopsias prequirúrgicas en aquellos casos en los que la pieza no era valorable por neoadyuvancia, de las 367 lesiones adicionales BI-RADS® 4 descritas en RM se confirmó malignidad en el 30,79% (113/367) y de las 241 lesiones (65,67%) que no fueron malignas, un 12,53% (46/367) resultaron ser lesiones de potencial maligno incierto B3b. En 13 casos (3,54%) el resultado no fue valorable (Tabla 19).

En función de las 387 mujeres evaluadas, de 206 mujeres con lesión adicional detectada, se realizó alguna biopsia a 175 mujeres (84,95%), de estas 64 (36,57%) presentaron alguna biopsia maligna, 106 (60,57%) tuvieron todas las biopsias benignas,

y en 5 (2,86%) pacientes las biopsias que se les realizaron tuvieron un resultado no válido.

### 2.3.1.6. Cáncer adicional en las piezas quirúrgicas

De las 387 mujeres de la muestra se intervinieron 377, y el total de piezas quirúrgicas válidas para el análisis fue de 358. En estas piezas quirúrgicas se confirmó histológicamente carcinoma adicional en la mama ipsilateral a la del cáncer inicial en 39 piezas quirúrgicas (10,89%), demostrándose multifocalidad en 30 (8,38%) y multicentricidad en 8 (2,23%). En otras 6 piezas (1,68%) se confirmó histológicamente carcinoma en la mama contralateral a la del carcinoma inicial (5 lesiones únicas y 1 único caso de carcinoma multicéntrico) (Figura 27).

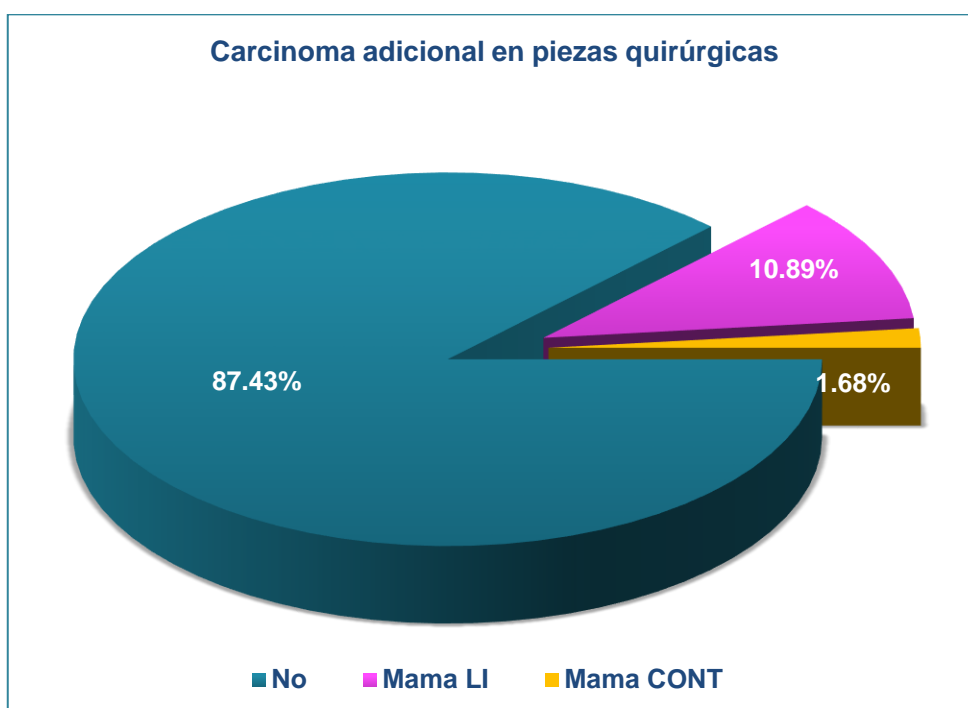
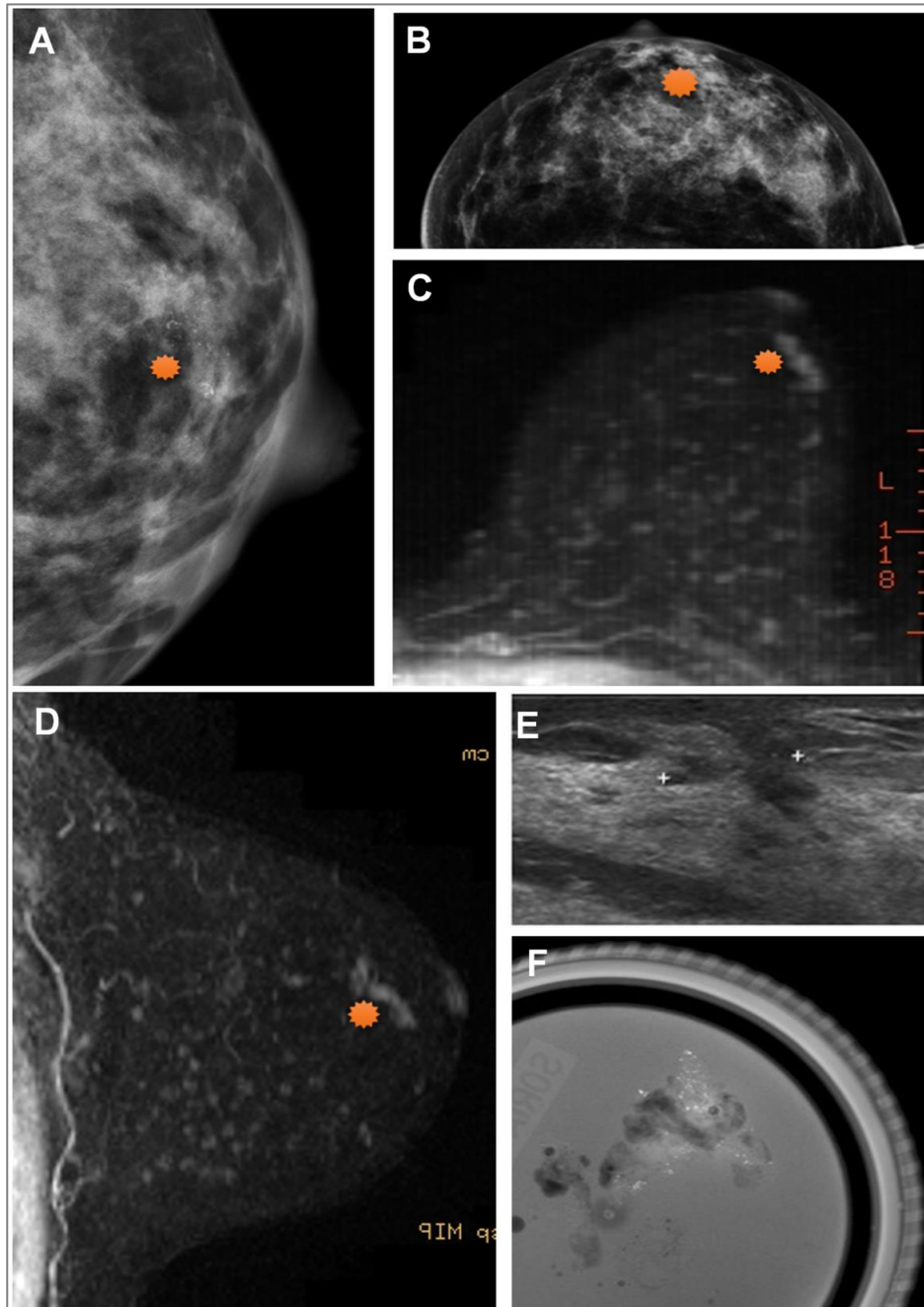


Figura 27. Carcinoma adicional a la lesión inicial confirmado histológicamente en las piezas quirúrgicas. LI: lesión inicial. CONT: contralateral (n=358).

### 2.3.1.7. Cáncer adicional detectado en el seguimiento

Durante el seguimiento se diagnosticó un único caso (0,27%) de carcinoma ductal infiltrante en la mama contralateral a la inicialmente tratada (Figuras 28 y 29). Se trataba de una paciente con CDIS periareolar izquierdo cuya expresión mamográfica fue microcalcificaciones amorfas de distribución lineal (Figura 28, estrella naranja en imágenes A y B) y que en RM se correspondían con un realce de tipo no masa de

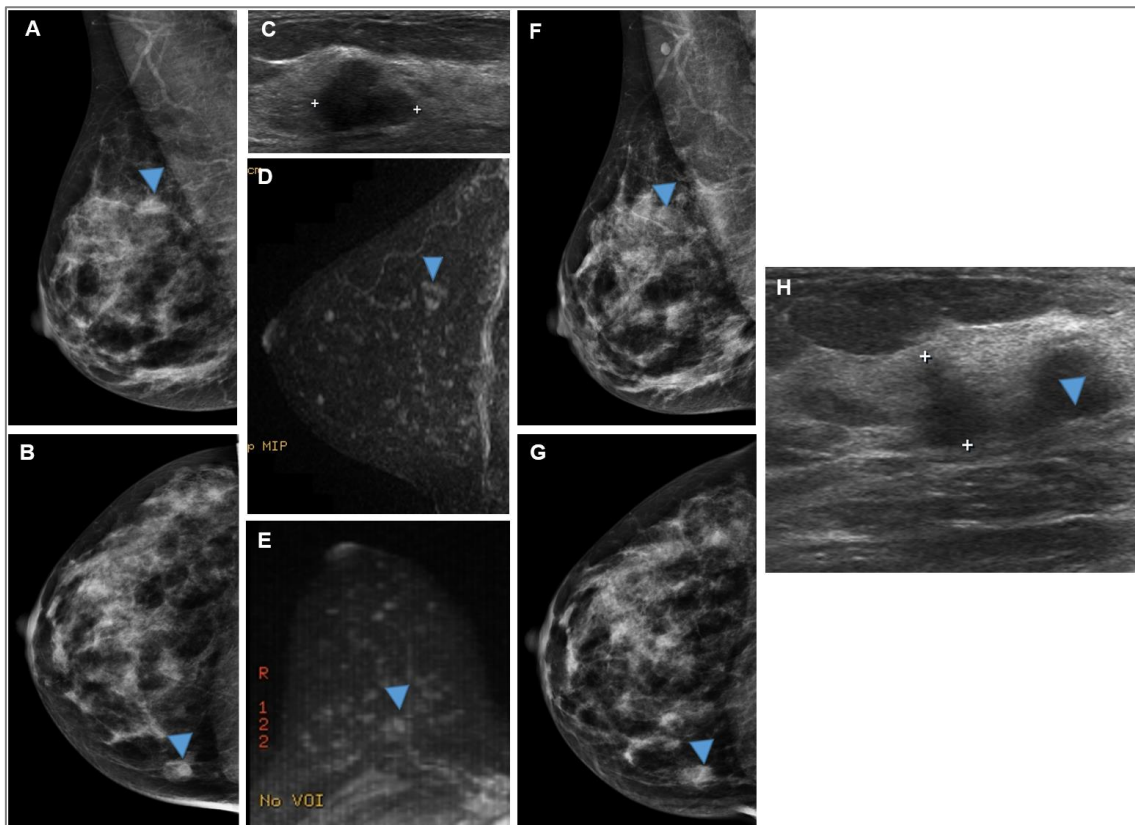
morfología lineal (Figura 28, estrella naranja en imágenes C y D). Dichas microcalcificaciones eran visibles ecográficamente (Figura 28, imagen E), por lo que se biopsiaron mediante BAV guiada con ecografía con aguja 10G (Figura 28, F).



**Figura 28. Estudio inicial y RM de estadificación de una paciente con CDIS periareolar izquierdo.** (A, B) Proyecciones mamográficas lateral magnificada y craneocaudal de MI en las que se visualizan microcalcificaciones periareolares izquierdas BI-RADS® 4 (estrella naranja), que en RM se correspondían con un realce de tipo no masa de morfología lineal (C, D) y que se biopsiaron mediante BAV guiada con ecografía (E, F). El resultado histológico fue CDIS.

La misma paciente presentaba además un nódulo sólido en CSI MD (Figura 29, cabeza de flecha azul en imágenes mamográficas A-B y en imagen C ecográfica) que en RM correspondía a un realce tipo masa (Figura 29, cabeza de flecha azul en D y E). Se biopsió mediante BAG guiada con ecografía y el resultado histológico fue fibroadenoma complejo.

Al año de finalizar el tratamiento de la mama izquierda, se realizó un control con mamografía y ecografía (Figura 29, imágenes F, G, H). En el estudio mamográfico de MD persistía el fibroadenoma complejo conocido (cabeza de flecha azul) pero en el estudio ecográfico (Figura 29, imagen H), se evidenció adyacente a éste, una lesión nodular hipoeoica mal definida de 12mm en UCS MD que resultó ser un CDI con CDIS de alto grado asociado. El RPF de la RM de estadificación era moderado y aun haciendo un análisis retrospectivo exhaustivo de las imágenes, sólo se objetivaban focos milimétricos inespecíficos en la teórica localización del nuevo carcinoma.



**Figura 29. Estudio inicial con mamografía (A, B) y ecografía (C) en el que se evidencia un nódulo con histología de fibroadenoma complejo, visible en RM como un realce tipo masa (cabeza de flecha azul en D y E). En el control mamográfico (F, G) y ecográfico (H) realizado un año después de finalizar el tratamiento de la mama izquierda, se observa un nódulo hipoeoico mal definido de nueva aparición adyacente al fibroadenoma conocido (cabeza de flecha azul) que resultó ser un CDI con CDIS de alto grado asociado.**

## 2.3.2. Realce parenquimatoso de fondo (RPF)

### 2.3.2.1. Descripción del RPF

Tras el análisis cualitativo del RPF en reconstrucciones MIP se estableció que el 57,88% (n=224) de las pacientes presentaba un RPF mínimo, el 26,36% (n=102) un RPF leve, el 12,14% (n=47) un RPF moderado y el 3,62% (n=14) un RPF marcado (Figura 30). Tras la agrupación en dos categorías, el RPF se describió como mínimo-leve en 326 pacientes (84,24%) y moderado-marcado en las 61 pacientes (15,76%) restantes (Figura 31).

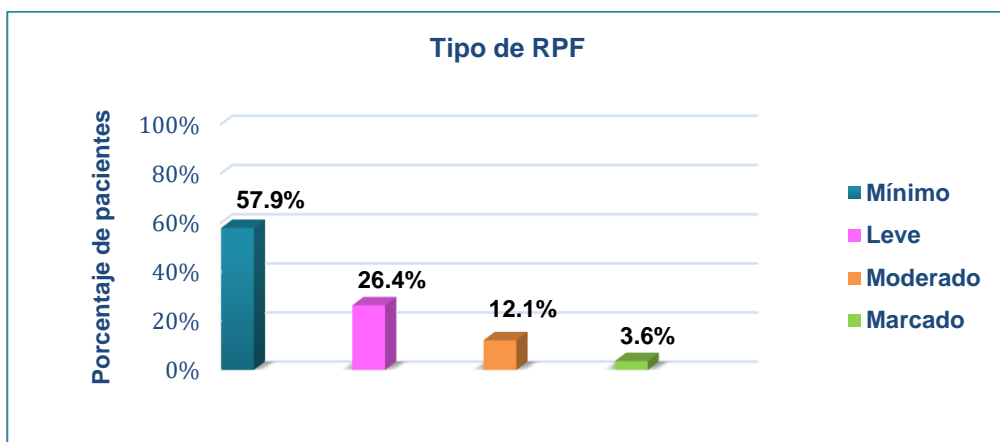


Figura 30. Tipos de realce parenquimatoso de fondo (RPF) (n=387).

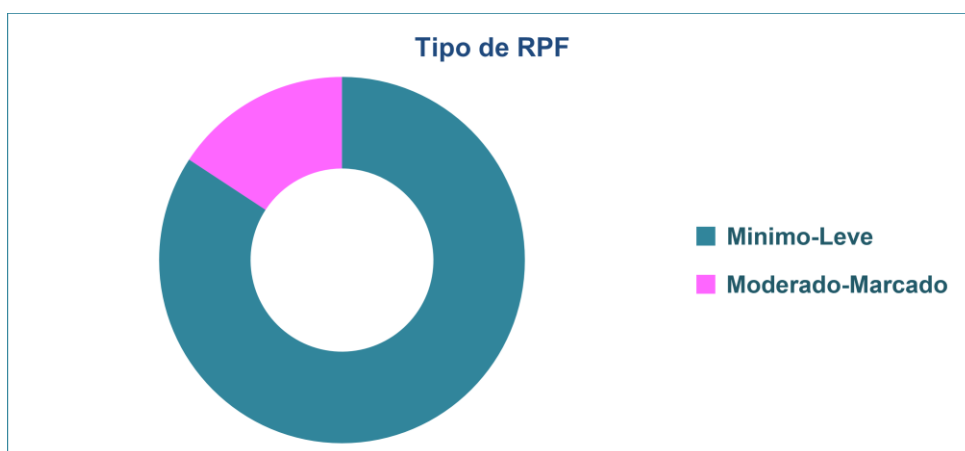


Figura 31. Distribución del realce parenquimatoso de fondo (RPF) (n=387).

### **2.3.2.2. Estudio de concordancia diagnóstica**

Se calculó la concordancia diagnóstica entre dos radiólogos con experiencia en RM de mama (7 años y 20 años respectivamente) en la valoración del realce parenquimatoso de fondo en la RM de estadificación, empleando para ello el índice Kappa de Cohen con sus intervalos de confianza al 95%. El índice de concordancia se calculó de forma global y estratificado según el tipo de realce parenquimatoso de fondo.

El índice de Kappa para evaluar la concordancia diagnóstica en la clasificación del RPF entre mínimo-leve o moderado-marcado fue 0,53 (IC95%=0,40-0,66), esto indica una concordancia moderada de acuerdo a la clasificación de Altman<sup>251</sup>.

El porcentaje de acuerdo total fue del 85,2%, con un acuerdo específico para la clasificación del RPF moderado-marcado del 61,1% y un acuerdo específico para valorar el RPF como mínimo-leve del 90,9%. Se observó una asimetría entre los pares discordantes de -10,8%, esto significa que el segundo radiólogo (M.T.) presentaba más tendencia a clasificar el RPF como moderado-marcado que el primer radiólogo (B.C). La falta de un criterio objetivo nos impide decidir cuál es la correcta.

### **2.3.2.3. Análisis de la muestra en función del RPF**

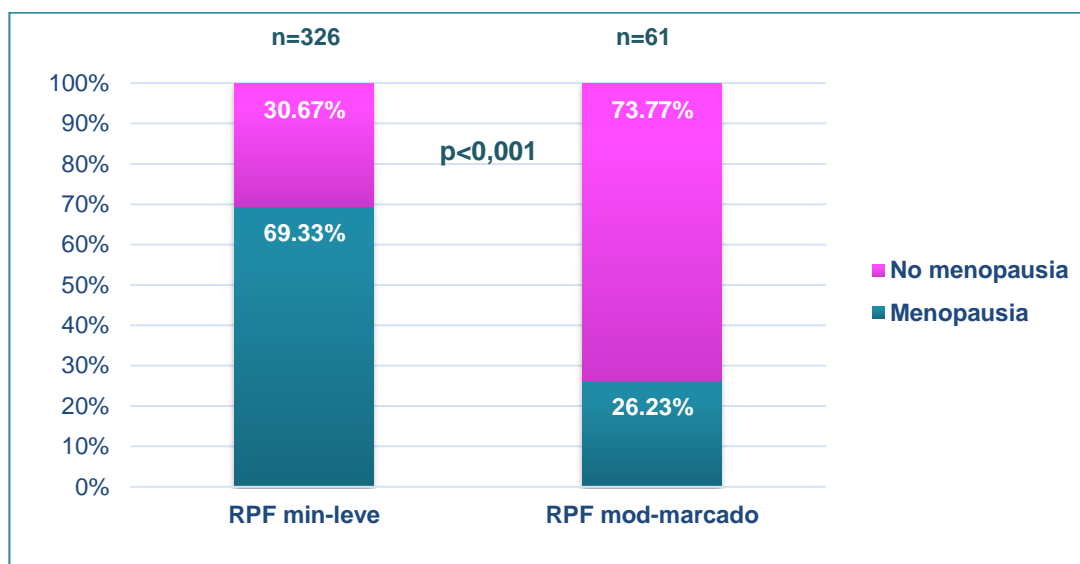
Los resultados del análisis univariante en función del RPF para observar la distribución de la muestra y determinar si las diferencias eran estadísticamente significativas, fueron los siguientes:

#### **2.3.2.3.1. Características clínico-radiológicas según el RPF**

En las pacientes con RPF mínimo-leve la edad media fue de 59,76 años (DE=13,41) y en aquellas con RPF moderado-marcado fue de 48,63 años (DE=9,34) ( $p<0,001$ ). Al evaluar la situación hormonal de las pacientes, de las 326 mujeres que presentaron RPF mínimo-leve, 226 (69,33%) eran mujeres menopáusicas y 100 (30,67%) no menopáusicas. Por el contrario, entre las 61 mujeres que presentaban un RPF moderado-marcado, 16 (26,23%) eran menopáusicas y 45 (73,77%) no menopáusicas. De este modo, la odds de presentar RPF moderado-marcado fue 6,36 veces mayor (IC95%: 3,45-11,70;  $p<0,001$ ) en las mujeres no menopáusicas, respecto a las menopáusicas (Figura 32).

De las mujeres con RPF mínimo-leve, tomaban anticonceptivos orales 6 pacientes (6,06%), recibían THS sólo 2 (0,89%) y 19 (5,88%) habían sido intervenidas de ooforectomía bilateral; en el caso de las mujeres con RPF moderado-marcado, 2 (4,55%) tomaban anticonceptivos orales, ninguna recibía THS y sólo una (1,67%) había

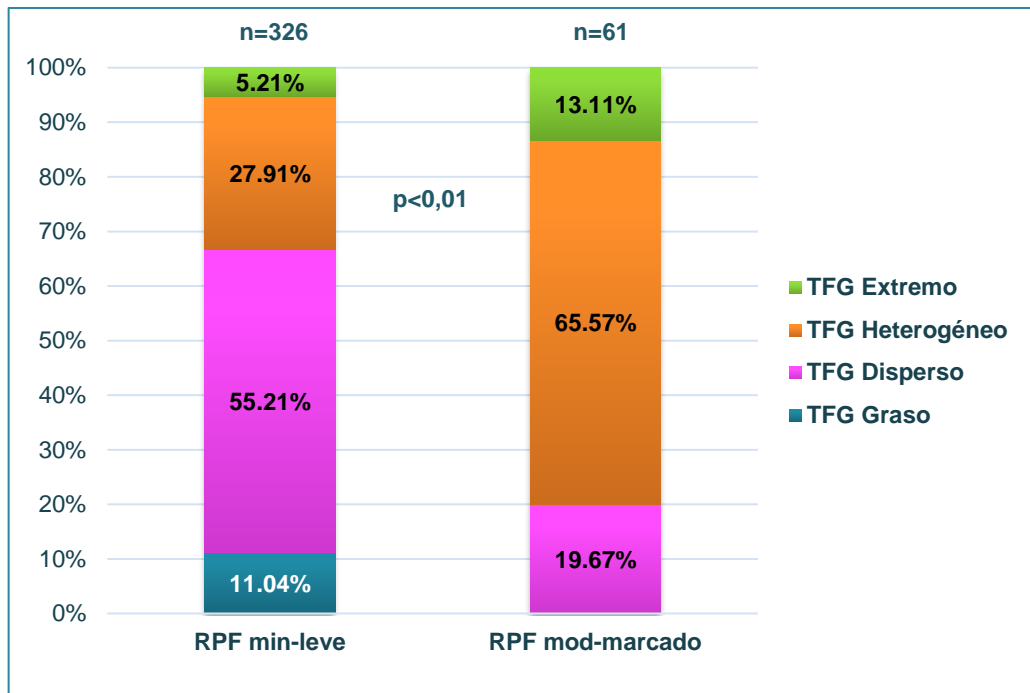
sido intervenida de ooforectomía bilateral; las diferencias encontradas no fueron estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ). Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en la presencia de mutación BRCA entre las mujeres con RPF mínimo-leve, frente a aquellas con RPF moderado-marcado (0,93% vs 0,00%;  $p = 1,000$ ).



**Figura 32. Características del RPF en función de la situación hormonal de las pacientes.** RPF: Realce parenquimatoso de fondo: min-leve: mínimo-leve; mod-marcado: moderado-marcado.

En relación con la cantidad de TFG en RM, sí se observaron diferencias significativas ( $p < 0,001$ ) en función del RPF (Figura 33). De las mujeres con RPF mínimo-leve, 180 (55,21%) tenían tejido fibroglandular disperso, 91 (27,91%) heterogéneo, 36 (11,04%) casi graso y 17 (5,21%) extremadamente denso. El tejido fibroglandular en aquellas mujeres con RPF moderado-marcado con mayor frecuencia fue heterogéneo ( $n = 40$ ; 65,57%), seguido del disperso ( $n = 12$ ; 19,67%) y del extremadamente denso ( $n = 8$ ; 13,11%).

No hubo ningún caso de RPF moderado-marcado con tejido fibroglandular graso. La cantidad de tejido fibroglandular no se pudo valorar en dos casos de RPF mínimo-leve (0,61%) y en un caso de RPF moderado-marcado (1,64%), por no estar disponibles las imágenes en el PACS. En definitiva, la odds de presentar un RPF moderado-marcado fue 6,59 (IC95%: 3,30-13,18;  $p = 0,000$ ) veces mayor en mujeres con tejido fibroglandular heterogéneo y 7,06 (IC95%: 2,54-19,64;  $p = 0,000$ ) veces mayor en mujeres con tejido fibroglandular extremo, respecto a aquellas mujeres que tenían un parénquima mamario disperso. No se pudo evaluar la odds respecto a TFG casi graso al no haber pacientes con RPF moderado-marcado en ese estrato.



**Figura 33. Relación entre el RPF y la cantidad de TFG.** RPF: Realce parenquimatoso de fondo; min-leve: mínimo-leve; mod-marcado: moderado-marcado; TFG: tejido fibroglandular.

### 2.3.2.3.2. Características de la lesión inicial según el RPF

Se observó una lesión inicial única en 258 (79,14%) pacientes con RPF mínimo-leve y 45 (73,77%) pacientes con RPF moderado-marcado.

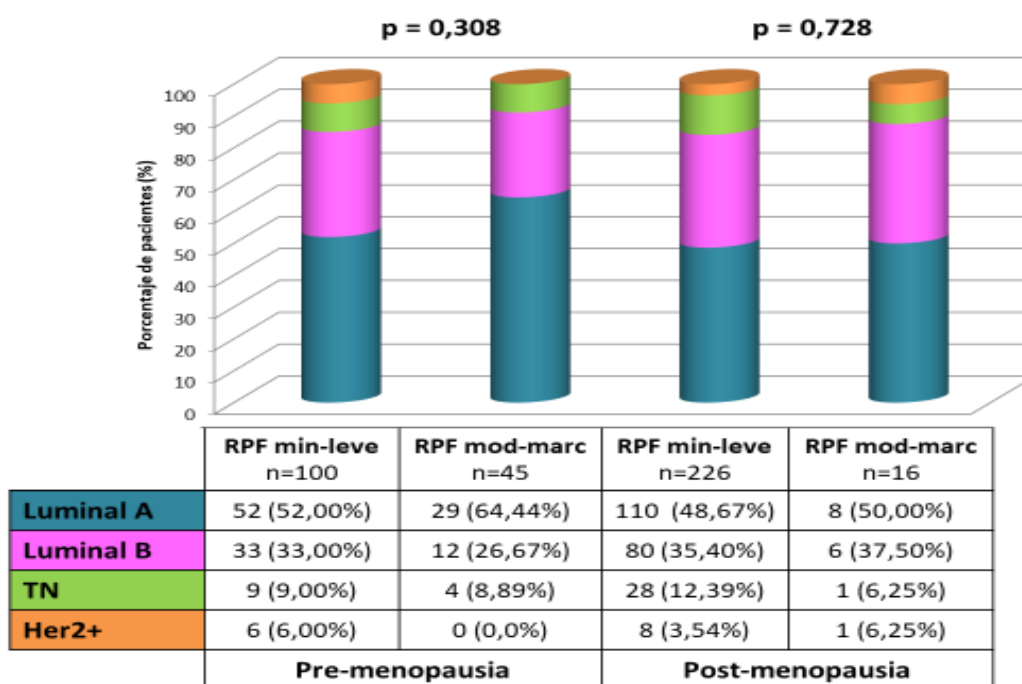
Las lesiones iniciales fueron multicéntricas en 36 (11,04%) mujeres con RPF mínimo-leve y 10 (16,39%) con RPF moderado-marcado. Y en 32 (9,82%) casos con RPF mínimo-leve y en 6 (9,84%) con RPF moderado-marcado, las pacientes fueron inicialmente diagnosticadas de un carcinoma multifocal. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $p=0,490$ ) (Tabla 20).

La OR de presentar un RPF moderado-marcado fue 1,59 (IC95%: 0,74-3,44;  $p=0,235$ ) en los casos de carcinoma multicéntrico y 1,08 (IC95%: 0,43-2,72;  $p=0,879$ ) en el caso de presentar carcinoma multifocal, respecto a presentar carcinoma único. Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la distribución de los distintos tipos histológicos, marcadores pronósticos, ni de los subtipos moleculares de las lesiones iniciales.

Tabla 20. Distribución de las características de la lesión inicial en función del RPF.

		RPF Mínimo-Leve n (%)	RPF Moderado- Marcado n (%)	p
<b>Nº lesiones</b>	Única	258 (79,14)	45 (73,77)	0,490
	Multicéntrico	36 (11,04)	10 (16,39)	
	Multifocal	32 (9,82)	6 (9,84)	
<b>Tipo histológico</b>	Ductal Infiltrante	227 (69,63)	39 (63,93)	0,365
	Intraductal	21 (6,44)	9 (14,75)	
	Lobulillar Infiltrante	34 (10,43)	7 (11,48)	
	Mucinoso	8 (2,45)	0 (0)	
	Microinfiltrante	9 (2,76)	1 (1,64)	
	Papilar	7 (2,15)	1 (1,64)	
	Neuroendocrino	6 (1,84)	0 (0)	
	Túbulo-lobulillar	5 (1,53)	1 (1,64)	
	Tubular	4 (1,23)	3 (4,92)	
	Mixto	1 (0,31)	0 (0)	
	Metaplásico	1 (0,31)	0 (0)	
	Apocrino	3 (0,92)	0 (0)	
	<b>RE</b>	Si	277 (84,97)	
No		49 (15,03)	6 (9,84)	
<b>RP</b>	Si	252 (77,30)	49 (80,33)	0,602
	No	74 (22,70)	12 (19,67)	
<b>HER 2</b>	Si	42 (12,88)	8 (13,11)	0,961
	No	284 (87,12)	53 (86,89)	
<b>Ki 67</b>		10 (15)	10 (15)	0,397
<b>Clasificación molecular</b>	Luminal A	162 (49,69)	37 (60,66)	0,479
	Luminal B	113 (34,66)	18 (29,51)	
	Triple negativo	37 (11,35)	5 (8,20)	
	HER2 positivo	14 (4,29)	1 (1,64)	

Al estratificar por situación hormonal, no se encontraron diferencias entre los distintos subtipos moleculares tumorales según el tipo de RPF (Figura 34).

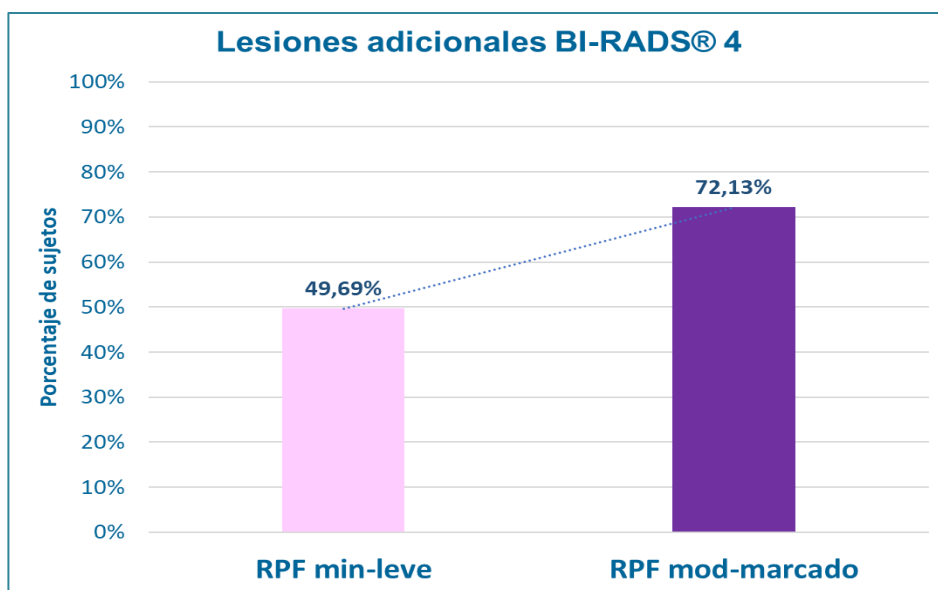


**Figura 34. Distribución de los distintos subtipos moleculares tumorales según la situación hormonal de las pacientes.** RPF: realce parenquimatoso de fondo; min-leve: mínimo-leve; mod-marcado: moderado-marcado.

### 2.3.2.3.3. Lesiones adicionales según el RPF

En las pacientes con RPF mínimo-leve se detectó al menos una lesión adicional BI-RADS® 4 en 162 (49,69%) casos y en aquellas con RPF moderado-marcado se detectó al menos una lesión adicional BI-RADS® 4 en 44 (72,13%) casos (Figura 35). De este modo, sí que se observó una asociación significativa entre el tipo de RPF y la detección de lesión adicional BI-RADS® 4 ( $p=0,002$ ).

La odds de detectar lesiones adicionales sospechosas en la RM de estadificación fue 2,62 veces mayor (IC95%:1,44-4,78;  $p=0,002$ ) en las pacientes con RPF moderado-marcado que en aquellas con RPF mínimo-leve.



**Figura 35. Detección de lesiones adicionales BI-RADS® 4 según el tipo de RPF.** RPF: Realce parenquimatosos de fondo; Min-leve: mínimo-leve; mod-marcado: moderado-marcado ( $p=0,002$ ).

#### **2.3.2.3.4. Biopsia de lesiones adicionales según el RPF**

Analizando según el RPF, de las 279 lesiones adicionales sospechosas en las que se realizó biopsia, en 204 (73,12%) el RPF era mínimo-leve y en 75 (26,88%) moderado-marcado. A su vez, según el RPF tenemos que de las 204 con RPF mínimo-leve, 61 (29,9%) tuvieron resultado maligno en la biopsia, 138 (67,65%) fue benigno y 5 (2,45%) el resultado no fue valorable; por otro lado, de las 75 lesiones biopsiadas con RPF moderado-marcado, 16 (21,33%) tuvieron histología maligna, 57 (76,00%) fueron benignas, y 2 (2,67%) no válidas, no existiendo diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,365$ ) (Tabla 21).

Respecto al RPF por pacientes, de las 206 mujeres con lesión adicional sospechosa detectada, entre las 162 mujeres con RPF mínimo-leve se realizaron 136 biopsias (83,95%), y entre las 77 con RPF moderado marcado se realizaron 39 biopsias (88,64%). En todas estas mujeres se realizó al menos una biopsia, aunque, en algunas pacientes pudieron hacerse hasta tres, según el número de lesiones adicionales encontradas. Por tanto, de estas 175 mujeres a las que se les realizó biopsia, 51 (37,50%) de las 136 mujeres con RPF mínimo-leve tuvieron un resultado maligno en alguna de las biopsias, mientras que 13 (33,33%) de las 39 mujeres con RPF moderado-marcado tuvieron un resultado maligno en alguna biopsia. Estas diferencias no fueron significativas ( $p=0,589$ ) (Tabla 22).

**Tabla 21. Porcentaje de biopsias según el tipo de RPF.**

Tipo de RPF			
	Mínimo-leve n=326	Moderado-marcado n=61	p
<b>Lesiones BI-RADS® 4 biopsiadas</b>	73,1% (204/279)	26,9% (75/279)	0,365
<b>% Biopsias positivas</b>	29,9% (61/204)	21,33% (16/75)	
<b>% Biopsias benignas</b>	67,7% (138/204)	76% (57/75)	
<b>% Biopsias no valorables</b>	2,5% (5/204)	2,7% (2/75)	

*RPF: Realce parenquimatosos de fondo.*

**Tabla 22. Análisis de las biopsias por pacientes y tipo de RPF.**

Tipo de RPF			
	Mínimo-leve n=326	Moderado-marcado n=61	p
<b>Pacientes con lesiones BI-RADS® 4 biopsiadas</b>	84% (136/162)	88,6% (39/77)	0,589
<b>% Biopsias positivas</b>	37,5% (51/136)	33,3% (13/39)	

*RPF: Realce parenquimatosos de fondo.*

### 2.3.2.3.5. Detección de cáncer adicional según el RPF

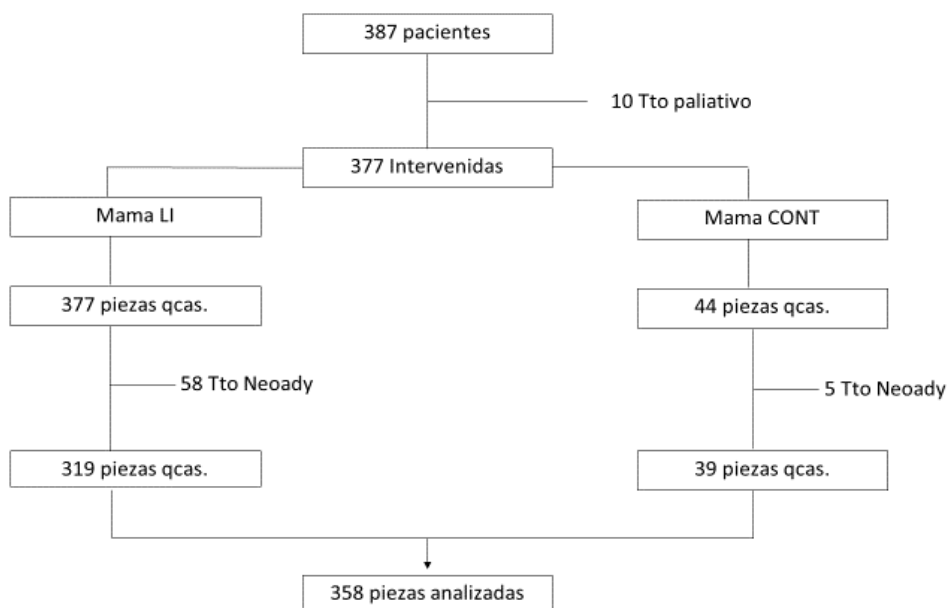
En los casos de RPF mínimo-leve se confirmó histológicamente malignidad en el (24,77%) (80/323) de las pacientes y se descartó malignidad en las 243 (75,47%) restantes. Mientras que en los casos de RPF moderado-marcado se confirmó malignidad en el 36,07% (22/61), y se descartó malignidad en otras 39 (63,93%). Resultados que indican que en nuestra muestra fue más probable confirmar histológicamente lesiones malignas en pacientes con RPF moderado-marcado que en aquellas con RPF mínimo-leve [OR=1,71 (IC95% 0,96-3,05)], estando esta asociación en el límite de la significación estadística ( $p=0,067$ ) (Tabla 23).

Tabla 23. Detección de cáncer adicional según del RPF.

		Mínimo-leve	Moderado-marcado	p
		n (%)	n (%)	
Lesión adicional BI-RADS® 4	Si	162 (49,69)	44 (72,13)	0,002
	No	164 (50,31)	17 (27,87)	
Malignidad	Positiva	80 (24,77)	22 (36,07)	0,067
	Negativa	243 (75,23)	39 (63,93)	

## 2.4. Descripción de las variables secundarias relacionadas con el tratamiento

De las 387 mujeres de la muestra, 10 (2,58%) no se intervinieron porque recibieron exclusivamente tratamiento paliativo. Recibieron tratamiento quimioterápico neoadyuvante 58 pacientes (14,99%) y, puesto que se excluyeron del análisis las piezas de pacientes que habían recibido neoadyuvancia, el total de piezas quirúrgicas analizadas fue de 358 (Figura 36). De esas 377 pacientes intervenidas, 44 (11,67%) además fueron operadas de la mama contralateral: 8 (18,18%) mujeres de cirugía conservadora, 17 (38,64%) de mastectomía contralateral y 19 (43,18%) de exéresis quirúrgica de lesión/es de alto riesgo histológico. Excluyendo para el análisis las pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante, 319 piezas (89,11%) analizadas fueron de la mama con la lesión inicial y 39 (10,89%) fueron piezas quirúrgicas de la mama contralateral.



**Figura 36. Flujograma de piezas quirúrgicas analizadas.** Tto paliativo: Tratamiento paliativo; Mama LI: mama con la lesión inicial; Mama CONT: mama contralateral a la lesión inicial; piezas qcas.: piezas quirúrgicas; Tto Neoady: tratamiento neoadyuvante.

## 2.5. Descripción de las variables secundarias relacionadas con el seguimiento

Se produjeron 20 pérdidas de seguimiento (5,17%).

El seguimiento clínico-radiológico incluyó la mamografía en el 96,46% de los casos (n=354). No obstante, las fórmulas clínico-radiológicas empleadas para seguir a las pacientes fueron varias: mamografía-ecografía en 306 casos (83,38%), mamografía-ecografía-RM en 41 casos (11,17%), seguimiento clínico-TC en 13 casos (3,54%), mamografía-ecografía-TAC en 4 casos (1,09%), y sólo mamografía en 3 casos (0,82%).

Durante el periodo de seguimiento se diagnosticó un único caso de carcinoma en la mama contralateral a la lesión inicial (ya comentado previamente, Figuras 28 y 29) y no se diagnosticó ningún carcinoma adicional en la mama ipsilateral al tumor inicial.

### 3. ESTUDIO DE VALIDEZ DIAGNÓSTICA DE LA RM

Se calcularon los índices de validez diagnóstica (sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo y valor global) de la RM mamaria para la detección de lesiones adicionales sospechosas en la estadificación locorregional prequirúrgica. Además, se evaluó la posible relación del RPF con dichos índices.

Como patrón oro (*'gold standard'*) se consideró el resultado histológico de la pieza quirúrgica y/o de las biopsias prequirúrgicas en aquellas pacientes que hubieran recibido neoadyuvancia.

Los índices de validez se describieron con el porcentaje y con un intervalo de confianza (IC) al 95%. En 102 pacientes (26,4%) se confirmó al menos una lesión adicional maligna, de las cuales 4 fueron falsos negativos en RM (se ilustran más adelante).

La figura 37 es un diagrama de flujo de las pacientes del estudio categorizadas en grupos de RPF mínimo-leve versus moderado-marcado, con las distintas categorías BI-RADS® que les fueron asignadas según los hallazgos en RM (siguiendo las recomendaciones del sistema de informe estandarizado), así como los resultados finales de malignidad confirmados histológicamente.

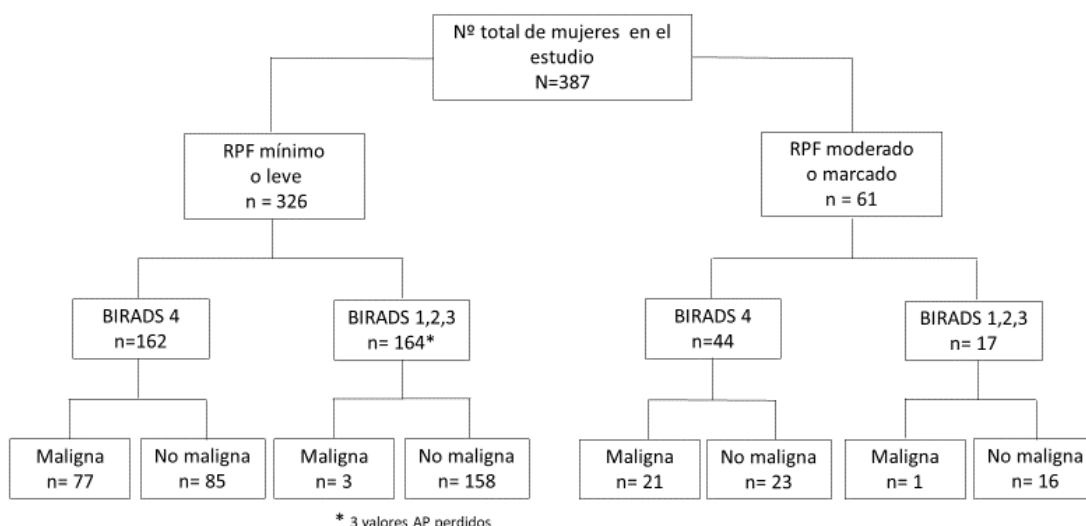


Figura 37. Flujograma de pacientes por categoría de RPF, categorías BI-RADS® en la RM de estadificación y resultados de malignidad.

### **3.1. Sensibilidad, especificidad, valores predictivos, razones de verosimilitud y valor global/precisión diagnóstica de la RM de estadificación**

#### **Sensibilidad (S) de la RM de estadificación**

En el 96,08% (98/102) (IC 95%: 90,35-98,47) de las pacientes con carcinoma adicional histológicamente los hallazgos en RM se informaron como BI-RADS® 4.

#### **Especificidad (E) de la RM de estadificación**

De las 282 mujeres sin carcinoma adicional confirmado, 174 (61,70%) fueron correctamente clasificadas (hallazgos en RM informados como categorías BI-RADS® 1, BI-RADS® 2 ó BI-RADS® 3)

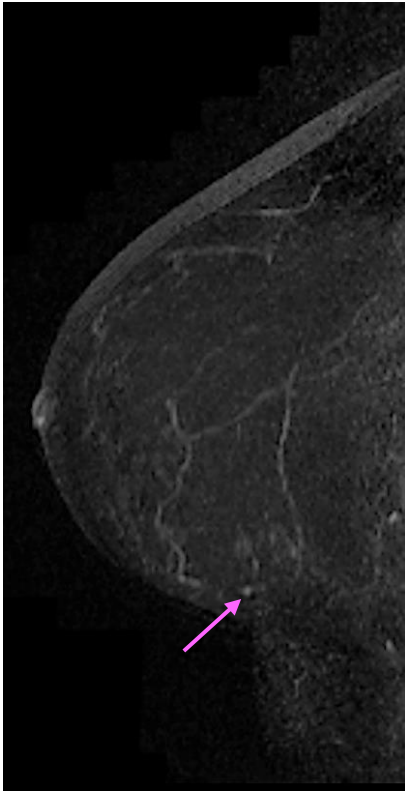
De este modo, la sensibilidad de la RM de estadificación para detectar lesiones adicionales malignas fue del 96,08% (IC 95%: 90,35-98,47) y la especificidad del 61,70% (IC 95%: 55,91-67,18).

#### **Falsos positivos (FP) de la RM de estadificación**

El porcentaje de falsos positivos ascendió a 38,30% (108/282) (IC 95%: 32,82-44,09), es decir, mujeres con hallazgos en RM que se describieron como BI-RADS® 4, pero en las que finalmente no se confirmó histológicamente malignidad adicional.

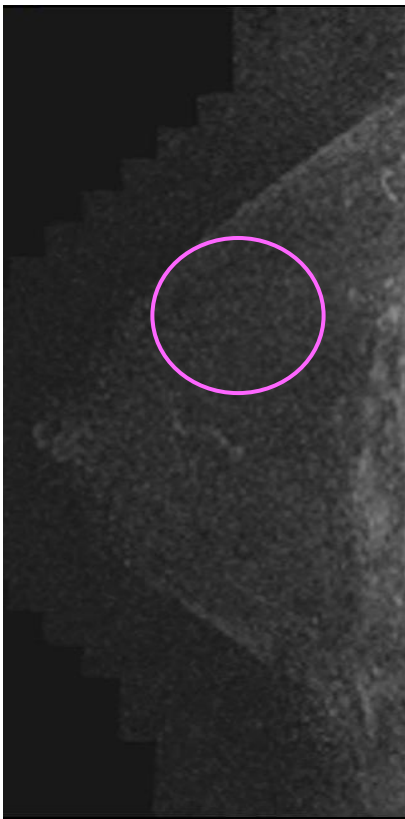
#### **Falsos negativos (FN) de la RM de estadificación**

En un 3,92% (4/102) (IC 95%: 1,53-9,65) de las pacientes con carcinoma adicional histológicamente confirmado, los hallazgos en RM no fueron interpretados como patológicos o hubo una importante discrepancia entre el tamaño de la lesión descrito en RM y el tamaño real en la pieza (sólo un caso y de carcinoma intraductal) (Figuras 38-41). Estas 4 RM representaron un 1,03% del total de las RM de estadificación ( $4/387=1,03\%$ ).



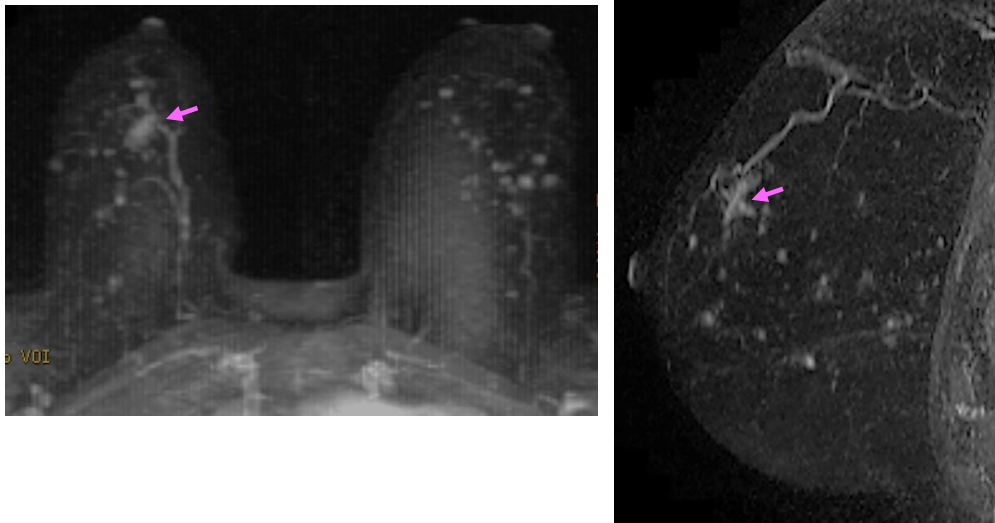
**Figura 38. Caso 1 de FN.**

**Infraestimación del tamaño en RM de un CDIS grupo 3 de Van Nuys.** Paciente diagnosticada de CDIS en CIE MI mediante BAV guiada con estereotaxia de un grupo de microcalcificaciones de distribución lineal y 25mm de extensión. En la RM el RPF es mínimo y únicamente se aprecia un realce sutil no masa de 2cm. En la pieza de resección de CIE MD se describe CID con patrón sólido y cribiforme con una extensión de 4 cm y que requirió ampliación de los bordes quirúrgicos.



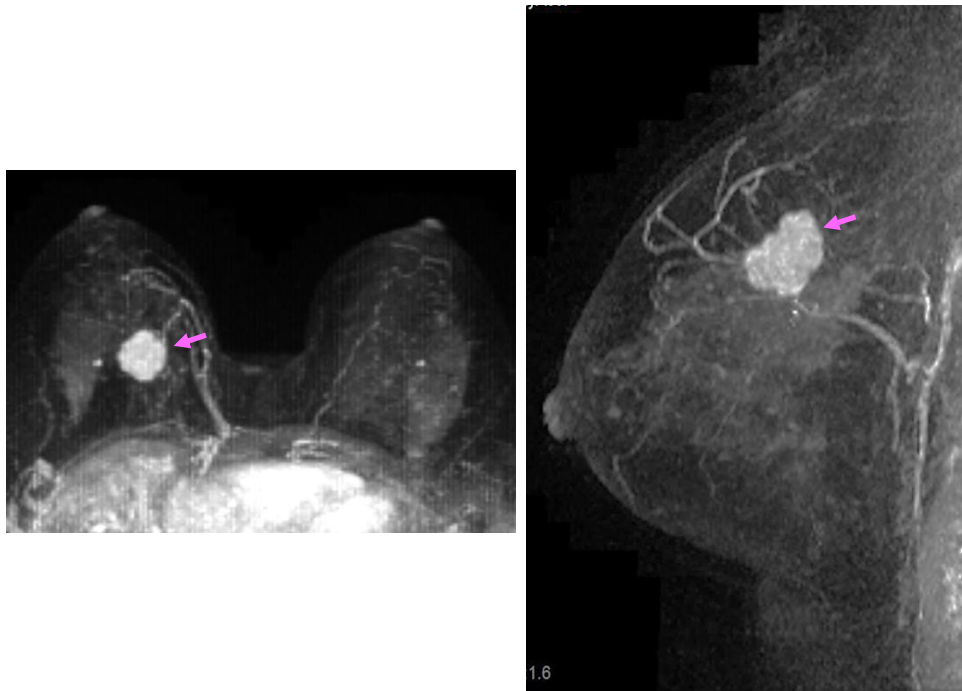
**Figura 39. Caso 2 de FN.**

**Ausencia de realce patológico en RM en un caso de CDIS grado 2 de Van Nuys.** Paciente diagnosticada de CDIS mediante BAV con guía estereotáctica de dos grupos milimétricos de microcalcificaciones en CSE MI. EN RM el RPF es mínimo y no se objetivan realces patológicos en CSE MI. Sin embargo, en la pieza quirúrgica se evidencia 6mm de CDIS residual tras las biopsias previas.



**Figura 40. Caso 3 de FN.**

**Focos de CLI enmascarados por RPF moderado.** Paciente diagnosticada de CDIS de 17 mm en UCS MD mediante BAG guiada con ecografía. En la RM de estadificación el RPF es moderado, la lesión muestra un realce nodular (flecha morada) y se describen focos inespecíficos. En la pieza de resección quirúrgica se evidencian múltiples focos de CLIS y dos focos de CLI de 4 mm y 3 mm.



**Figura 41. Caso 4 de FN.**

**CDIS de 2,5 cm perilesional enmascarado por RPF moderado.** Paciente con CDI palpable de 3cm en CSI MD (flecha rosa), sin otros hallazgos sospechosos en RM. Una ampliación quirúrgica del borde medial de la pieza reveló un CDIS adicional de 2,5 cm.

### **Valor predictivo positivo (VPP) de la RM de estadificación**

El VPP (porcentaje de pacientes con confirmación histológica de carcinoma adicional entre las mujeres en las que los hallazgos en la RM de estadificación se interpretaron como categoría BI-RADS® 4) fue del 47,57% (IC 95%: 40,86-54,37).

### **Valor predictivo negativo (VPN) de la RM de estadificación**

El VPN (porcentaje de pacientes sin lesión maligna adicional en las que las RM de estadificación se informaron como categorías BI-RADS® 1, 2 ó 3) fue del 97,75% (IC95%: 94,37-99,12).

### **Valor predictivo global o precisión diagnóstica de la RM**

El valor global (VG) de la prueba fue del 70,83% (272/384) (IC 95%: 66,10-75,16).

### **Razones de verosimilitud de la RM de estadificación**

*La razón de verosimilitud positiva (LR+) o cociente de probabilidad positivo (S/1-E) fue 2,51 (IC 95%: 2,15-2,92). Esto indica que la probabilidad de que los hallazgos en la RM de estadificación se categorizaran como BI-RADS® 4 fue 2,51 veces mayor en las pacientes con lesión adicional maligna, que en aquellas sin ella. Cuanto mayor es la razón de verosimilitud positiva respecto al 1, mayor es la capacidad de la prueba para confirmar el diagnóstico de enfermedad. En nuestro caso la capacidad fue regular (valores entre 2 y 5). Esto puede ser debido a que se trata de una prueba muy sensible, pero poco específica, motivo por el que hay bastantes falsos positivos, de manera que ante un resultado positivo no podemos confirmar con seguridad que la paciente tenga una lesión adicional maligna realmente.*

*La razón de verosimilitud negativa (LR-) o cociente de probabilidad negativo (1-S/E) indica la capacidad de la prueba en la no confirmación de enfermedad cuando el resultado es negativo (cuanto menor sea mejor), esto es, la LR- indica la contribución de la prueba diagnóstica en confirmar que no hay lesión maligna adicional. En este caso la LR- fue 0,06 (IC 95%: 0,02-0,17), lo cual indica que un resultado negativo fue 0,06 veces más probable en las pacientes con lesión adicional maligna histológicamente confirmada, respecto a aquellas sin lesión maligna adicional. Como el valor fue inferior a 1, se aplicó el recíproco, de modo que la probabilidad de que la RM de estadificación fuera negativa (sin hallazgos adicionales sospechosos de malignidad, categorías BI-RADS® 1, 2 ó 3) fue 15,73 (IC 95%:5,99-41,30) veces mayor en las pacientes sin lesión adicional maligna, que en aquellas que sí la tenían. Es decir, si la RM se interpretaba como como negativa (sin hallazgos adicionales de sospecha) era muy probable que realmente no hubiera lesiones malignas adicionales. En definitiva, la LR- fue excelente*

(>10), ya que, al ser una prueba muy sensible, hubo muy pocos falsos negativos. Y por eso, el VPN también fue muy alto (97,75%; IC 95%: 94,37-99,12)

El rendimiento diagnóstico global de la RM se resume en la Tabla 24.

**Tabla 24. Rendimiento diagnóstico de la RM de estadificación.**

RM estadificación	%	IC 95%
<b>Sensibilidad (S)</b>	96,08% (98/102)	90,35-98,47
<b>Especificidad (E)</b>	61,70% (174/282)	55,91-67,18
<b>FP</b>	38,30% (108/282)	32,82-44,09
<b>FN</b>	3,92% (4/102)	1,53-9,65
<b>VPP</b>	47,57% (98/2016)	40,86-54,37
<b>VPN</b>	97,75% (174/178)	94,37-99,12
<b>LR+</b>	2,51	2,15-2,92
<b>LR-</b>	0,06	0,02-0,17
<b>Valor predictivo global</b>	70,83% (272/384)	66,10-75,16

*S: Sensibilidad; E: Especificidad; FP: Falsos positivos; FN: Falsos negativos; VPP: Valor predictivo positivo; VPN: Valor predictivo negativo; LR+: Razón de verosimilitud positiva; LR-: Razón de verosimilitud negativa.*

### 3.2. Sensibilidad, especificidad valores predictivos, razones de verosimilitud y valor global/precisión diagnóstica de la RM de estadificación según el tipo de RPF

La descripción de lesiones BI-RADS® 4 en pacientes con RPF moderado-marcado [72,13% (44/61)] fue significativamente mayor que en aquellas mujeres con RPF mínimo-leve [49,69% (162/326)] ( $p=0,001$ ).

Sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de biopsias positivas según el RPF (29,9% en el RPF mínimo-leve y 21,33% en el RPF moderado-marcado;  $p=0,365$ ), ni en la prevalencia de cáncer/lesiones malignas según el tipo de RPF (24,77% en mujeres con RPF mínimo-leve, frente al 36,07% en el grupo de mujeres con RPF moderado-marcado;  $p=0,067$ ) (Tabla 25).

Tabla 25. Resultados de la RM en función del RPF.

	Tipo de RPF		
	Mínimo-leve n=326	Moderado- marcado n=61	p
<b>RM interpretada como patológica</b>	49,69% (162/326)	72,13% (44/61)	0,001
<b>% Biopsias positivas*</b>	61/204 (29,9%)	16/75 (21,33%)	0,365
<b>Detección de cáncer</b>	24,77% (80/323)	36,07% (22/61)	0,067
<b>Sensibilidad (S)</b>	96,25% (77/80)	95,46% (21/22)	0,865
<b>Especificidad (E)</b>	65,02% (158/243)	41,03% (16/39)	0,004
<b>VPP</b>	47,53% (77/162)	47,73% (21/44)	0,982
<b>VPN</b>	98,14% (158/161)	94,12% (16/17)	0,288
<b>Valor predictivo global</b>	72,76% (235/323)	60,66% (37/61)	0,057

\*Porcentaje sobre lesiones (n=279). Resto de estimaciones calculadas por pacientes.

### **Sensibilidad según el tipo de RPF**

La sensibilidad (S) de la RM de estadificación para la detección de lesiones adicionales malignas no fue significativamente distinta entre ambas categorías de RPF, siendo S=96,25% (77/80) en las pacientes con RPF mínimo-leve y S=95,46% (21/22) en las del grupo con RPF moderado-marcado ( $p=0,865$ ). De los cuatro falsos negativos, dos fueron en pacientes con RPF moderado-marcado (Figuras 40 y 41) y los otros dos fueron falsos negativos de la RM en pacientes con RPF mínimo-leve.

### **Especificidad según el tipo de RPF**

La especificidad (E) fue menor en el grupo de mujeres con RPF moderado-marcado [41,03% (16/39)] que en el de RPF mínimo-leve [65,02% (158/243)], siendo las diferencias estadísticamente significativas ( $p= 0,004$ ).

### **VPP y VPN según el tipo de RPF**

No se objetivaron diferencias estadísticamente significativas entre el VPP y el VPN según el tipo de RPF. De las lesiones sospechosas (BI-RADS® 4) el porcentaje de biopsias positivas no se afectó por el RPF, siendo el 47,53% (77/162) la proporción de malignidad en la biopsia en los casos de RPF mínimo leve frente al 47,73% (21/44) en los casos de RPF moderado-marcado ( $p=0,982$ ).

### **Valor predictivo global o precisión de la RM según el RPF**

El valor global (VG) de la RM fue del 72,76% (235/323) en pacientes con RPF mínimo-leve y del 60,66% (37/61) en aquellas con RPF moderado-marcado ( $p=0,057$ ).

## **3.3. Sensibilidad, especificidad, valores predictivos, razones de verosimilitud y valor global/precisión diagnóstica de la RM en la detección de lesiones premalignas B3b**

### **3.3.1. Papel de la RM mamaria en el diagnóstico de lesiones B3b.**

Se realizó una evaluación de la capacidad diagnóstica de la prueba para el diagnóstico de lesiones B3b (Tabla 26). Para ello se evaluaron las 282 pacientes que no presentaron lesiones malignas confirmadas.

**Tabla 26. Capacidad diagnóstica de la RM en el diagnóstico de lesiones B3b (n=282).**

B3b en RM	% (n)	IC 95%
<b>Sensibilidad (S)</b>	58,57% (41/70)	46,88-69,37
<b>Especificidad (E)</b>	68,40% (145/212)	61,86-74,28
<b>FP</b>	31,60% (67/212)	25,72-38,14
<b>FN</b>	41,43% (29/70)	30,63-53,12
<b>VPP</b>	37,96% (41/108)	29,37-47,38
<b>VPN</b>	83,33% (145/174)	77,01-88,14
<b>LR+</b>	1,85	1,40-2,45
<b>LR-</b>	0,61 (inv: 1,65)	0,45-0,81 (inv: 1,23-2,21)
<b>Valor predictivo global</b>	65,96% (186/282)	60,25-71,24

*S: Sensibilidad; E: Especificidad; FP: Falsos positivos; FN: Falsos negativos; VPP: Valor predictivo positivo; VPN: Valor predictivo negativo; LR+: Razón de verosimilitud positiva; LR-: Razón de verosimilitud negativa.*

### **Sensibilidad en la detección de lesiones B3b**

Se comprobó que la sensibilidad de la prueba fue del 58,57% (IC 95%:46,88-69,37), es decir, de las 70 mujeres que tuvieron confirmación histológica de lesión B3b, 41 presentaron hallazgos categorizados como BI-RADS® 4 en la RM de estadificación.

### **Especificidad en la detección de lesiones B3b**

La especificidad de la prueba fue del 68,4% (IC 95%: 61,86-74,28) lo que significa que de las 212 pacientes sin confirmación histológica de lesiones B3b, los hallazgos adicionales en la RM de estadificación fueron correctamente interpretados en 145 pacientes como BI-RADS® 1, 2 ó 3.

### **VPP en la detección de lesiones B3b**

EL VPP fue del 37,96% (IC 95%: 29,37-47,38), lo que quiere decir que de 108 mujeres que presentaron en la RM de estadificación hallazgos categorizados como BI-RADS® 4, únicamente 41 presentaron alguna lesión adicional B3b.

### **VPN en la detección de lesiones B3b**

El VPN fue del 83,33% (IC 95%: 77,01-88,14), lo que significa que de las 174 mujeres en las que no se informaron lesiones BI-RADS® 4 en la RM de estadificación, 145 realmente no presentaron lesiones B3b.

### **Valor predictivo global de la RM en el diagnóstico de lesiones B3b**

El valor global fue del 65,96% (IC 95%: 60,25-71,24). Comparando el valor predictivo global de la RM en mujeres con lesiones B3b (70,83%) y el de las pacientes sin lesiones premalignas (77,39%), la diferencia fue del 6,56% ( $p=0,05$ ).

Las razones de verosimilitud positiva y negativa fueron próximas a 1, lo que indica una escasa capacidad de la RM mamaria de estadificación para discriminar lesiones benignas de lesiones premalignas.

### **3.3.2. Distinción entre lesiones B3b y lesiones malignas con RM.**

Se realizó, además, un análisis de sensibilidad mediante la evaluación de la capacidad diagnóstica de la prueba para diferenciar lesiones B3b de lesiones malignas (Tabla 27).

### **Sensibilidad en la distinción entre B3b y lesiones malignas**

Se comprobó que la sensibilidad de la RM en este caso fue del 96,08% (IC 95%: 90,35-98,47), es decir, de las 102 pacientes con confirmación histológica de malignidad, los hallazgos adicionales en las RM de estadificación fueron interpretados como categoría BI-RADS® 4 en 98 pacientes.

### **Especificidad en la distinción entre B3b y lesiones malignas**

La especificidad de la RM para discriminar entre lesiones B3B y lesiones malignas fue del 41,43% (IC 95%: 30,63-53,12), lo que significa que de las 70 pacientes con confirmación histológica de lesiones B3B, los hallazgos adicionales en la RM de estadificación fueron correctamente interpretados como BI-RADS® 1,2 ó 3 en 29 casos. Esto significa que se produjeron un 58,57% (41/70) de falsos positivos.

### **VPP en la distinción entre B3b y lesiones malignas**

EL VPP fue del 70,50% (IC 95%: 62,45-77,45), lo que significa que de 139 mujeres con hallazgos adicionales BI-RADS® 4 en la RM de estadificación, 98 presentaron alguna lesión maligna. Nótese que este valor también aumenta porque, al ser menor el tamaño de la muestra, aumenta la prevalencia de las lesiones malignas.

### **VPN en la distinción entre B3b y lesiones malignas**

El VPN fue del 87,88% (IC 95%: 72,67-95,18), lo que quiere decir que de las 33 mujeres en las que no se describieron hallazgos adicionales sospechosos (BI-RADS® 4) en la RM de estadificación, 29 realmente no presentaron lesiones malignas.

### **Valor global de la RM para distinguir lesiones premalignas de cáncer**

El valor global (VG) de la RM de estadificación para discriminar entre lesiones premalignas y cáncer fue del 73,83% (IC 95%:66,80-79,83).

**Tabla 27. Distinción entre lesiones B3b y lesiones malignas mediante RM (n=172).**

<b>B3b– Maligna en RM</b>	<b>%</b>	<b>IC 95%</b>
<b>Sensibilidad (S)</b>	96,08% (98/102)	90,35-98,47
<b>Especificidad (E)</b>	41,43% (29/70)	30,63-53,12
<b>FP</b>	58,57% (41/70)	46,88-69,37
<b>FN</b>	3,92% (4/102)	1,53-9,65
<b>VPP</b>	70,50% (98/139)	62,45-77,45
<b>VPN</b>	87,88% (29/33)	72,67-95,18
<b>LR+</b>	1,64	1,34-2,00
<b>LR-</b>	0,09 (inv: 10,56)	0,03-0,26 (inv: 3,89-28,72)
<b>Valor predictivo global</b>	73,83% (127/172)	66,80-79,83

*S: Sensibilidad; E: Especificidad; FP: Falsos positivos; FN: Falsos negativos; VPP: Valor predictivo positivo; VPN: Valor predictivo negativo; LR+: Razón de verosimilitud positiva; LR-: Razón de verosimilitud negativa.*



## V. DISCUSIÓN

El RPF es una característica del tejido fibroglandular mamario normal que varía ampliamente entre las mujeres y que, además, es dinámico en apariencia y distribución. Definido como la cantidad de parénquima mamario que capta contraste en RM, ocurre sólo en el componente glandular de la mama. Por otro lado, la glándula mamaria, independientemente del uso o no de contraste intravenoso, es visible en RM y se relaciona con la densidad mamográfica<sup>252</sup>. Por eso, cabe plantearse si, al igual que la sensibilidad de la mamografía se modifica con la densidad mamográfica<sup>31,253-256</sup>, el tipo de RPF puede influir en la sensibilidad de la RM para detectar cáncer<sup>157,257-259</sup>, aunque, a priori, parece que RPF y densidad mamaria no están relacionados<sup>29,258-260</sup>.

Se plantean dos supuestos fundamentales: 1) Que el RPF moderado y marcado pueda enmascarar lesiones malignas, aumentando con ello los falsos negativos de la RM<sup>236,237,239,240</sup> y 2) que dicho RPF aumentado pueda llevar a interpretar de forma errónea las imágenes, aumentando con ello el número de biopsias innecesarias y disminuyendo, por tanto, la especificidad de la RM<sup>41,45,238</sup>.

Actualmente son pocos los datos publicados sobre el posible impacto del RPF en la validez diagnóstica de la RM<sup>45,46,236,238,241,242</sup> y aún menos las publicaciones que abordan de forma exclusiva el impacto del RPF en la RM de estadificación<sup>236,238,241,242</sup>.

Respecto a esto último, Shimauchi<sup>236</sup> analizó la sensibilidad de la RM de estadificación para detectar lesiones malignas adicionales en 217 pacientes (96,8%) y estudió las principales causas de FN en su muestra (3,2%), concluyendo que éstas fueron el tamaño pequeño de las lesiones y el RPF aumentado.

Por su parte, Hambly<sup>45</sup> evaluó en una muestra de 250 mujeres con alto riesgo de cáncer de mama, el posible efecto del RPF sobre establecer una indicación de seguimiento con RM a corto plazo o biopsia, así como sobre la detección de cáncer. Observó que, las RM de pacientes con un RPF mayor que mínimo (RPF leve, moderado o marcado), se asociaban a un mayor número de hallazgos categoría BI-RADS® 3 (27,4% en mujeres con RPF mínimo vs 47,1% en mujeres con RPF leve, 45% en mujeres con RPF moderado y 58,1% en mujeres con RPF marcado). Y no evidenció diferencias significativas entre los distintos tipos de RPF en cuanto al porcentaje de biopsias positivas (8,1% en casos de RPF mínimo vs 14,1%, 15%, 16,3% en casos de RPF leve, moderado y marcado, respectivamente), ni en la detección de cáncer adicional (3,2% en el grupo de mujeres con RPF mínimo, 2,4% en el de RPF leve, 5% en el de RPF moderado y 4,7% en el de RPF marcado).

Uematsu<sup>238</sup>, con una muestra de 146 RM, llevó a cabo un estudio para valorar la posible influencia del RPF en la RM de estadificación. En su análisis, el RPF

moderado-marcado no modificó la especificidad de la prueba, pero sí disminuyó su precisión diagnóstica (52% en pacientes con RPF moderado-marcado y 84% en aquellas con RPF mínimo-leve;  $p=0,002$ ).

En su estudio de 736 RM, con un amplio espectro de indicaciones, de las cuales 279 fueron de estadificación y 368 de cribado en pacientes con AR de cáncer de mama, DeMartini<sup>46</sup> encontró que el RPF moderado-marcado llevó a interpretar como 'anormales' (categorías BI-RADS® 0, 3, 4, 5) un mayor número de RM en comparación con las RM con RPF mínimo-leve, lo que supuso realizar un mayor número de biopsias en dicho grupo (22,5% vs 17,35%). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos de RPF en cuanto al número de biopsias positivas (44% en los casos de RPF moderado-marcado vs 47,3% en aquellos de RPF mínimo-leve), detección de cáncer (un 10% entre mujeres con RPF moderado-marcado vs un 8,2% en el grupo de RPF mínimo-leve), sensibilidad (fue del 90,9% en el grupo de RPF moderado-marcado y del 95,7% en el de RPF mínimo-leve), ni especificidad (fue del 82,6% en los casos de RPF moderado, algo menor que el 88,4% en el grupo de RPF mínimo-leve, pero las diferencias no alcanzaron significación estadística;  $p=0,07$ ).

Kim<sup>241</sup> valoró 253 RM de estadificación y obtuvo resultados similares a los de DeMartini. Es decir, una mayor tendencia a interpretar las RM como patológicas en los casos de RPF moderado-marcado (38,9% vs 12,2%;  $p<0,001$ ) y a realizar un mayor número de biopsias (27,8% vs 8,3%;  $p<0,001$ ). Sin embargo, tampoco objetivó diferencias significativas en el número de biopsias positivas (20% en casos con RPF moderado marcado vs 23,5% en aquellos con RPF mínimo-leve;  $p=0,700$ ), en la detección de cáncer adicional (5,6% en mujeres con RPF moderado-marcado vs 2,2% en aquellas con RPF mínimo-leve;  $p=0,229$ ) ni en la sensibilidad (100% en ambos grupos,  $p>0,999$ ) en función del tipo de RPF, aunque sí evidenció una disminución significativa en la especificidad en los casos de RPF moderado-marcado (64,7% con RPF moderado-marcado y 89,8% con RPF mínimo-leve;  $p<0,01$ ).

Finalmente, Telegrafo<sup>242</sup> investigó la posible influencia del RPF en la detección de cáncer y para ello analizó las RM de estadificación realizadas a 180 mujeres diagnosticadas de cáncer de mama, incluyendo sólo lesiones BI-RADS® 6 y evidenciando una disminución significativa ( $p=0,0058$ ) de la sensibilidad de la RM en mujeres con RPF moderado-marcado (88%) respecto a aquellas con RPF mínimo-leve (99%), ya que 12 cánceres del primer grupo no fueron detectados. Por otro lado, no objetivó asociación entre el RPF y el tipo histológico tumoral ( $p=0,5$ ).

En un intento de ampliar los conocimientos aportados por dichos trabajos preliminares, se ha realizado este estudio sobre la posible influencia del RPF en la RM de estadificación (Tabla 28).

**Tabla 28. Resumen de los estudios existentes sobre el impacto diagnóstico del RPF en la RM de estadificación.**

			RPF		P
			Mínimo-leve	Moderado-marcado	
<b>Nº pacientes (edad media muestra)</b>	<b>Cajal y cols.</b>	<b>387 (58 a)</b>	84,24%	15,76%	
	Shimauchi 2010	217 (58 a)	-	-	
	Hambly 2011	250 (48,3 a)	58,8%	41,2%	
	Uematsu 2011	146 (53 a)	77,45%	22,6%	
	DeMartini 2012	736 (52)	72,8%	27,2%	
	Kim 2016	253 (51,25 a)	71,5%	28,5%	
	Telegrafo 2016	180 (54,7 a)	47%	52%	
<b>Sensibilidad (S)</b>	<b>Cajal y cols.</b>		<b>96,25%</b>	<b>95,46%</b>	<b>0,865</b>
	Uematsu 2011		100%	81%	0,001
	DeMartini 2012		95,7%	90,9%	0,82
	Kim 2016		100%	100%	>0,999
	Telegrafo 2016		99%	88%	0,0058
<b>Especificidad (E)</b>	<b>Cajal y cols.</b>		<b>65,02%</b>	<b>41,03%</b>	<b>0,004</b>
	Uematsu 2011		100%	100%	>0,999
	DeMartini 2012		88,4%	82,6%	0,07
	Kim 2016		89,8%	64,7%	<0,001
<b>VPP</b>	<b>Cajal y cols.</b>		<b>47,53%</b>	<b>47,73%</b>	<b>0,982</b>
<b>VPN</b>	<b>Cajal y cols.</b>		<b>98,14%</b>	<b>94,12%</b>	<b>0,288</b>
<b>Valor predictivo global</b>	<b>Cajal y cols.</b>		<b>72,76%</b>	<b>60,66%</b>	<b>0,057</b>
	Uematsu 2011		84%	52%	0,002

## 1. Características demográficas, clínicas y radiológicas de las pacientes evaluadas

La muestra de este estudio, 387 mujeres, es la mayor de las publicaciones existentes en cuanto al posible impacto diagnóstico del RPF en la RM de estadificación, la única de ellas que analiza la cantidad de TFG y su posible relación con el RPF, y la única que especifica un seguimiento mayor de 24 meses (sólo Uematsu<sup>238</sup> publica que en su investigación se hizo un seguimiento de al menos 15 meses).

Aunque la muestra del trabajo de Shimauchi<sup>236</sup> también fue grande (n=217) y la edad media de las pacientes fue la misma que la del trabajo que nos ocupa (58 años), no hemos podido establecer comparaciones con otras características, tales como el estado hormonal de las pacientes, cantidad de TFG o tipo de RPF, porque éstas no se especificaron. Su estudio sólo incluyó lesiones BI-RADS® 6 y en función de si captaban o no en RM, publicó una sensibilidad de la RM mama para detectar cáncer del 96,8%, del 98,3% para detectar carcinoma infiltrante y del 90,2% para detectar CDIS.

La muestra de Uematsu<sup>238</sup> fue de 146 pacientes con cáncer de mama estudiadas con RM para estadificación prequirúrgica. Este autor también incluyó en su análisis lesiones BI-RADS® 6 y consideró criterios morfológicos y cinéticos de sospecha la presencia de nódulos de bordes irregulares o espiculados, el realce en anillo, el realce ductal agrupado o segmentario, los nódulos con lavado rápido y el realce no masa con lavado rápido. La edad media de sus pacientes fue de 53 años, cinco menos que la de este trabajo, hallazgo que podría justificar, al menos en parte, las diferencias en los porcentajes de RPF (RPF mínimo-leve 77,45% y moderado-marcado 22,6% vs un RPF mínimo-leve del 84,24% y moderado-marcado del 15,76% en nuestro trabajo), ya que el RPF se correlaciona con la edad.

Algo similar ocurre con el estudio de Kim<sup>241</sup>, cuya muestra de 253 pacientes asiáticas presentaba una edad media aún menor (51,25 años) y el porcentaje de RPF moderado-marcado fue del 28,5%. Sin embargo, este autor sí describió el porcentaje de mujeres menopáusicas de su muestra (65,7%), algo mayor que el nuestro (62,5%) a pesar de su menor edad media, lo que podría estar en relación con diferencias interraciales en cuanto a la edad de la menopausia.

No obstante, las características de la muestra de Telegrafo<sup>242</sup> son las que más difieren de las demás publicaciones, pues, a pesar de que eran 180 mujeres con cáncer de mama esporádico, la edad media de éstas fue de 54,7 años, el porcentaje de mujeres premenopáusicas ascendió a un 58,3% y el RPF moderado-marcado fue del 52%, el mayor de los publicados. Diferencias que quizás se deban a características distintas de la población de origen de la muestra (edad de menarquia, hábitos dietéticos, etc.).

## **2. Relación entre el RPF y la cantidad de tejido fibroglandular**

En este trabajo se encontró una asociación significativa entre el RPF y la cantidad de TFG ( $p < 0,01$ ), ya que fue significativamente mayor en mujeres con parénquima mamario denso heterogéneo o extremadamente denso. Estos hallazgos coinciden con los trabajos de You<sup>261</sup> y Hambly<sup>45</sup>, ambos realizados sobre mujeres con alto riesgo de cáncer de mama.

You<sup>261</sup> investigó los factores que influyen en el RPF y para ello evaluó de forma retrospectiva 146 pacientes, de las cuales, 91 eran mujeres con alto riesgo de cáncer de mama, y las comparó con mujeres con riesgo poblacional en función de la edad. Finalmente, en sus resultados evidenció una relación directa entre el RPF y la cantidad de tejido fibroglandular mamario y una relación inversa de éste con la edad de las pacientes y con la menopausia, de forma análoga a nuestros resultados.

Hambly<sup>45</sup>, por su parte, además de estudiar la posible influencia del RPF en la indicación de establecer un seguimiento a corto plazo, en el número de biopsias y en la detección de cáncer, comparó el tipo de RPF en función de la densidad mamaria y concluyó que aquellas mujeres con mamas densas heterogéneas o extremadamente densas presentaban un RPF significativamente mayor ( $p < 0,005$ ).

Sin embargo, los resultados expuestos difieren de los publicados en la última edición del BI-RADS®<sup>29</sup> y en otras publicaciones<sup>241,258-260</sup> que no hallan significación estadística en dicha asociación y, aunque reconocen que el RPF suele ser más frecuente en mujeres con mamas densas, aseveran que ambos parámetros no tienen por qué estar necesariamente relacionados. Quizá esta discordancia entre las publicaciones existentes se deba, al menos en parte, a que tanto la cuantificación de la cantidad de tejido fibroglandular como del RPF se valoró de forma cualitativa, siendo necesarios más estudios que aborden esta posible asociación y, a ser posible, con sistemas de cuantificación objetivos y reproducibles.

## **3. Relación entre el RPF y la menopausia**

En este estudio se objetivó una relación inversa entre el RPF y la edad de las pacientes, siendo significativamente más frecuente el RPF moderado-marcado en mujeres menores de 50 años ( $p < 0,01$ ), de forma similar a los trabajos de DeMartini<sup>46</sup> ( $p < 0,0001$ ), Kim<sup>241</sup> ( $p < 0,001$ ) y You<sup>261</sup> ( $p < 0,01$ ), que también analizaron la distribución del RPF en función de la edad de las pacientes. Probablemente, la influencia de la edad en el RPF esté relacionada con el hecho de que la mayoría de las mujeres menores de 50 años son premenopáusicas o perimenopáusicas.

Se evaluó más específicamente la posible relación entre el RPF y la situación hormonal de las pacientes, observándose que el RPF mínimo-leve se asociaba de forma significativa ( $p < 0,01$ ) al estado postmenopáusico. Esta relación ya fue estudiada con anterioridad por otros autores y con resultados similares<sup>260,262</sup>.

Hansen<sup>260</sup> investigó si la densidad mamográfica y el RPF podían estar relacionados, de modo que el RPF aumentado también pudiera suponer un mayor riesgo de cáncer de mama. Para ello analizó la mamografía digital y la RM de mama de 468 mujeres, las codificó empleando los descriptores BI-RADS® y además analizó la distribución de los hallazgos en función del estado menopáusico de las pacientes. En cuanto a la posible relación entre densidad mamográfica y RPF concluyó, a diferencia de nuestro estudio, que ambas no están relacionadas y que, en la mayoría de las pacientes, el RPF era menor que su densidad mamográfica. Sin embargo, en cuanto a la distribución del RPF en función de la situación hormonal de las pacientes, obtuvo un resultado análogo al nuestro, de modo que el RPF fue significativamente menor ( $p < 0,0001$ ) en las mujeres postmenopáusicas que en las premenopáusicas.

King<sup>262</sup> evaluó el efecto de la menopausia en el RPF y en la cantidad de tejido fibroglandular. Hizo una revisión retrospectiva de 1.130 mujeres a las que se les había hecho RM de cribado, concluyendo que el RPF y la cantidad de TFG disminuyen de forma significativa ( $p = 0,0001$  y  $p = 0,0009$  respectivamente) después de la menopausia, siendo más acusada la disminución del RPF que la de la cantidad de TFG.

Todos estos resultados evidencian que el RPF disminuye durante la menopausia, hecho que probablemente sea debido a la disminución de producción de estrógenos que conlleva.

#### **4. Relación entre el RPF y los subtipos moleculares de cáncer de mama**

Con relativa frecuencia, una vez diagnosticado un cáncer, en esa misma mama existen otros focos tumorales perilesionales o alejados del tumor principal, y de tamaño variable. Cuando estos focos tumorales adicionales son milimétricos, puede llegar a ser extraordinariamente difícil distinguirlos de focos de captación glandular fisiológicos, especialmente en aquellos casos con RPF moderado y marcado. Por este motivo y, siendo el único trabajo que ha analizado este aspecto hasta la fecha, se decidió evaluar la posible asociación entre el RPF y la afectación multifocal o multicéntrica del tumor, aunque finalmente ésta no se evidenció (presentaron lesiones iniciales multicéntricas el 11,04% de las mujeres con RPF mínimo-leve y el 16,39% de las mujeres con RPF moderado-marcado, mientras que las lesiones iniciales fueron multifocales en el 9,82%

de las mujeres con RPF mínimo-leve y en el 9,84% de las que presentaban RPF moderado-marcado,  $p=0,490$ ).

No se hallaron diferencias significativas en la distribución de los tipos histológicos de cáncer y los distintos grupos de RPF ( $p=0,365$ ), de forma análoga al trabajo de Telegrafo<sup>242</sup>. Este autor estudió con RM 194 cánceres de mama en 180 mujeres, a las cuales dividió en dos grupos según el tipo de RPF que tenían (mínimo-leve o moderado-marcado). Comparó la distribución de los tipos histológicos de los tumores en cada grupo y no halló diferencias significativas en dicha distribución ( $p=0,5$ ).

Tampoco se encontró asociación entre el tipo de RPF y los distintos subtipos moleculares tumorales ( $p=0,479$ ), ni con los marcadores pronósticos, de forma similar al estudio de Kim<sup>263</sup>, quien investigó la posible relación entre las características histopatológicas de los cánceres de mama infiltrantes y la densidad mamográfica y el RPF. Para ello analizó 178 mujeres con un carcinoma infiltrante unilateral y evidenció que las mujeres con densidad mamográfica alta (>50% glandular) tenían más probabilidad de tener un cáncer de mama con receptores estrogénicos ( $p=0,045$ ) y de progesterona ( $p=0,020$ ). Sin embargo, con respecto al RPF, no halló una correlación estadísticamente significativa con los distintos subtipos moleculares tumorales aunque, en su análisis, la relación entre el RPF moderado-marcado y la presencia de receptores de progesterona quedó en el límite de la significación estadística ( $p=0,054$ ).

En nuestro estudio, aunque las diferencias halladas no fueron estadísticamente significativas, en mujeres con cáncer de mama luminal y en mujeres postmenopáusicas con subtipos tumorales HER 2 y luminal B sí hubo un mayor número de casos con RPF aumentado (moderado-marcado), hallazgo que puede ser debido a la relación existente entre el RPF aumentado y el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) demostrada por Kim<sup>264</sup>, siendo los cánceres de mama más agresivos los que con mayor frecuencia expresan este receptor<sup>265,266</sup>.

## **5. Validez diagnóstica de la RM de estadificación en la detección de cáncer de mama adicional.**

La sensibilidad de la RM para detectar cáncer adicional en este estudio fue del 96,08% (IC 95%: 90,35-98,47) y la especificidad del 61,70% (IC 95%: 55,91-67,18), siendo ambos valores concordantes con los datos publicados con anterioridad<sup>160,236,267-270</sup>. Y es que, la RM es una técnica de imagen que supera a la mamografía fundamentalmente por su mayor sensibilidad (88,4%-99,2%), pero cuya especificidad es moderada, habiéndose publicado un amplio rango de valores de ésta (47%-91%)<sup>33</sup>.

El porcentaje de RM que se interpretaron como patológicas fue alto, un 53,23% (367 lesiones sospechosas en 206 RM), mayor que el 25,3% publicado por DeMartini<sup>46</sup> y el 30,8% del trabajo de Kim<sup>241</sup>, lo que revela el exhaustivo trabajo que se lleva a cabo en nuestro centro para descartar lesiones malignas adicionales en la RM de estadificación, aunque ello conlleve una disminución en la especificidad. La tendencia a aumentar la sensibilidad y el número de biopsias puede explicarse por el hecho de que, al tratarse de estudios preoperatorios, de su resultado pueden derivarse cambios importantes en el manejo terapéutico de las pacientes. Las diferencias con el trabajo de DeMartini pueden ser explicadas por las diferencias metodológicas, ya que las RM de estadificación representaban sólo el 38% de su muestra.

La razón de verosimilitud positiva (LR+) fue 2,51 (IC 95%: 2,15-2,92) lo cual indica que la probabilidad de que se asignara una categoría BI-RADS® 4 a los hallazgos de la RM de estadificación fue 2,51 veces mayor en las pacientes con lesión adicional maligna que en aquellas sin ella, es decir una capacidad regular (valores entre 2 y 5) para confirmar el diagnóstico de enfermedad. Esto puede ser debido a que la RM es una prueba muy sensible, pero poco específica. De manera que, ante un hallazgo sospechoso en RM, no podemos confirmar con seguridad que se trate de una lesión adicional maligna. He ahí la importancia de biopsiar dichas lesiones sospechosas, para confirmar histológicamente su naturaleza benigna o maligna.

La razón de verosimilitud negativa (LR-) fue 0,06 (IC 95%: 0,02-0,17), lo cual indica que un resultado negativo de la RM (que los hallazgos no fueran sospechosos) fue 0,06 veces más probable en las pacientes con lesión adicional maligna histológicamente confirmada, que en aquellas sin lesión maligna adicional. En nuestro caso, como el valor fue inferior a 1, se aplicó el recíproco, indicando que la probabilidad de que la RM de estadificación no presentara hallazgos de sospecha fue 15,73 (IC 95%:5,99-41,30) veces mayor en las pacientes sin lesión adicional maligna, que en aquellas que sí la tenían. La LR- de nuestro estudio fue excelente (>10), ya que, al ser una prueba muy sensible, hubo muy pocos falsos negativos.

La ecografía dirigida postRM fue positiva en 220 casos, lo que supuso una detección ecográfica del 60% de las lesiones. Este porcentaje es similar al publicado por Aracava<sup>271</sup> (67,6%) en su estudio prospectivo para verificar la capacidad de la ecografía dirigida en la detección de lesiones adicionales detectadas en RM y ocultas en la mamografía inicial y al 66,7% publicado por Sim<sup>248</sup> en su estudio sobre la correlación ecográfica de las lesiones sospechosas detectadas en la RM de cribado de mujeres con alto riesgo familiar de cáncer de mama.

Se confirmó malignidad en el 30,79% de las lesiones que se describieron como sospechosas en RM, siendo el porcentaje de biopsias positivas un 27,60%, dato similar

al publicado por Liberman<sup>144</sup> en su estudio retrospectivo sobre la prevalencia y el VPP del realce ductal en RM. Que el porcentaje de biopsias positivas fuera menor que el de lesiones con confirmación final de malignidad se debió a que algunas lesiones sospechosas no se llegaron a biopsiar, puesto que su confirmación histológica prequirúrgica no iba a implicar un cambio en el manejo clínico de la paciente.

Cabe destacar que, entre las lesiones sospechosas que finalmente no resultaron malignas, el 12,56% fueron lesiones B3b, es decir, lesiones proliferativas con atipias cuyo diagnóstico conlleva importantes implicaciones pronósticas para las pacientes, pues su presencia aumenta el riesgo relativo de cáncer de mama de 4 a 13 veces<sup>102,272-274</sup>. De hecho, el diagnosticarlas y, por consiguiente, extirparlas, podría incluso considerarse prevención primaria.

## **6. Validez diagnóstica de la RM en la detección de lesiones premalignas**

Si nos basamos en los resultados de este estudio, se puede determinar que la RM de estadificación tiene escasa capacidad para discriminar, entre las lesiones que captan contraste, aquellas que son premalignas. Así, la sensibilidad [S=58,6% (IC 95%:46,88-69,37)] es muy baja, comparada con la sensibilidad global de la prueba y esto puede ser debido a que, cuando las lesiones son muy pequeñas, los bordes de las mismas no se distinguen con nitidez, y a que las curvas cinéticas, sean del tipo que sean, no excluyen malignidad por sí mismas. La especificidad [E=68,4% (IC 95%: 61,86-74,28)] es similar a la obtenida en los valores globales y se acompaña, además, de un VPP= 38% (IC 95%: 29,37-47,38) de manera que, incluso para lesiones premalignas, hay un alto número de falsos positivos que pueden modificar la actitud clínica. El VPN =83,33% (IC 95%: 77,01-88,14) de la prueba es similar a los resultados de la RM global, por lo que, cuando no se identifica una lesión como sospechosa, podemos tener la certeza de que la paciente no presenta lesiones adicionales malignas ni de alto riesgo.

Existen pocos datos publicados sobre la histología de las lesiones que se describen como sospechosas en RM y finalmente no resultan malignas<sup>275-277</sup>. Se ha señalado la metaplasia apocrina como hallazgo frecuente en las biopsias guiadas por RM<sup>278</sup> y algún estudio reciente la asocia a un aumento de la densidad de la microvasculatura del parénquima mamario, la cual justificaría los hallazgos en RM (foco/nódulo)<sup>279</sup>.

Por otro lado, también se ha relacionado la densidad de la microvasculatura del tejido fibroglandular con el RPF<sup>52</sup>, por lo que quizá este parámetro tenga alguna influencia en la caracterización de las lesiones en RM como sospechosas.

Las prometedoras publicaciones existentes sobre la posible detección de malignidad asociada a las lesiones de alto riesgo histológico mediante RM<sup>276,280,281</sup> nos llevaron a realizar un análisis de la muestra de este estudio.

La sensibilidad (S) de la RM para detectar lesiones malignas en pacientes con lesiones B3B fue del 96,08% (IC 95%: 90,35-98,47), frente al 72,7% (IC 95%: 65-79) del estudio de Linda<sup>276</sup> y el 88% (IC 95%: 53-98) de Pediconi<sup>281</sup>.

El VPP fue del 70,5% (IC 95%: 62,45-77,45), valor que difiere de los publicados por Linda<sup>276</sup> (30,2%) y Pediconi<sup>281</sup> (78%), probablemente por tratarse de estudios con distinta prevalencia de lesiones de alto riesgo, ya que no son investigaciones dirigidas a descartar malignidad adicional en un contexto de estadificación, sino a detectar criterios de sospecha en RM asociados a las lesiones de alto riesgo histológico.

Sin embargo, el VPN obtenido fue del 87,88% (IC 95%: 72,67-95,18), similar al publicado por Linda<sup>276</sup> para la neoplasia lobulillar (88%; IC 95%: 72-96) e HDA (90%; IC 95%: 63-99). En la distinción entre lesiones B3b y lesiones malignas los falsos positivos (FP) ascendieron a un 58,6% (IC 95%: 46,88-69,37), lo que condicionó que la especificidad (E) cayera al 41,4% (IC 95%: 30,63-53,12).

En cuanto a los FP, representaron el 58,57% (IC 95%:46,88-69,37) y es que, los FP en la RM mamaria han sido una de las principales razones para limitar su aceptación como técnica diagnóstica de cribado<sup>282,283</sup>. Pueden producirse por un grupo bastante heterogéneo de lesiones histológicas, incluyendo lesiones no proliferativas, lesiones proliferativas sin atipias y lesiones proliferativas con atipias<sup>99,284,285</sup>, ya que todas ellas pueden captar contraste en RM. De hecho, Jabbar<sup>277</sup> describió un amplio espectro de lesiones benignas que presentaban un realce patológico en RM y halló que la mayoría de ellas tenían algún tipo de cambio proliferativo, reacción inflamatoria o cambios reactivos, siendo el aumento de la vascularización asociada y el hecho de ser una lesión focal, los motivos que llevaron a su detección en RM. Además, encontró que, aunque la hiperplasia atípica fue la lesión más significativa de las encontradas en las biopsias guiadas por RM, ésta no siempre correspondía a la lesión descrita en la imagen, ya que generalmente se trataba de un hallazgo incidental, o de una lesión demasiado pequeña.

En general, las publicaciones existentes al respecto aún son escasas, y algunas de ellas presentan importantes limitaciones (son muestras pequeñas y estudios retrospectivos), por lo que aún es pronto para establecer la utilidad de la RM en el manejo de las lesiones de alto riesgo.

## 7. Detección de lesiones malignas adicionales mediante RM

En total, se diagnosticó cáncer de mama adicional en la mama ipsilateral al tumor en un 10,9% de los casos, valor cercano al 16% publicado en el metaanálisis de Houssami, aunque el rango entre las distintas publicaciones es amplio (6-34%)<sup>143</sup>. En la mama contralateral se detectaron lesiones malignas adicionales en el 1,68% de los casos. Liberman publicó unos porcentajes de detección de cáncer adicional mayores, tanto en la mama contralateral al tumor (5%)<sup>286</sup> como en la ipsilateral (27%)<sup>287</sup>. Estas diferencias pueden ser explicadas, en parte, por el hecho de que, en nuestro estudio, a diferencia del previamente mencionado, no se consideraron lesiones malignas adicionales aquellas que, aunque fueran mamográficamente ocultas, se diagnosticaron mediante ecografía y biopsia en la evaluación previa a la RM de estadificación.

El porcentaje de FN en este estudio fue del 3,92% (IC 95%: 1,53-9,65), resultado similar al publicado por Shimauchi<sup>236</sup> (3,2% FN). En nuestra investigación, las causas de FN fueron: el tipo histológico (infraestimación histológica y la no detección de carcinoma intraductal) y el RPF moderado-marcado (que enmascaró en una paciente varias lesiones infiltrantes milimétricas y en otro caso un carcinoma intraductal de 2,5cm). Tanto el carcinoma intraductal como el RPF moderado-marcado son causas conocidas de FN en RM. El carcinoma intraductal porque puede presentar en el estudio dinámico una curva de captación similar a la del parénquima mamario normal<sup>288</sup> y el RPF aumentado porque puede hacer que pasen desapercibidas lesiones malignas<sup>237,240,242</sup>.

El VPN fue del 97,75% (IC 95%: 94,37-99,12), algo más alto que el 85,4% publicado por Bluemke<sup>160</sup> (IC 95%: 81,1%-89,0%), probablemente por diferencias en la prevalencia, ya que dicho estudio incluía lesiones categoría BI-RADS® 4 y 5, mientras que en este estudio todas las lesiones tenían confirmación histológica de malignidad (lesiones BI-RADS® 6), es decir, nuestra prevalencia era menor.

Un 38,30% (IC 95%: 32,82-44,09) de las lesiones descritas como sospechosas en RM fueron FP y, de ellos, un 14,5% fueron lesiones B3b, con las consiguientes implicaciones pronósticas que conllevan para las pacientes, pues su diagnóstico implica un aumento del riesgo relativo de cáncer de mama de 4 a 13 veces<sup>289</sup>.

El VPP de la RM en este trabajo fue bajo, del 47,57%. De hecho, fue bastante más bajo que los publicados por Houssami (66%)<sup>143</sup> y Bluemke (72,4%)<sup>160</sup>, debido al mayor número de FP.

## 8. Papel del RPF como factor modificador de los índices de validez diagnóstica de la RM de estadificación.

La sensibilidad (S) de la RM de estadificación no se modificó de forma significativa según el tipo de RPF, resultados similares a los de DeMartini<sup>46</sup> y Kim<sup>241</sup>. Por el contrario, Telegrafo<sup>242</sup> y Uematsu<sup>238</sup> publicaron una disminución significativa de la sensibilidad de la RM en aquellas mujeres con RPF moderado-marcado, del 11% y del 24% respectivamente.

Cabe reseñar que, en la publicación de Telegrafo<sup>242</sup>, el porcentaje de pacientes con RPF moderado-marcado era bastante mayor que el del trabajo que nos ocupa, lo que podría indicar diferencias clínicas entre las muestras. Otra posible causa de las diferencias encontradas entre los estudios, en cuanto a los porcentajes de los distintos tipos de RPF, puede ser la variabilidad intra e interobservador inherente al sistema cualitativo de cuantificación, máxime si son varios radiólogos distintos los que analizan las imágenes (Tabla 29).

**Tabla 29. Variabilidad en los porcentajes de RPF en los distintos estudios.**

Autor	RPF Mín-Leve	RPF Mod-Marcado	Nº Radiólogos	>50 años menopáusicas
Cajal y cols.	84,2%	15,8%	2 independientes	63,7%
Telegrafo 2016	47,0%	53%	2 en consenso	41,6%
Kim 2016	71,5%	10,7%	2 en consenso	65,7%
DeMartini 2012	72,8%	27,2%	4	60,32%
Uematsu 2011	77,4%	22,6%	1	No especifica
Hambly 2011	58,8%	41,2%	8	No especifica

*RPF: Realce parenquimatoso de fondo; Min-leve: mínimo-leve; Mod-marcado: moderado-marcado; Nº: número.*

El valor predictivo global o precisión diagnóstica de la RM de estadificación fue del 72,8% en pacientes con RPF mínimo-leve y del 60,7% en pacientes con RPF moderado-marcado, lo que supuso una disminución de la precisión diagnóstica en este último grupo próxima a la significación estadística ( $p=0,057$ ). De hecho, Uematsu<sup>238</sup>, en su análisis sí encontró diferencias significativas entre ambos grupos, con una disminución del valor global en pacientes con RPF moderado-marcado, del 32% ( $p=0,002$ ).

## 9. Concordancia diagnóstica en la clasificación de RPF

En este estudio la concordancia diagnóstica entre los dos radiólogos que interpretaron las imágenes de RM y establecieron los tipos de RPF en cada paciente fue moderada ( $K=0,53$ ), al igual que la publicada por Pujara en su estudio comparativo sobre la cuantificación objetiva del RPF empleando un sistema de segmentación validado por fantasmas y la clasificación cualitativa y subjetiva que realiza un radiólogo al describir el RPF en su informe<sup>290</sup>. A día de hoy, el único método aceptado para cuantificar el RPF es el cualitativo<sup>47</sup>. Un método sujeto a la variabilidad intra e interobservador y con el cual, la concordancia diagnóstica oscila en un amplio rango que abarca desde 'pobre' a 'muy buena'<sup>142,291,292</sup>.

No obstante, el creciente interés sobre el potencial del RPF como biomarcador de imagen en la estratificación del riesgo del cáncer de mama<sup>42,43,293,294</sup>, ha favorecido el desarrollo de métodos de cuantificación no cualitativos mediante técnicas de RM asistidas por ordenador<sup>291,295-298</sup> y mediante técnicas de medicina nuclear<sup>299</sup>.

Klifa<sup>296</sup> investigó una medida cuantitativa tridimensional de la densidad mamaria en la RM sin contraste, empleando una técnica de segmentación semiautomática que cuantificaba el volumen total de la mama y separaba los volúmenes de tejido fibroglandular y de tejido adiposo.

Giannini<sup>298</sup> presentó un método para obtener una segmentación automática de la mama y de la región axilar y detectar lesiones, también de forma automática, en la RM con contraste. Dicho método se basaba en la detección del borde superior del músculo pectoral, pues, según su autor, en comparación con otros procedimientos, era más fiable para situaciones de mala relación señal/ruido y de falta de homogeneidad del campo.

Yang<sup>297</sup> aplicó un nuevo sistema de análisis cuantitativo para mejorar el rendimiento diagnóstico de la RM en la detección de cáncer, integrando los hallazgos del RPF. Aplicó a las regiones mamarias segmentadas un esquema de detección asistido por ordenador que mostraba la lesión sospechosa en las imágenes secuenciadas y luego analizaba 18 características cinéticas, 6 de la lesión a estudio y otras 12 obtenidas de las regiones con RPF (excluyendo de éstas la lesión sospechosa).

Tagliafico<sup>295</sup> realizó una cuantificación del RPF con una interfaz de software semiautomática y automática.

Ha<sup>291</sup> elaboró un método de cuantificación tridimensional del RPF consistente en delinear los contornos del tejido fibroglandular en las imágenes pre y postcontraste, utilizando para ello un algoritmo de segmentación propio.

Y, finalmente, Leithner<sup>299</sup> evaluó cuantitativamente la captación del parénquima mamario en PET-TC y examinó su correlación con el RPF, la cantidad de TFG y la edad, concluyendo que existe una relación directa entre dichas entidades y que la captación del parénquima mamario en PET-TC es un biomarcador de imagen valioso y reproducible.

## **10. Sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y valor global de la RM de estadificación según el tipo de RPF**

El porcentaje de RM interpretadas como patológicas fue significativamente mayor en aquellas mujeres con RPF aumentado, debido a que la captación de pequeños focos tumorales puede ser indistinguible de lesiones proliferativas o inflamatorias. De modo que, en este grupo de pacientes, se produjo un mayor número de biopsias para descartar malignidad, de forma análoga a los trabajos de Kim<sup>241</sup> y DeMartini<sup>46</sup>. Y, aunque las diferencias objetivadas en la prevalencia de las lesiones malignas según el tipo de RPF no fueron estadísticamente significativas, podrían ser clínicamente relevantes, ya que las mujeres con un RPF aumentado tuvieron 1,4 veces más probabilidad de tener una lesión maligna que las mujeres con RPF mínimo-leve.

DeMartini<sup>46</sup>, Kim<sup>241</sup> y Hambly<sup>45</sup> también publicaron mayores porcentajes de detección de cáncer adicional en el grupo de RPF moderado-marcado, aunque las diferencias observadas en sus trabajos tampoco alcanzaron la significación estadística. En base a dichos hallazgos, cabría plantear que, en casos de RPF moderado-marcado, los focos sospechosos deberían ser estudiados de forma cuidadosa, por su mayor probabilidad de corresponder a lesiones malignas.

En cuanto al porcentaje de biopsias positivas, en las pacientes con RPF mínimo-leve resultaron malignas un 30% y en aquellas con un RPF moderado-marcado, el porcentaje fue del 21,3%. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas, como tampoco lo fueron las de los trabajos de DeMartini<sup>46</sup> y Kim<sup>241</sup>.

## **11. Potenciales aplicaciones clínicas del RPF como biomarcador**

En los últimos años estamos asistiendo a un interés creciente sobre el realce parenquimatoso de fondo (RPF) y sus potenciales aplicaciones clínicas como biomarcador. Algunos trabajos recientes han sugerido que el RPF puede ser un factor de riesgo mayor para el desarrollo de cáncer de mama<sup>44,294,300</sup> posiblemente tan importante como la densidad mamográfica e independientemente de ésta, por lo que

podría ser un biomarcador de transformación a malignidad. Otros estudios han sugerido que el RPF se asocia a una mayor probabilidad de desarrollar cáncer en mujeres con alto riesgo de cáncer de mama<sup>42,43,293,301,302</sup>. En nuestro estudio, de hecho, fue más probable confirmar histológicamente lesiones malignas en pacientes con RPF moderado-marcado que en aquellas con RPF mínimo-leve [OR=1,71 (IC95% 0,96-3,05)], estando esta asociación en el límite de la significación estadística (p=0,067). Sin embargo, y de forma contradictoria, otras publicaciones mantienen que el RPF es una característica en imagen que no se asocia a una mayor incidencia de cáncer de mama en mujeres asintomáticas<sup>45,46,261,303,304</sup>.

Varios trabajos avalan el papel del RPF como biomarcador para predecir la respuesta a tratamientos neoadyuvantes, ya que han evidenciado que cambios en el RPF pueden predecir la respuesta tumoral a la neoadyuvancia<sup>305-309</sup>.

Otra potencial aplicación del RPF es como biomarcador para controlar los efectos locales del tratamiento antihormonal, ya que se ha demostrado que el RPF es sensible a éstos<sup>310,311</sup>. De hecho, en base a esos estudios, sabemos que en pacientes en tratamiento con tamoxifeno la presencia de focos hipercaptantes es poco frecuente y que, en caso de existir, deben ser estudiados con especial atención. Y que, en aquellas mujeres en las que el tratamiento con tamoxifeno se sustituyó por inhibidores de la aromatasa (IA), el aumento del RPF o la aparición/reaparición de focos pueden considerarse un hallazgo normal benigno, por lo que el manejo en estos casos puede ser más conservador. Además, el comportamiento del RPF puede ser útil para identificar aquellas pacientes metabolizadoras pobres de tamoxifeno.

Por añadidura, al ser el RPF mucho más sensible a los efectos de la menopausia y del tamoxifeno que el tejido fibroglandular<sup>262,311</sup>, la detección de cambios en el RPF podría ser útil para predecir la respuesta a tratamientos quimiopreventivos dirigidos a bloquear la proliferación celular en la mama. No obstante, para poder desarrollar estos enfoques quimiopreventivos en el cáncer de mama, aún son necesarios más estudios sobre las bases biológicas del BPE.

Por último, otros aspectos del RPF que también están siendo objeto de investigación son su posible relación con la actividad metabólica<sup>312</sup> y con el ejercicio aeróbico<sup>313</sup>, aspectos a valorar en un posible diseño de estrategias de prevención primaria.

En resumen, las potenciales aplicaciones clínicas del RPF como biomarcador de imagen en la actualidad son:

- Biomarcador de riesgo de cáncer de mama (aumento del riesgo individual)
- Biomarcador de respuesta a tratamiento neoadyuvante.

- Biomarcador de respuesta a tratamientos antihormonales y quimiopreventivos, así como identificador de metabolizadoras pobres de Tamoxifeno.
- Biomarcador en la prevención primaria de cáncer de mama.

Estas interesantes aplicaciones clínicas hacen que el RPF sea, a día de hoy, un tema de debate y actualidad, cuyo estudio y conocimiento probablemente ocupe un papel relevante en las investigaciones sobre RM de mama de los próximos años. Para ello serán necesarios más estudios, a ser posible multicéntricos y con sistemas de cuantificación objetivos, que aporten un mayor conocimiento sobre las características del tejido fibroglandular en RM.

## **12. Limitaciones del estudio**

Las limitaciones de este trabajo son varias:

- Se trata de una investigación realizada en una única institución y el diseño es retrospectivo.
- El sistema de cuantificación del RPF disponible y aplicado es cualitativo, lo que condiciona una interpretación subjetiva de los hallazgos, con la consiguiente variabilidad intra e interobservador, aunque se evaluó la concordancia entre dos observadores independientes, alcanzando un acuerdo moderado en la interpretación de los resultados.
- La gran mayoría de las RM mamarias incluidas en el estudio y realizadas en mujeres premenopáusicas se realizaron durante la fase folicular de su ciclo menstrual, pero en mujeres perimenopáusicas (17,24%) no siempre fue posible averiguar en qué momento del ciclo se encontraban.

Estas limitaciones podrían minimizarse si en los próximos años el sistema BI-RADS® establece un método de cuantificación del RPF objetivo y se realizan estudios multicéntricos, con muestras suficientemente grandes, en las que todos los tipos de RPF queden adecuadamente representados.

No obstante, a pesar de ser un estudio monoinstitucional, la muestra es lo suficientemente grande para que los resultados sean extrapolables a la población de nuestro medio y, además, es un trabajo en el que se pone de manifiesto la complejidad metodológica que supone descartar con certeza afectación tumoral milimétrica multifocal, multicéntrica o bilateral.



## VI. CONCLUSIONES

1. El tipo de RPF puede condicionar la precisión diagnóstica de la RM de estadificación, observándose una disminución de la misma en el límite de la significación estadística en las RM con RPF moderado-marcado. La RM es una herramienta diagnóstica útil en la valoración prequirúrgica de las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama, independientemente de cuál sea su RPF, aunque éste debe tenerse en cuenta pues puede influir en la interpretación de las imágenes y el manejo de las pacientes.
2. Se halló una relación inversa entre el tipo de RPF y la edad, siendo el RPF moderado-marcado más frecuente en mujeres <50 años.
3. Parece existir una relación directa entre el RPF y la cantidad de tejido fibroglandular, siendo significativamente mayor en mujeres con parénquima mamario denso heterogéneo o extremadamente denso.
4. No se halló ningún tipo de asociación entre el RPF y la afectación multifocal o multicéntrica del tumor. Tampoco se objetivaron diferencias significativas en la distribución de los tipos histológicos de cáncer, subtipos moleculares, ni marcadores pronósticos tumorales según el tipo de RPF.
5. La sensibilidad (S) de la RM de estadificación no se modificó según el tipo de RPF. Mientras que la especificidad (E) de la RM de estadificación disminuyó de forma significativa en las pacientes con RPF moderado-marcado, en comparación con las pacientes con RPF mínimo-leve.
6. El RPF moderado-marcado condicionó que un mayor número de RM fueran interpretadas como patológicas y que se realizara un mayor número de biopsias. Además, el RPF moderado-marcado fue una causa de FN, junto con la infraestimación histológica de la biopsia percutánea y la no detección de carcinoma intraductal en RM.
7. Las lesiones B3b fueron una causa importante de FP, lo cual implica que la capacidad de la RM para discriminar entre lesiones benignas y lesiones premalignas B3b resulta escasa, fundamentalmente por el alto porcentaje de falsos positivos.
8. No se objetivaron diferencias significativas en la prevalencia de lesiones malignas según el tipo de RPF. Aunque los focos sospechosos en casos de RPF moderado-marcado deberían ser estudiados de forma cuidadosa, por su mayor probabilidad de corresponder a lesiones malignas.

9. Para poder explorar las posibles implicaciones clínicas del RPF como biomarcador serán necesarios más estudios, a ser posible multicéntricos y con sistemas de cuantificación objetivos, que aporten un mayor conocimiento sobre las características del tejido fibroglandular en RM y cómo se produce el RPF.



## VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015 Mar 01;136(5):E359-86.
2. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013 Apr;49(6):1374-1403.
3. Santaballa Bertran A. Cáncer de mama. Epidemiología y factores de riesgo. Disponible en: <https://www.seom.org/es/info-sobre-el-cancer/cancer-de-mama?start=2#content>. Consultado el 1/4/, 2018.
4. Jara C, Ciruelos E, Guerra JA, Manso L, Moreno F, Noguero R, et al. Guía clínica de diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama . Madrid: ONCOSUR: Grupo de trabajo oncológico de centros hospitalarios del sur de Madrid; 2009.
5. Pollan M, Pastor-Barriuso R, Ardanaz E, Arguelles M, Martos C, Galceran J, et al. Recent changes in breast cancer incidence in Spain, 1980-2004. *J Natl Cancer Inst* 2009 Nov 18;101(22):1584-1591.
6. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EUROCARE--5-a population-based study. *Lancet Oncol* 2014 Jan;15(1):23-34.
7. Dumitrescu RG, Cotarla I. Understanding breast cancer risk -- where do we stand in 2005? *J Cell Mol Med* 2005;9(1):208-221.
8. Modolell A, Sabadell MD, Izquierdo M, Prats M, et al. Manual de Práctica Clínica en Senología . 3ª edición. Revisada y Ampliada ed.: Fundación Española de Senología y Patología Mamaria; 2015.
9. Whittemore AS, Gong G, John EM, McGuire V, Li FP, Ostrow KL, et al. Prevalence of BRCA1 mutation carriers among U.S. non-Hispanic Whites. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004 Dec;13(12):2078-2083.

10. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, et al. Average risks 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. *Am J Hum Genet* 2003 May;72(5):1117-1130.
11. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet* 2001 Oct 27;358(9291):1389-1399.
12. Soerjomataram I, Louwman WJ, de Vries E, Lemmens, V E P P, Klokman WJ, Coebergh JWW. Primary malignancy after primary female breast cancer in the South of the Netherlands, 1972-2001. *Breast Cancer Res Treat* 2005 Sep;93(1):91-95.
13. Rubino C, Arriagada R, Delalogue S, Le MG. Relation of risk of contralateral breast cancer to the interval since the first primary tumour. *Br J Cancer* 2010 Jan 5;102(1):213-219.
14. McPherson K, Steel CM, Dixon JM. ABC of breast diseases. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ* 2000 Sep 9;321(7261):624-628.
15. McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006 Jun;15(6):1159-1169.
16. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996 Jun 22;347(9017):1713-1727.
17. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1997 Oct 11;350(9084):1047-1059.
18. Reeves GK, Pirie K, Green J, Bull D, Beral V. Reproductive factors and specific histological types of breast cancer: prospective study and meta-analysis. *Br J Cancer* 2009 Feb 10;100(3):538-544.

19. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet* 2002 Jul 20;360(9328):187-195.
20. Key TJ, Allen NE, Spencer EA, Travis RC. Nutrition and breast cancer. *Breast* 2003 Dec;12(6):412-416.
21. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, Rohan T, Calle EE, Heath CW, et al. Alcohol, tobacco and breast cancer--collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br J Cancer* 2002 Nov 18;87(11):1234-1245.
22. McTiernan A, Kooperberg C, White E, Wilcox S, Coates R, Adams-Campbell LL, et al. Recreational physical activity and the risk of breast cancer in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Cohort Study. *JAMA* 2003 Sep 10;290(10):1331-1336.
23. Masala G, Assedi M, Bendinelli B, Ermini I, Sieri S, Grioni S, et al. Fruit and vegetables consumption and breast cancer risk: the EPIC Italy study. *Breast Cancer Res Treat* 2012 Apr;132(3):1127-1136.
24. Travis LB, Hill D, Dores GM, Gospodarowicz M, van Leeuwen FE, Holowaty E, et al. Cumulative absolute breast cancer risk for young women treated for Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2005 Oct 5;97(19):1428-1437.
25. Moskowitz CS, Chou JF, Wolden SL, Bernstein JL, Malhotra J, Novetsky Friedman D, et al. Breast cancer after chest radiation therapy for childhood cancer. *J Clin Oncol* 2014 Jul 20;32(21):2217-2223.
26. Travis LB, Hill DA, Dores GM, Gospodarowicz M, van Leeuwen FE, Holowaty E, et al. Breast cancer following radiotherapy and chemotherapy among young women with Hodgkin disease. *JAMA* 2003 Jul 23;290(4):465-475.
27. Darbre PD. Underarm cosmetics and breast cancer. *Eur J Cancer Prev* 2004 Apr;13(2):153.
28. Darbre PD, Aljarrah A, Miller WR, Coldham NG, Sauer MJ, Pope GS. Concentrations of parabens in human breast tumours. *J Appl Toxicol* 2004;24(1):5-13.

29. D'Orsi CJ, Sickles EA, Mendelson EB, Morris EA, et al. ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. . Reston, VA,: American College of Radiology; 2013.
30. Berg WA, Gutierrez L, NessAiver MS, Carter WB, Bhargavan M, Lewis RS, et al. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. *Radiology* 2004 Dec;233(3):830-849.
31. Mandelson MT, Oestreicher N, Porter PL, White D, Finder CA, Taplin SH, et al. Breast density as a predictor of mammographic detection: comparison of interval- and screen-detected cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000 Jul 05;92(13):1081-1087.
32. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. *Radiology* 2002 Oct;225(1):165-175.
33. Raber B, Bea VJ, Bedrosian I. How Does MR Imaging Help Care for My Breast Cancer Patient? Perspective of a Surgical Oncologist. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2018 May;26(2):281-288.
34. Torres M. Novedades de la 5ª. edición del sistema breast imaging reporting and data system (BI-RADS®) del Colegio Americano de Radiología . *Revista de senología y patología mamaria* 2016;29(1):32-39.
35. Baltzer PAT, Kaiser WA, Dietzel M. Lesion type and reader experience affect the diagnostic accuracy of breast MRI: a multiple reader ROC study. *Eur J Radiol* 2015 Jan;84(1):86-91.
36. Marino MA, Clauser P, Woitek R, Wengert GJ, Kapetas P, Bernathova M, et al. A simple scoring system for breast MRI interpretation: does it compensate for reader experience? *Eur Radiol* 2016 Aug;26(8):2529-2537.
37. Wengert GJ, Helbich TH, Woitek R, Kapetas P, Clauser P, Baltzer PA, et al. Inter- and intra-observer agreement of BI-RADS-based subjective visual estimation of amount of fibroglandular breast tissue with magnetic resonance imaging: comparison to automated quantitative assessment. *Eur Radiol* 2016 Nov;26(11):3917-3922.

38. Lee AY, Ichikawa L, Lee JM, Lee CI, DeMartini WB, Joe BN, et al. Concordance of BI-RADS Assessments and Management Recommendations for Breast MRI in Community Practice. *AJR Am J Roentgenol* 2016 Jan;206(1):211-216.
39. Edwards SD, Lipson JA, Ikeda DM, Lee JM. Updates and revisions to the BI-RADS magnetic resonance imaging lexicon. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2013 Aug;21(3):483-493.
40. Kuhl CK, Bieling HB, Gieseke J, Kreft BP, Sommer T, Lutterbey G, et al. Healthy premenopausal breast parenchyma in dynamic contrast-enhanced MR imaging of the breast: normal contrast medium enhancement and cyclical-phase dependency. *Radiology* 1997 Apr;203(1):137-144.
41. Giess CS, Yeh ED, Raza S, Birdwell RL. Background parenchymal enhancement at breast MR imaging: normal patterns, diagnostic challenges, and potential for false-positive and false-negative interpretation. *Radiographics* 2014 Jan-Feb;34(1):234-247.
42. King V, Brooks JD, Bernstein JL, Reiner AS, Pike MC, Morris EA. Background parenchymal enhancement at breast MR imaging and breast cancer risk. *Radiology* 2011 Jul;260(1):50-60.
43. Dontchos BN, Rahbar H, Partridge SC, Korde LA, Lam DL, Scheel JR, et al. Are Qualitative Assessments of Background Parenchymal Enhancement, Amount of Fibroglandular Tissue on MR Images, and Mammographic Density Associated with Breast Cancer Risk? *Radiology* 2015 Aug;276(2):371-380.
44. Arasu VA, Miglioretti DL, Sprague BL, Alsheik NH, Buist DSM, Henderson LM, et al. Population-Based Assessment of the Association Between Magnetic Resonance Imaging Background Parenchymal Enhancement and Future Primary Breast Cancer Risk. *J Clin Oncol* 2019 Jan 09;:JCO1800378.
45. Hambly NM, Liberman L, Dershaw DD, Brennan S, Morris EA. Background parenchymal enhancement on baseline screening breast MRI: impact on biopsy rate and short-interval follow-up. *AJR Am J Roentgenol* 2011 Jan;196(1):218-224.
46. DeMartini WB, Liu F, Peacock S, Eby PR, Gutierrez RL, Lehman CD. Background parenchymal enhancement on breast MRI: impact on diagnostic performance. *AJR Am J Roentgenol* 2012 Apr;198(4):373.

47. Morris E, Comstock C, Lee C, et al. Magnetic Resonance Imaging. ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System: Reston, VA, American College of Radiology; 2013.
48. Reichenbach JR, Przetak C, Klinger G, Kaiser WA. Assessment of breast tissue changes on hormonal replacement therapy using MRI: a pilot study. *J Comput Assist Tomogr* 1999;23(3):407-413.
49. Delille J, Slanetz PJ, Yeh ED, Kopans DB, Halpern EF, Garrido L. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: breast tissue perfusion determined with MR imaging--initial observations. *Radiology* 2005 Apr;235(1):36-41.
50. Talele AC, Slanetz PJ, Edmister WB, Yeh ED, Kopans DB. The lactating breast: MRI findings and literature review. *Breast J* 2003 May-Jun;9(3):237-240.
51. Soderqvist G, Isaksson E, von Schoultz B, Carlstrom K, Tani E, Skoog L. Proliferation of breast epithelial cells in healthy women during the menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol* 1997 Jan;176(1 Pt 1):123-128.
52. Sung JS, Corben AD, Brooks JD, Edelweiss M, Keating DM, Lin C, et al. Histopathologic characteristics of background parenchymal enhancement (BPE) on breast MRI. *Breast Cancer Res Treat* 2018 Nov;172(2):487-496.
53. Kuhl C. The current status of breast MR imaging. Part I. Choice of technique, image interpretation, diagnostic accuracy, and transfer to clinical practice. *Radiology* 2007 Aug;244(2):356-378.
54. Baum F, Fischer U, Vosshenrich R, Grabbe E. Classification of hypervascularized lesions in CE MR imaging of the breast. *Eur Radiol* 2002 May;12(5):1087-1092.
55. Erguvan-Dogan B, Whitman GJ, Kushwaha AC, Phelps MJ, Dempsey PJ. BI-RADS-MRI: a primer. *AJR Am J Roentgenol* 2006 Aug;187(2):152.
56. Martaindale SR. Breast MR Imaging: Atlas of Anatomy, Physiology, Pathophysiology, and Breast Imaging Reporting and Data Systems Lexicon. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2018 May;26(2):179-190.

57. Liberman L, Mason G, Morris EA, Dershaw DD. Does size matter? Positive predictive value of MRI-detected breast lesions as a function of lesion size. *AJR Am J Roentgenol* 2006 Feb;186(2):426-430.
58. Ha R, Sung J, Lee C, Comstock C, Wynn R, Morris E. Characteristics and outcome of enhancing foci followed on breast MRI with management implications. *Clin Radiol* 2014 Jul;69(7):715-720.
59. Clauser P, Cassano E, De Nicolò A, Rotili A, Bonanni B, Bazzocchi M, et al. Foci on breast magnetic resonance imaging in high-risk women: cancer or not? *Radiol Med* 2016 Aug;121(8):611-617.
60. Liberman L, Morris EA, Lee MJ, Kaplan JB, LaTrenta LR, Menell JH, et al. Breast lesions detected on MR imaging: features and positive predictive value. *AJR Am J Roentgenol* 2002 Jul;179(1):171-178.
61. Gity M, Ghazi Moghadam K, Jalali AH, Shakiba M. Association of Different MRI BIRADS Descriptors With Malignancy in Non Mass-Like Breast Lesions. *Iran Red Crescent Med J* 2014 Dec;16(12):e26040.
62. Tozaki M, Igarashi T, Fukuda K. Breast MRI using the VIBE sequence: clustered ring enhancement in the differential diagnosis of lesions showing non-masslike enhancement. *AJR Am J Roentgenol* 2006 Aug;187(2):313-321.
63. Kuhl CK, Mielcareck P, Klaschik S, Leutner C, Wardelmann E, Gieseke J, et al. Dynamic breast MR imaging: are signal intensity time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions? *Radiology* 1999 Apr;211(1):101-110.
64. Baltzer PAT, Dietzel M, Kaiser WA. A simple and robust classification tree for differentiation between benign and malignant lesions in MR-mammography. *Eur Radiol* 2013 Aug;23(8):2051-2060.
65. Camps Herrero J. [Breast magnetic resonance imaging: state of the art and clinical applications]. *Radiologia* 2011 Jan-Feb;53(1):27-38.
66. Torres, M. Lopez, JA. Vega, A. Técnicas de exploración de la mama. Anatomía radiológica, semiología general e indicaciones. . In: Del Cura, JL. Pedraza, S. Gayete, A, editor. *Radiología Esencial*. Tomo II Madrid: Editorial médica Panamericana; 2010. p. 939-940.

67. Kline TS. Masquerades of malignancy: a review of 4,241 aspirates from the breast. *Acta Cytol* 1981 May-Jun;25(3):263-266.
68. al-Kaisi N. The spectrum of the "gray zone" in breast cytology. A review of 186 cases of atypical and suspicious cytology. *Acta Cytol* 1994 Nov-Dec;38(6):898-908.
69. Parker SH, Jobe WE, Dennis MA, Stavros AT, Johnson KK, Yakes WF, et al. US-guided automated large-core breast biopsy. *Radiology* 1993 May;187(2):507-511.
70. Liberman L, Feng TL, Dershaw DD, Morris EA, Abramson AF. US-guided core breast biopsy: use and cost-effectiveness. *Radiology* 1998 Sep;208(3):717-723.
71. Schoonjans JM, Brem RF. Fourteen-gauge ultrasonographically guided large-core needle biopsy of breast masses. *J Ultrasound Med* 2001 Sep;20(9):967-972.
72. Philpotts LE, Hooley RJ, Lee CH. Comparison of automated versus vacuum-assisted biopsy methods for sonographically guided core biopsy of the breast. *AJR Am J Roentgenol* 2003 Feb;180(2):347-351.
73. Bolívar AV, Alonso-Bartolomé P, García EO, Ayensa FG. Ultrasound-guided core needle biopsy of non-palpable breast lesions: a prospective analysis in 204 cases. *Acta Radiol* 2005 Nov;46(7):690-695.
74. Crystal P, Koretz M, Shcharynsky S, Makarov V, Strano S. Accuracy of sonographically guided 14-gauge core-needle biopsy: results of 715 consecutive breast biopsies with at least two-year follow-up of benign lesions. *J Clin Ultrasound* 2005 Feb;33(2):47-52.
75. Sauer G, Deissler H, Strunz K, Helms G, Rimmel E, Koretz K, et al. Ultrasound-guided large-core needle biopsies of breast lesions: analysis of 962 cases to determine the number of samples for reliable tumour classification. *Br J Cancer* 2005 Jan 31;92(2):231-235.
76. Schueller G, Jaromi S, Ponhold L, Fuchsjaeger M, Memarsadeghi M, Rudas M, et al. US-guided 14-gauge core-needle breast biopsy: results of a validation study in 1352 cases. *Radiology* 2008 Aug;248(2):406-413.

77. Youk JH, Kim E, Kim MJ, Oh KK. Sonographically guided 14-gauge core needle biopsy of breast masses: a review of 2,420 cases with long-term follow-up. *AJR Am J Roentgenol* 2008 Jan;190(1):202-207.
78. Liberman L, Cohen MA, Dershaw DD, Abramson AF, Hann LE, Rosen PP. Atypical ductal hyperplasia diagnosed at stereotaxic core biopsy of breast lesions: an indication for surgical biopsy. *AJR Am J Roentgenol* 1995 May;164(5):1111-1113.
79. Fajardo LL, Pisano ED, Caudry DJ, Gatsonis CA, Berg WA, Connolly J, et al. Stereotactic and sonographic large-core biopsy of nonpalpable breast lesions: results of the Radiologic Diagnostic Oncology Group V study. *Acad Radiol* 2004 Mar;11(3):293-308.
80. Margolin FR, Leung JW, Jacobs RP, Denny SR. Percutaneous imaging-guided core breast biopsy: 5 years' experience in a community hospital. *AJR Am J Roentgenol* 2001 Sep;177(3):559-564.
81. Berg WA, Krebs TL, Campassi C, Magder LS, Sun CC. Evaluation of 14- and 11-gauge directional, vacuum-assisted biopsy probes and 14-gauge biopsy guns in a breast parenchymal model. *Radiology* 1997 Oct;205(1):203-208.
82. Burbank F. Stereotactic breast biopsy of atypical ductal hyperplasia and ductal carcinoma in situ lesions: improved accuracy with directional, vacuum-assisted biopsy. *Radiology* 1997 Mar;202(3):843-847.
83. Lee CH, Egglin TK, Philpotts L, Mainiero MB, Tocino I. Cost-effectiveness of stereotactic core needle biopsy: analysis by means of mammographic findings. *Radiology* 1997 Mar;202(3):849-854.
84. Liberman L. Centennial dissertation. Percutaneous imaging-guided core breast biopsy: state of the art at the millennium. *AJR Am J Roentgenol* 2000 May;174(5):1191-1199.
85. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol* 2013 Sep;24(9):2206-2223.

86. de Mascarel I, MacGrogan G, Mathoulin-Pélissier S, Soubeyran I, Picot V, Coindre J. Breast ductal carcinoma in situ with microinvasion: a definition supported by a long-term study of 1248 serially sectioned ductal carcinomas. *Cancer* 2002 Apr 15;;94(8):2134-2142.
87. Eroles P, Bosch A, Pérez-Fidalgo JA, Lluch A. Molecular biology in breast cancer: intrinsic subtypes and signaling pathways. *Cancer Treat Rev* 2012 Oct;38(6):698-707.
88. Consensus Conference on the classification of ductal carcinoma in situ. The Consensus Conference Committee. *Cancer* 1997 Nov 01;;80(9):1798-1802.
89. Image-detected breast cancer: state of the art diagnosis and treatment. International Breast Cancer Consensus Conference. *J Am Coll Surg* 2001 Sep;193(3):297-302.
90. Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007 Nov 20;;25(33):5287-5312.
91. Wolff AC, Hammond MEH, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131(1):18-43.
92. Fitzgibbons PL, Dillon DA, Alsabeh R, Berman MA, Hayes DF, Hicks DG, et al. Template for reporting results of biomarker testing of specimens from patients with carcinoma of the breast. *Arch Pathol Lab Med* 2014 May;138(5):595-601.
93. 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 Nov;19(5):403-410.
94. Van Zee KJ, Subhedar P, Olcese C, Patil S, Morrow M. Relationship Between Margin Width and Recurrence of Ductal Carcinoma In Situ: Analysis of 2996 Women Treated With Breast-conserving Surgery for 30 Years. *Ann Surg* 2015 Oct;262(4):623-631.
95. Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, Houssami N, Chavez-MacGregor M, Harris JR, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving

Surgery with Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma In Situ. *Ann Surg Oncol* 2016 Nov;23(12):3801-3810.

96. Dunne C, Burke JP, Morrow M, Kell MR. Effect of margin status on local recurrence after breast conservation and radiation therapy for ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol* 2009 Apr 1;27(10):1615-1620.

97. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002 Oct 17;347(16):1227-1232.

98. Page DL, Dupont WD, Rogers LW, Rados MS. Atypical hyperplastic lesions of the female breast. A long-term follow-up study. *Cancer* 1985 Jun 01;55(11):2698-2708.

99. Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 1985 Jan 17;312(3):146-151.

100. London SJ, Connolly JL, Schnitt SJ, Colditz GA. A prospective study of benign breast disease and the risk of breast cancer. *JAMA* 1992 Feb 19;267(7):941-944.

101. McDivitt RW, Stevens JA, Lee NC, Wingo PA, Rubin GL, Gersell D. Histologic types of benign breast disease and the risk for breast cancer. The Cancer and Steroid Hormone Study Group. *Cancer* 1992 Mar 15;69(6):1408-1414.

102. Dupont WD, Parl FF, Hartmann WH, Brinton LA, Winfield AC, Worrell JA, et al. Breast cancer risk associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia. *Cancer* 1993 Feb 15;71(4):1258-1265.

103. Ellis IO, Humphreys S, Michell M, Pinder SE, Wells CA, Zakhour HD. Best Practice No 179. Guidelines for breast needle core biopsy handling and reporting in breast screening assessment. *J Clin Pathol* 2004 Sep;57(9):897-902.

104. Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition--summary document. *Ann Oncol* 2008 Apr;19(4):614-622.

105. Chuba PJ, Hamre MR, Yap J, Severson RK, Lucas D, Shamsa F, et al. Bilateral risk for subsequent breast cancer after lobular carcinoma-in-situ: analysis of

surveillance, epidemiology, and end results data. *J Clin Oncol* 2005 Aug 20;23(24):5534-5541.

106. Esserman LE, Lamea L, Tanev S, Poppiti R. Should the extent of lobular neoplasia on core biopsy influence the decision for excision? *Breast J* 2007 Jan-Feb;13(1):55-61.

107. Page DL, Simpson JF. What is atypical lobular hyperplasia and what does it mean for the patient? *J Clin Oncol* 2005 Aug 20;23(24):5432-5433.

108. Sohn VY, Arthurs ZM, Kim FS, Brown TA. Lobular neoplasia: is surgical excision warranted? *Am Surg* 2008 Feb;74(2):172-177.

109. Mulheron B, Gray RJ, Pockaj BA, Apsey H. Is excisional biopsy indicated for patients with lobular neoplasia diagnosed on percutaneous core needle biopsy of the breast? *Am J Surg* 2009 Dec;198(6):792-797.

110. Brem RF, Lechner MC, Jackman RJ, Rapelyea JA, Evans WP, Philpotts LE, et al. Lobular neoplasia at percutaneous breast biopsy: variables associated with carcinoma at surgical excision. *AJR Am J Roentgenol* 2008 Mar;190(3):637-641.

111. Nagi CS, O'Donnell JE, Tismenetsky M, Bleiweiss IJ, Jaffer SM. Lobular neoplasia on core needle biopsy does not require excision. *Cancer* 2008 May 15;112(10):2152-2158.

112. Zografos GC, Zagouri F, Sergentanis TN, Nonni A, Koulocheri D, Bramis J. Atypical ductal hyperplasia: a way to minimize underestimation in vacuum-assisted breast biopsy? *Breast* 2008 Feb;17(1):6.

113. Destounis SV, Murphy PF, Seifert PJ, Somerville PA, Arieno AL, Morgan RC, et al. Management of patients diagnosed with lobular carcinoma in situ at needle core biopsy at a community-based outpatient facility. *AJR Am J Roentgenol* 2012 Feb;198(2):281-287.

114. Ibrahim N, Bessissow A, Lalonde L, Mesurole B, Trop I, Lisbona A, et al. Surgical outcome of biopsy-proven lobular neoplasia: is there any difference between lobular carcinoma in situ and atypical lobular hyperplasia? *AJR Am J Roentgenol* 2012 Feb;198(2):288-291.

115. Niell B, Specht M, Gerade B, Rafferty E. Is excisional biopsy required after a breast core biopsy yields lobular neoplasia? *AJR Am J Roentgenol* 2012 Oct;199(4):929-935.
116. Murray MP, Luedtke C, Liberman L, Nehhozina T, Akram M, Brogi E. Classic lobular carcinoma in situ and atypical lobular hyperplasia at percutaneous breast core biopsy: outcomes of prospective excision. *Cancer* 2013 Mar 01;119(5):1073-1079.
117. Meroni S, Bozzini AC, Pruneri G, Moscovici OC, Maisonneuve P, Menna S, et al. Underestimation rate of lobular intraepithelial neoplasia in vacuum-assisted breast biopsy. *Eur Radiol* 2014 Jul;24(7):1651-1658.
118. Parkin CKE, Garewal S, Waugh P, Maxwell AJ. Outcomes of patients with lobular in situ neoplasia of the breast: the role of vacuum-assisted biopsy. *Breast* 2014 Oct;23(5):651-655.
119. Londero V, Zuiani C, Linda A, Vianello E, Furlan A, Bazzocchi M. Lobular neoplasia: core needle breast biopsy underestimation of malignancy in relation to radiologic and pathologic features. *Breast* 2008 Dec;17(6):623-630.
120. Penco S, Rizzo S, Bozzini AC, Latronico A, Menna S, Cassano E, et al. Stereotactic vacuum-assisted breast biopsy is not a therapeutic procedure even when all mammographically found calcifications are removed: analysis of 4,086 procedures. *AJR Am J Roentgenol* 2010 Nov;195(5):1255-1260.
121. Chaudhary S, Lawrence L, McGinty G, Kostroff K, Bhuiya T. Classic lobular neoplasia on core biopsy: a clinical and radio-pathologic correlation study with follow-up excision biopsy. *Mod Pathol* 2013 Jun;26(6):762-771.
122. Liberman L, Sama M, Susnik B, Rosen PP, LaTrenta LR, Morris EA, et al. Lobular carcinoma in situ at percutaneous breast biopsy: surgical biopsy findings. *AJR Am J Roentgenol* 1999 Aug;173(2):291-299.
123. Hwang H, Barke LD, Mendelson EB, Susnik B. Atypical lobular hyperplasia and classic lobular carcinoma in situ in core biopsy specimens: routine excision is not necessary. *Mod Pathol* 2008 Oct;21(10):1208-1216.
124. Menon S, Porter GJR, Evans AJ, Ellis IO, Elston CW, Hodi Z, et al. The significance of lobular neoplasia on needle core biopsy of the breast. *Virchows Arch* 2008 May;452(5):473-479.

125. Krishnamurthy S, Bevers T, Kuerer H, Yang WT. Multidisciplinary considerations in the management of high-risk breast lesions. *AJR Am J Roentgenol* 2012 Feb;198(2):132.
126. Georgian-Smith D, Lawton TJ. Variations in physician recommendations for surgery after diagnosis of a high-risk lesion on breast core needle biopsy. *AJR Am J Roentgenol* 2012 Feb;198(2):256-263.
127. Paula Merino Rasillo. La biopsia asistida por vacío como alternativa a la biopsia quirúrgica en las lesiones proliferativas de riesgo de la mama. Universidad de Cantabria; 2015.
128. Jatoi I, Proschan MA. Randomized trials of breast-conserving therapy versus mastectomy for primary breast cancer: a pooled analysis of updated results. *Am J Clin Oncol* 2005 Jun;28(3):289-294.
129. Fisher ER, Sass R, Fisher B, Gregorio R, Brown R, Wickerham L. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (protocol 6). II. Relation of local breast recurrence to multicentricity. *Cancer* 1986 May 01;57(9):1717-1724.
130. Fisher B, Bauer M, Margolese R, Poisson R, Pilch Y, Redmond C, et al. Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1985 Mar 14;312(11):665-673.
131. Fisher B, Redmond C, Fisher ER. The contribution of recent NSABP clinical trials of primary breast cancer therapy to an understanding of tumor biology--an overview of findings. *Cancer* 1980 Aug 15;46(4 Suppl):1009-1025.
132. Lippman ME. Selecting initial therapy for invasive breast cancer. *Cancer* 1987 Oct 15;60(8 Suppl):2050-2053.
133. Veronesi U, Banfi A, Salvadori B, Luini A, Saccozzi R, Zucali R, et al. Breast conservation is the treatment of choice in small breast cancer: long-term results of a randomized trial. *Eur J Cancer* 1990;26(6):668-670.
134. Tartter PI, Kaplan J, Bleiweiss I, Gajdos C, Kong A, Ahmed S, et al. Lumpectomy margins, reexcision, and local recurrence of breast cancer. *Am J Surg* 2000 Feb;179(2):81-85.

135. Smitt MC, Nowels KW, Zdeblick MJ, Jeffrey S, Carlson RW, Stockdale FE, et al. The importance of the lumpectomy surgical margin status in long-term results of breast conservation. *Cancer* 1995 Jul 15;76(2):259-267.
136. Kearney TJ, Morrow M. Effect of reexcision on the success of breast-conserving surgery. *Ann Surg Oncol* 1995 Jul;2(4):303-307.
137. Kurniawan ED, Wong MH, Windle I, Rose A, Mou A, Buchanan M, et al. Predictors of surgical margin status in breast-conserving surgery within a breast screening program. *Ann Surg Oncol* 2008 Sep;15(9):2542-2549.
138. Faverly DR, Hendriks JH, Holland R. Breast carcinomas of limited extent: frequency, radiologic-pathologic characteristics, and surgical margin requirements. *Cancer* 2001 Feb 15;91(4):647-659.
139. Rosen PP, Fracchia AA, Urban JA, Schottenfeld D, Robbins GF. "Residual" mammary carcinoma following simulated partial mastectomy. *Cancer* 1975 Mar;35(3):739-747.
140. Camps J, Sentis M, Ricart V, et al. Utilidad de la resonancia magnética en la evaluación local del cáncer de mama: impacto en el cambio de actitud terapeutica en una serie prospectiva de 338 pacientes . *Rev Senología Patol Mam* 2007;20 (2):53-66.
141. Braun M, Pölcher M, Schrading S, Zivanovic O, Kowalski T, Flucke U, et al. Influence of preoperative MRI on the surgical management of patients with operable breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008 Sep;111(1):179-187.
142. Schelfout K, Van Goethem M, Kersschot E, Colpaert C, Schelfhout AM, Leyman P, et al. Contrast-enhanced MR imaging of breast lesions and effect on treatment. *Eur J Surg Oncol* 2004 Jun;30(5):501-507.
143. Houssami N, Ciatto S, Macaskill P, Lord SJ, Warren RM, Dixon JM, et al. Accuracy and surgical impact of magnetic resonance imaging in breast cancer staging: systematic review and meta-analysis in detection of multifocal and multicentric cancer. *J Clin Oncol* 2008 Jul 1;26(19):3248-3258.
144. Liberman L, Morris EA, Dershaw DD, Abramson AF, Tan LK. Ductal enhancement on MR imaging of the breast. *AJR Am J Roentgenol* 2003 Aug;181(2):519-525.

145. Fischer U, Kopka L, Grabbe E. Breast carcinoma: effect of preoperative contrast-enhanced MR imaging on the therapeutic approach. *Radiology* 1999 Dec;213(3):881-888.
146. Bedrosian I, Mick R, Orel SG, Schnall M, Reynolds C, Spitz FR, et al. Changes in the surgical management of patients with breast carcinoma based on preoperative magnetic resonance imaging. *Cancer* 2003 Aug 01;;98(3):468-473.
147. Van Goethem M, Schelfout K, Dijckmans L, Van Der Auwera, J C, Weyler J, Verslegers I, et al. MR mammography in the pre-operative staging of breast cancer in patients with dense breast tissue: comparison with mammography and ultrasound. *Eur Radiol* 2004 May;14(5):809-816.
148. Schnall MD, Blume J, Bluemke DA, Deangelis GA, Debruhl N, Harms S, et al. MRI detection of distinct incidental cancer in women with primary breast cancer studied in IBMC 6883. *J Surg Oncol* 2005 Oct 01;;92(1):32-38.
149. Kuhl C, Kuhn W, Braun M, Schild H. Pre-operative staging of breast cancer with breast MRI: one step forward, two steps back? *Breast* 2007 Dec;16 Suppl 2:34.
150. Oztekin PS, Kosar PN. Magnetic resonance imaging of the breast as a problem-solving method: to be or not to be? *Breast J* 2014 Nov-Dec;20(6):622-631.
151. Warner E, Messersmith H, Causer P, Eisen A, Shumak R, Plewes D. Systematic review: using magnetic resonance imaging to screen women at high risk for breast cancer. *Ann Intern Med* 2008 May 06;;148(9):671-679.
152. Kuhl CK, Schrading S, Leutner CC, Morakkabati-Spitz N, Wardelmann E, Fimmers R, et al. Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. *J Clin Oncol* 2005 Nov 20;;23(33):8469-8476.
153. Kuhl CK, Schrading S, Bieling HB, Wardelmann E, Leutner CC, Koenig R, et al. MRI for diagnosis of pure ductal carcinoma in situ: a prospective observational study. *Lancet* 2007 Aug 11;;370(9586):485-492.
154. Mann RM, Kuhl CK, Kinkel K, Boetes C. Breast MRI: guidelines from the European Society of Breast Imaging. *Eur Radiol* 2008 Jul;18(7):1307-1318.

155. Kriege M, Brekelmans CTM, Obdeijn IM, Boetes C, Zonderland HM, Muller SH, et al. Factors affecting sensitivity and specificity of screening mammography and MRI in women with an inherited risk for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006 Nov;100(1):109-119.
156. Viehweg P, Paprosch I, Strassinopoulou M, Heywang-Köbrunner SH. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the breast: interpretation guidelines. *Top Magn Reson Imaging* 1998 Feb;9(1):17-43.
157. Morris EA. Diagnostic breast MR imaging: current status and future directions. *Radiol Clin North Am* 2007 Sep;45(5):80, vii.
158. Schouten van der Velden, Arjan P, Boetes C, Bult P, Wobbes T. The value of magnetic resonance imaging in diagnosis and size assessment of in situ and small invasive breast carcinoma. *Am J Surg* 2006 Aug;192(2):172-178.
159. Menell JH, Morris EA, Dershaw DD, Abramson AF, Brogi E, Liberman L. Determination of the presence and extent of pure ductal carcinoma in situ by mammography and magnetic resonance imaging. *Breast J* 2005 Nov-Dec;11(6):382-390.
160. Bluemke DA, Gatsonis CA, Chen MH, DeAngelis GA, DeBruhl N, Harms S, et al. Magnetic resonance imaging of the breast prior to biopsy. *JAMA* 2004 Dec 08;292(22):2735-2742.
161. Esserman L, Hylton N, Yassa L, Barclay J, Frankel S, Sickles E. Utility of magnetic resonance imaging in the management of breast cancer: evidence for improved preoperative staging. *J Clin Oncol* 1999 Jan;17(1):110-119.
162. Van Goethem M, Schelfout K, Kersschot E, Colpaert C, Verslegers I, Biltjes I, et al. MR mammography is useful in the preoperative locoregional staging of breast carcinomas with extensive intraductal component. *Eur J Radiol* 2007 May;62(2):273-282.
163. 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 Dec;197(3):743-747.

164. Mumtaz H, Hall-Craggs MA, Davidson T, Walmsley K, Thurell W, Kissin MW, et al. Staging of symptomatic primary breast cancer with MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1997 Aug;169(2):417-424.
165. 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. *AJR Am J Roentgenol* 2004 Oct;183(4):1149-1157.
166. Varadhachary GR, Abbruzzese JL, Lenzi R. Diagnostic strategies for unknown primary cancer. *Cancer* 2004 May 01;100(9):1776-1785.
167. 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. *Arch Surg* 2007 May;142(5):7.
168. Lehman CD, Blume JD, Thickman D, Bluemke DA, Pisano E, Kuhl C, 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. *J Surg Oncol* 2005 Oct 1;92(1):6.
169. Solin LJ, Orel SG, Hwang W, Harris EE, Schnall MD. Relationship of breast magnetic resonance imaging to outcome after breast-conservation treatment with radiation for women with early-stage invasive breast carcinoma or ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol* 2008 Jan 20;26(3):386-391.
170. Fischer U, Zachariae O, Baum F, von Heyden D, Funke M, Liersch T. The influence of preoperative MRI of the breasts on recurrence rate in patients with breast cancer. *Eur Radiol* 2004 Oct;14(10):1725-1731.
171. Turnbull L, Brown S, Harvey I, Olivier C, Drew P, Napp V, et al. Comparative effectiveness of MRI in breast cancer (COMICE) trial: a randomised controlled trial. *Lancet* 2010 Feb 13;375(9714):563-571.
172. Deurloo EE, Peterse JL, Rutgers EJT, Besnard APE, Muller SH, Gilhuijs KGA. Additional breast lesions in patients eligible for breast-conserving therapy by MRI: impact on preoperative management and potential benefit of computerised analysis. *Eur J Cancer* 2005 Jul;41(10):1393-1401.

173. 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 Jun;227(3):856-861.
174. Meissnitzer M, Dershaw DD, Lee CH, Morris EA. Targeted ultrasound of the breast in women with abnormal MRI findings for whom biopsy has been recommended. *AJR Am J Roentgenol* 2009 Oct;193(4):1025-1029.
175. Wiratkapun C, Duke D, Nordmann AS, Lertsithichai P, Narra V, Barton PT, et al. Indeterminate or suspicious breast lesions detected initially with MR imaging: value of MRI-directed breast ultrasound. *Acad Radiol* 2008 May;15(5):618-625.
176. Dall BJB, Vinnicombe S, Gilbert FJ. Reporting and management of breast lesions detected using MRI. *Clin Radiol* 2011 Dec;66(12):1120-1128.
177. Brennan SB, Sung J, Lee C, Dershaw DD, Morris E. Lessons learned from MR-guided breast-biopsy. *Eur J Radiol* 2012 Sep;81 Suppl 1:S10.
178. Hrungr JM, Sonnad SS, Schwartz JS, Langlotz CP. Accuracy of MR imaging in the work-up of suspicious breast lesions: a diagnostic meta-analysis. *Acad Radiol* 1999 Jul;6(7):387-397.
179. Peters, Nicky H. G. M., Borel Rinkes, Inne H. M., Zuithoff NPA, Mali, Willem P. T. M., Moons KGM, Peeters PHM. Meta-analysis of MR imaging in the diagnosis of breast lesions. *Radiology* 2008 Jan;246(1):116-124.
180. Solin LJ, Fourquet A, Vicini FA, Taylor M, Olivotto IA, Haffty B, et al. Long-term outcome after breast-conservation treatment with radiation for mammographically detected ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 2005 Mar 15;103(6):1137-1146.
181. Taourel P, Hoquet-Devaux M, Curros-Doyon F, Merigeaud S, Prat X. Does breast density have an impact on the indications for MRI? *J Radiol* 2008 Sep;89(9 Pt 2):1187-1195.
182. Ban EJ, Lee JS, Koo JS, Park S, Kim SI, Park B. How many sentinel lymph nodes are enough for accurate axillary staging in t1-2 breast cancer? *J Breast Cancer* 2011 Dec;14(4):296-300.

183. Mills P, Sever A, Weeks J, Fish D, Jones S, Jones P. Axillary ultrasound assessment in primary breast cancer: an audit of 653 cases. *Breast J* 2010 Sep-Oct;16(5):460-463.
184. Verheuveel NC, van den Hoven I, Ooms HWA, Voogd AC, Roumen RMH. The role of ultrasound-guided lymph node biopsy in axillary staging of invasive breast cancer in the post-ACOSOG Z0011 trial era. *Ann Surg Oncol* 2015 Feb;22(2):409-415.
185. van Wely BJ, de Wilt, J. H. W., Francissen C, Teerenstra S, Strobbe LJA. Meta-analysis of ultrasound-guided biopsy of suspicious axillary lymph nodes in the selection of patients with extensive axillary tumour burden in breast cancer. *Br J Surg* 2015 Feb;102(3):159-168.
186. Doting MH, Jansen L, Nieweg OE, Piers DA, Tiebosch AT, Koops HS, et al. Lymphatic mapping with intralesional tracer administration in breast carcinoma patients. *Cancer* 2000 Jun 01;88(11):2546-2552.
187. Harlow n, Krag n, Weaver n, Ashikaga n. Extra-Axillary Sentinel Lymph Nodes in Breast Cancer. *Breast Cancer* 1999 Apr 25;6(2):159-165.
188. Giuliano AE, Ballman K, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, et al. Locoregional Recurrence After Sentinel Lymph Node Dissection With or Without Axillary Dissection in Patients With Sentinel Lymph Node Metastases: Long-term Follow-up From the American College of Surgeons Oncology Group (Alliance) ACOSOG Z0011 Randomized Trial. *Ann Surg* 2016 Sep;264(3):413-420.
189. Latosinsky S, Berrang TS, Cutter CS, George R, Olivotto I, Julian TB, et al. CAGS and ACS Evidence Based Reviews in Surgery. 40. Axillary dissection versus no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis. *Can J Surg* 2012 Feb;55(1):66-69.
190. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, Viale G, Luini A, Veronesi P, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013 Apr;14(4):297-305.
191. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde, Cornelis J. H., 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 Oncol* 2014 Nov;15(12):1303-1310.

192. Rao R, Euhus D, Mayo HG, Balch C. Axillary node interventions in breast cancer: a systematic review. *JAMA* 2013 Oct 02;310(13):1385-1394.

193. Giuliano AE, Morrow M, Duggal S, Julian TB. Should ACOSOG Z0011 change practice with respect to axillary lymph node dissection for a positive sentinel lymph node biopsy in breast cancer? *Clin Exp Metastasis* 2012 Oct;29(7):687-692.

194. Lyman GH, Temin S, Edge SB, Newman LA, Turner RR, Weaver DL, et al. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2014 May 01;32(13):1365-1383.

195. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical practice guidelines in oncology. 2017; Disponible en: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx). Consultado el Aug, 2018.

196. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB, Bodurka DC, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005 Oct 20;23(30):7703-7720.

197. Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U. Proceedings of the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast, April 19-22, 2001, Philadelphia, Pennsylvania. *Cancer* 2002 May 15;94(10):2542-2551.

198. Cantin J, Scarth H, Levine M, Hugi M. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 13. Sentinel lymph node biopsy. *CMAJ* 2001 Jul 24;165(2):166-173.

199. Cserni G, Bianchi S, Vezzosi V, Peterse H, Sapino A, Arisio R, et al. The value of cytokeratin immunohistochemistry in the evaluation of axillary sentinel lymph nodes in patients with lobular breast carcinoma. *J Clin Pathol* 2006 May;59(5):518-522.

200. Weinberg ES, Dickson D, White L, Ahmad N, Patel J, Hakam A, et al. Cytokeratin staining for intraoperative evaluation of sentinel lymph nodes in patients with invasive lobular carcinoma. *Am J Surg* 2004 Oct;188(4):419-422.

201. Amin M, Edge S, Greene F, et al. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual, 8th ed . Chicago: Springer; 2017.
202. Weaver DL, Ashikaga T, Krag DN, Skelly JM, Anderson SJ, Harlow SP, et al. Effect of occult metastases on survival in node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2011 Feb 03;;364(5):412-421.
203. Myers RE, Johnston M, Pritchard K, Levine M, Oliver T. Baseline staging tests in primary breast cancer: a practice guideline. *CMAJ* 2001 May 15;;164(10):1439-1444.
204. Puglisi F, Follador A, Minisini AM, Cardellino GG, Russo S, Andreetta C, et al. Baseline staging tests after a new diagnosis of breast cancer: further evidence of their limited indications. *Ann Oncol* 2005 Feb;16(2):263-266.
205. Ravaioli A, Pasini G, Polselli A, Papi M, Tassinari D, Arcangeli V, et al. Staging of breast cancer: new recommended standard procedure. *Breast Cancer Res Treat* 2002 Mar;72(1):53-60.
206. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2015 Nov 19;373(21):2005-2014.
207. Kesson EM, Allardice GM, George WD, Burns HJG, Morrison DS. Effects of multidisciplinary team working on breast cancer survival: retrospective, comparative, interventional cohort study of 13 722 women. *BMJ* 2012 Apr 26;;344:e2718.
208. Subhedar P, Olcese C, Patil S, Morrow M, Van Zee KJ. Decreasing Recurrence Rates for Ductal Carcinoma In Situ: Analysis of 2996 Women Treated with Breast-Conserving Surgery Over 30 Years. *Ann Surg Oncol* 2015 Oct;22(10):3273-3281.
209. Meijnen P, Oldenburg HSA, Peterse JL, Bartelink H, Rutgers EJT. Clinical outcome after selective treatment of patients diagnosed with ductal carcinoma in situ of the breast. *Ann Surg Oncol* 2008 Jan;15(1):235-243.
210. Fisher B, Land S, Mamounas E, Dignam J, Fisher ER, Wolmark N. Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ: an update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience. *Semin Oncol* 2001 Aug;28(4):400-418.

211. Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B, Mamounas EP, Anderson SJ, Julian TB, et al. Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. *J Natl Cancer Inst* 2011 Mar 16;;103(6):478-488.
212. Bleicher RJ. Ductal carcinoma in situ. *Surg Clin North Am* 2013 Apr;93(2):393-410.
213. Silverstein MJ, Lagios MD. Should all patients undergoing breast conserving therapy for DCIS receive radiation therapy? No. One size does not fit all: an argument against the routine use of radiation therapy for all patients with ductal carcinoma in situ of the breast who elect breast conservation. *J Surg Oncol* 2007 Jun 15;;95(8):605-609.
214. Silverstein MJ, Larsen L, Soni R, et al. Breast biopsy and oncoplastic surgery for the patient with ductal carcinoma in situ: Surgical, pathologic, and radiologic issues. Silverstein MJ ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2012.
215. Gluck BS, Dershaw DD, Liberman L, Deutch BM. Microcalcifications on postoperative mammograms as an indicator of adequacy of tumor excision. *Radiology* 1993 Aug;188(2):469-472.
216. Aref A, Youssef E, Washington T, Segel M, Grigorian C, Bongers S, et al. The value of postlumpectomy mammogram in the management of breast cancer patients presenting with suspicious microcalcifications. *Cancer J Sci Am* 2000 Jan-Feb;6(1):25-27.
217. Grann A, Abdou JC, Dragman N, Goodman R. The value of postexcision preradiation mammography in patients with early-stage breast cancer. *Am J Clin Oncol* 2004 Jun;27(3):285-288.
218. Collins, LC Laronga, FACS Wong, JS. Ductal carcinoma in situ: Treatment and prognosis. 2018; Disponible en: [www-uptodate-com](http://www-uptodate-com). Consultado el Aug, 2018.
219. Buchholz TA, Haffty BG, Harris JR. Should all patients undergoing breast conserving therapy for DCIS receive radiation therapy? Yes. Radiation therapy, an important component of breast conserving treatment for patients with ductal carcinoma in situ of the breast. *J Surg Oncol* 2007 Jun 15;;95(8):610-613.

220. Goodwin A, Parker S, Gherzi D, Wilcken N. Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast--a systematic review of the randomised trials. *Breast* 2009 Jun;18(3):143-149.
221. Kerlikowske K, Molinaro A, Cha I, Ljung B, Ernster VL, Stewart K, et al. Characteristics associated with recurrence among women with ductal carcinoma in situ treated by lumpectomy. *J Natl Cancer Inst* 2003 Nov 19;95(22):1692-1702.
222. Allred DC. Ductal carcinoma in situ: terminology, classification, and natural history. *J Natl Cancer Inst Monographs* 2010;2010(41):134-138.
223. Blichert-Toft M, Nielsen M, Düring M, Møller S, Rank F, Overgaard M, et al. Long-term results of breast conserving surgery vs. mastectomy for early stage invasive breast cancer: 20-year follow-up of the Danish randomized DBCG-82TM protocol. *Acta Oncol* 2008;47(4):672-681.
224. Litière S, Werutsky G, Fentiman IS, Rutgers E, Christiaens M, Van Limbergen E, et al. Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I-II breast cancer: 20 year follow-up of the EORTC 10801 phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012 Apr;13(4):412-419.
225. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, 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. *N Engl J Med* 2002 Oct 17;347(16):1233-1241.
226. Taghian, A El-Ghamry, MN Merajver, SD. Overview of the treatment of newly diagnosed, non-metastatic breast cancer. 2017; . Consultado el Aug, 2018.
227. Theriault RL, Litton JK, Mittendorf EA, Chen H, Meric-Bernstam F, Chavez-Macgregor M, et al. Age and survival estimates in patients who have node-negative T1ab breast cancer by breast cancer subtype. *Clin Breast Cancer* 2011 Oct;11(5):325-331.
228. Vaz-Luis I, Keating NL, Lin NU, Lii H, Winer EP, Freedman RA. Duration and toxicity of adjuvant trastuzumab in older patients with early-stage breast cancer: a population-based study. *J Clin Oncol* 2014 Mar 20;32(9):927-934.
229. Berg WA, Zhang Z, Lehrer D, Jong RA, Pisano ED, Barr RG, et al. Detection of breast cancer with addition of annual screening ultrasound or a single screening MRI to

mammography in women with elevated breast cancer risk. JAMA 2012 Apr 04;307(13):1394-1404.

230. Quinn EM, Coveney AP, Redmond HP. Use of magnetic resonance imaging in detection of breast cancer recurrence: a systematic review. Ann Surg Oncol 2012 Sep;19(9):3035-3041.

231. Algara Lopez M, Vicente García F, Adrover Cebrian E, et al. Consenso de seguimiento de pacientes con cáncer de mama de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria . Rev Senol Patol Mamar 2015;28(1):24-33.

232. Ruddy KJ, Partridge AH. Approach to the patient following treatment for breast cancer. 2018; Disponible en: <https://www-uptodate-com>. Consultado el Aug, 2018.

233. Khatcheressian JL, Hurley P, Bantug E, Esserman LJ, Grunfeld E, Halberg F, et al. Breast cancer follow-up and management after primary treatment: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. J Clin Oncol 2013 Mar 01;31(7):961-965.

234. Aebi S, Davidson T, Gruber G, Cardoso F. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2011 Sep;22 Suppl 6:24.

235. Kataja V, Castiglione M. Primary breast cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2009 May;20 Suppl 4:10-14.

236. Shimauchi A, Jansen SA, Abe H, Jaskowiak N, Schmidt RA, Newstead GM. Breast cancers not detected at MRI: review of false-negative lesions. AJR Am J Roentgenol 2010 Jun;194(6):1674-1679.

237. Obdeijn IA, Loo CE, Rijnsburger AJ, Wasser, Martin N. J. M., Bergers E, Kok T, et al. Assessment of false-negative cases of breast MR imaging in women with a familial or genetic predisposition. Breast Cancer Res Treat 2010 Jan;119(2):399-407.

238. Uematsu T, Kasami M, Watanabe J. Does the degree of background enhancement in breast MRI affect the detection and staging of breast cancer? Eur Radiol 2011 Nov;21(11):2261-2267.

239. Pages EB, Millet I, Hoa D, Doyon FC, Taourel P. Undiagnosed breast cancer at MR imaging: analysis of causes. *Radiology* 2012 Jul;264(1):40-50.
240. Yamaguchi K, Schacht D, Newstead GM, Bradbury AR, Verp MS, Olopade OI, et al. Breast cancer detected on an incident (second or subsequent) round of screening MRI: MRI features of false-negative cases. *AJR Am J Roentgenol* 2013 Nov;201(5):1155-1163.
241. Kim S, Lee HS, Kim E, Kim MJ, Moon HJ, Yoon JH. Effect of Background Parenchymal Enhancement on Pre-Operative Breast Magnetic Resonance Imaging: How It Affects Interpretation and the Role of Second-Look Ultrasound in Patient Management. *Ultrasound Med Biol* 2016 12;42(12):2766-2774.
242. Telegrafo M, Rella L, Stabile Ianora AA, Angelelli G, Moschetta M. Effect of background parenchymal enhancement on breast cancer detection with magnetic resonance imaging. *Diagn Interv Imaging* 2016 Mar;97(3):315-320.
243. DB Kopans. La mama en imagen . 2ª ed.: Marban; 2017.
244. Mahoney MC, Gatsonis C, Hanna L, DeMartini WB, Lehman C. Positive predictive value of BI-RADS MR imaging. *Radiology* 2012 Jul;264(1):51-58.
245. Tozaki M, Fukuda K. High-spatial-resolution MRI of non-masslike breast lesions: interpretation model based on BI-RADS MRI descriptors. *AJR Am J Roentgenol* 2006 Aug;187(2):330-337.
246. Uematsu T, Kasami M. High-spatial-resolution 3-T breast MRI of nonmasslike enhancement lesions: an analysis of their features as significant predictors of malignancy. *AJR Am J Roentgenol* 2012 May;198(5):1223-1230.
247. Park VY, Kim MJ, Kim E, Moon HJ. Second-look US: how to find breast lesions with a suspicious MR imaging appearance. *Radiographics* 2013 Sep-Oct;33(5):1361-1375.
248. Sim LSJ, Hendriks, J. H. C. L., Bult P, Fook-Chong SMC. US correlation for MRI-detected breast lesions in women with familial risk of breast cancer. *Clin Radiol* 2005 Jul;60(7):801-806.

249. Nam SJ, Kim E, Kim MJ, Moon HJ, Yoon JH. Significance of incidentally detected subcentimeter enhancing lesions on preoperative breast MRI: role of second-look ultrasound in lesion detection and management. *AJR Am J Roentgenol* 2015 Mar;204(3):357.
250. Silva Fuente-Alba C, Molina Villagra M. Likelihood ratio (razón de verosimilitud): definición y aplicación en Radiología. *Revista Argentina de Radiología* 2017;81:204-208.
251. Altman DG. *Practical statistics for medical research*. New York: Chapman and Hall; 1991.
252. Wei J, Chan HP, Helvie MA, Roubidoux MA, Sahiner B, Hadjiiski LM, et al. Correlation between mammographic density and volumetric fibroglandular tissue estimated on breast MR images. *Med Phys* 2004 Apr;31(4):933-942.
253. Ciatto S, Visioli C, Paci E, Zappa M. Breast density as a determinant of interval cancer at mammographic screening. *Br J Cancer* 2004 Jan 26;90(2):393-396.
254. Moskowitz M, Gartside P, McLaughlin C. Mammographic patterns as markers for high-risk benign breast disease and incident cancers. *Radiology* 1980 Feb;134(2):293-295.
255. Boyd NF, Guo H, Martin LJ, Sun L, Stone J, Fishell E, et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Engl J Med* 2007 Jan 18;356(3):227-236.
256. Bird RE, Wallace TW, Yankaskas BC. Analysis of cancers missed at screening mammography. *Radiology* 1992 Sep;184(3):613-617.
257. Kuhl CK. Current status of breast MR imaging. Part 2. Clinical applications. *Radiology* 2007 Sep;244(3):672-691.
258. Cubuk R, Tasali N, Narin B, Keskiner F, Celik L, Guney S. Correlation between breast density in mammography and background enhancement in MR mammography. *Radiol Med* 2010 Apr;115(3):434-441.
259. Ko ES, Lee BH, Choi HY, Kim RB, Noh WC. Background enhancement in breast MR: correlation with breast density in mammography and background echotexture in ultrasound. *Eur J Radiol* 2011 Dec;80(3):719-723.

260. Hansen NL, Kuhl CK, Barabasch A, Strobel K, Schrading S. Does MRI breast "density" (degree of background enhancement) correlate with mammographic breast density? *J Magn Reson Imaging* 2014 Aug;40(2):483-489.
261. You C, Kaiser AK, Baltzer P, Krammer J, Gu Y, Peng W, et al. The Assessment of Background Parenchymal Enhancement (BPE) in a High-Risk Population: What Causes BPE? *Transl Oncol* 2018 Apr;11(2):243-249.
262. King V, Gu Y, Kaplan JB, Brooks JD, Pike MC, Morris EA. Impact of menopausal status on background parenchymal enhancement and fibroglandular tissue on breast MRI. *Eur Radiol* 2012 Dec;22(12):2641-2647.
263. Kim MY, Choi N, Yang JH, Yoo YB, Park KS. Background parenchymal enhancement on breast MRI and mammographic breast density: correlation with tumour characteristics. *Clin Radiol* 2015 Jul;70(7):706-710.
264. Kim JY, Kim SH, Kim YJ, Kang BJ, An YY, Lee AW, et al. Enhancement parameters on dynamic contrast enhanced breast MRI: do they correlate with prognostic factors and subtypes of breast cancers? *Magn Reson Imaging* 2015 Jan;33(1):72-80.
265. Koo HR, Cho N, Song IC, Kim H, Chang JM, Yi A, et al. Correlation of perfusion parameters on dynamic contrast-enhanced MRI with prognostic factors and subtypes of breast cancers. *J Magn Reson Imaging* 2012 Jul;36(1):145-151.
266. Li SP, Padhani AR, Taylor NJ, Beresford MJ, Ah-See MW, Stirling JJ, et al. Vascular characterisation of triple negative breast carcinomas using dynamic MRI. *Eur Radiol* 2011 Jul;21(7):1364-1373.
267. Drew PJ, Turnbull LW, Chatterjee S, Read J, Carleton PJ, Fox JN, et al. Prospective comparison of standard triple assessment and dynamic magnetic resonance imaging of the breast for the evaluation of symptomatic breast lesions. *Ann Surg* 1999 Nov;230(5):680-685.
268. Malur S, Wurdinger S, Moritz A, Michels W, Schneider A. Comparison of written reports of mammography, sonography and magnetic resonance mammography for preoperative evaluation of breast lesions, with special emphasis on magnetic resonance mammography. *Breast Cancer Res* 2001;3(1):55-60.

269. Boné B, Wiberg MK, Szabó BK, Szakos A, Danielsson R. Comparison of 99mTc-sestamibi scintimammography and dynamic MR imaging as adjuncts to mammography in the diagnosis of breast cancer. *Acta Radiol* 2003 Jan;44(1):28-34.
270. Phi X, Houssami N, Obdeijn I, Warner E, Sardanelli F, Leach MO, et al. Magnetic resonance imaging improves breast screening sensitivity in BRCA mutation carriers age  $\geq 50$  years: evidence from an individual patient data meta-analysis. *J Clin Oncol* 2015 Feb 01;33(4):349-356.
271. Aracava MM, Chojniak R, Souza JA, Bitencourt AGV, Marques EF. Identification of occult breast lesions detected by magnetic resonance imaging with targeted ultrasound: a prospective study. *Eur J Radiol* 2014 Mar;83(3):516-519.
272. Hartmann LC, Degnim AC, Santen RJ, Dupont WD, Ghosh K. Atypical hyperplasia of the breast--risk assessment and management options. *N Engl J Med* 2015 Jan 01;372(1):78-89.
273. Hartmann LC, Radisky DC, Frost MH, Santen RJ, Vierkant RA, Benetti LL, et al. Understanding the premalignant potential of atypical hyperplasia through its natural history: a longitudinal cohort study. *Cancer Prev Res (Phila)* 2014 Feb;7(2):211-217.
274. Marshall LM, Hunter DJ, Connolly JL, Schnitt SJ, Byrne C, London SJ, et al. Risk of breast cancer associated with atypical hyperplasia of lobular and ductal types. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997 May;6(5):297-301.
275. Tozaki M. Interpretation of breast MRI: correlation of kinetic and morphological parameters with pathological findings. *Magn Reson Med Sci* 2004;3(4):189-197.
276. Linda A, Zuiani C, Furlan A, Lorenzon M, Londero V, Girometti R, et al. Nonsurgical management of high-risk lesions diagnosed at core needle biopsy: can malignancy be ruled out safely with breast MRI? *AJR Am J Roentgenol* 2012 Feb;198(2):272-280.
277. Jabbar SB, Lynch B, Seiler S, Hwang H, Sahoo S. Pathologic Findings of Breast Lesions Detected on Magnetic Resonance Imaging. *Arch Pathol Lab Med* 2017 Nov;141(11):1513-1522.
278. Siziopikou KP, Jokich P, Cobleigh M. Pathologic findings in MRI-guided needle core biopsies of the breast in patients with newly diagnosed breast cancer. *Int J Breast Cancer* 2011;2011:613285.

279. diFlorio-Alexander RM, Marotti JD, Bond JS, Schwab MC, Memoli VA, Wells WA, et al. Breast MRI-detected cystic apocrine metaplasia: imaging features with microvessel analysis and histologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 2015 Jan;204(1):211-218.
280. Linda A, Zuiani C, Bazzocchi M, Furlan A, Londero V. Borderline breast lesions diagnosed at core needle biopsy: can magnetic resonance mammography rule out associated malignancy? Preliminary results based on 79 surgically excised lesions. *Breast* 2008 Apr;17(2):125-131.
281. Pediconi F, Padula S, Dominelli V, Luciani M, Telesca M, Casali V, et al. Role of breast MR imaging for predicting malignancy of histologically borderline lesions diagnosed at core needle biopsy: prospective evaluation. *Radiology* 2010 Dec;257(3):653-661.
282. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, Decker T, Federico M, Gilbert FJ, et al. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer* 2010 May;46(8):1296-1316.
283. Menezes GL, Knuttel FM, Stehouwer BL, Pijnappel RM, van den Bosch, Maurice Aaj. Magnetic resonance imaging in breast cancer: A literature review and future perspectives. *World J Clin Oncol* 2014 May 10;;5(2):61-70.
284. Guray M, Sahin AA. Benign breast diseases: classification, diagnosis, and management. *Oncologist* 2006 May;11(5):435-449.
285. Manfrin E, Mariotto R, Remo A, Reghellin D, Falsirollo F, Dalfior D, et al. Benign breast lesions at risk of developing cancer--a challenging problem in breast cancer screening programs: five years' experience of the Breast Cancer Screening Program in Verona (1999-2004). *Cancer* 2009 Feb 01;;115(3):499-507.
286. Liberman L, Morris EA, Kim CM, Kaplan JB, Abramson AF, Menell JH, et al. MR imaging findings in the contralateral breast of women with recently diagnosed breast cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2003 Feb;180(2):333-341.
287. Liberman L, Morris EA, Dershaw DD, Abramson AF, Tan LK. MR imaging of the ipsilateral breast in women with percutaneously proven breast cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2003 Apr;180(4):901-910.

288. Teifke A, Hlawatsch A, Beier T, Werner Vomweg T, Schadmand S, Schmidt M, et al. Undetected malignancies of the breast: dynamic contrast-enhanced MR imaging at 1.0 T. *Radiology* 2002 Sep;224(3):881-888.
289. Kuhl CK, Keulers A, Strobel K, Schneider H, Gaisa N, Schrading S. Not all false positive diagnoses are equal: On the prognostic implications of false-positive diagnoses made in breast MRI versus in mammography / digital tomosynthesis screening. *Breast Cancer Res* 2018 Feb 09;20(1):13.
290. Pujara AC, Mikheev A, Rusinek H, Gao Y, Chhor C, Pysarenko K, et al. Comparison between qualitative and quantitative assessment of background parenchymal enhancement on breast MRI. *J Magn Reson Imaging* 2018 Jun;47(6):1685-1691.
291. Tagliafico A, Bignotti B, Tagliafico G, Tosto S, Signori A, Calabrese M. Quantitative evaluation of background parenchymal enhancement (BPE) on breast MRI. A feasibility study with a semi-automatic and automatic software compared to observer-based scores. *Br J Radiol* 2015;88(1056):20150417.
292. Melsaether A, McDermott M, Gupta D, Pysarenko K, Shaylor SD, Moy L. Inter- and intrareader agreement for categorization of background parenchymal enhancement at baseline and after training. *AJR Am J Roentgenol* 2014 Jul;203(1):209-215.
293. Lam DL, Hippe DS, Kitsch AE, Partridge SC, Rahbar H. Assessment of Quantitative Magnetic Resonance Imaging Background Parenchymal Enhancement Parameters to Improve Determination of Individual Breast Cancer Risk. *J Comput Assist Tomogr* 2018 Jul 27,.
294. Telegrafo M, Rella L, Stabile Ianora AA, Angelelli G, Moschetta M. Breast MRI background parenchymal enhancement (BPE) correlates with the risk of breast cancer. *Magn Reson Imaging* 2016 Feb;34(2):173-176.
295. Ha R, Mema E, Guo X, Mango V, Desperito E, Ha J, et al. Three-Dimensional Quantitative Validation of Breast Magnetic Resonance Imaging Background Parenchymal Enhancement Assessments. *Curr Probl Diagn Radiol* 2016 Sep-Oct;45(5):297-303.
296. Klifa C, Carballido-Gamio J, Wilmes L, Laprie A, Shepherd J, Gibbs J, et al. Magnetic resonance imaging for secondary assessment of breast density in a high-risk cohort. *Magn Reson Imaging* 2010 Jan;28(1):8-15.

297. Yang Q, Li L, Zhang J, Shao G, Zheng B. A new quantitative image analysis method for improving breast cancer diagnosis using DCE-MRI examinations. *Med Phys* 2015 Jan;42(1):103-109.
298. Giannini V, Vignati A, Morra L, Persano D, Brizzi D, Carbonaro L, et al. A fully automatic algorithm for segmentation of the breasts in DCE-MR images. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2010;2010:3146-3149.
299. Leithner D, Baltzer PA, Magometschnigg HF, Wengert GJ, Karanikas G, Helbich TH, et al. Quantitative Assessment of Breast Parenchymal Uptake on 18F-FDG PET/CT: Correlation with Age, Background Parenchymal Enhancement, and Amount of Fibroglandular Tissue on MRI. *J Nucl Med* 2016 Oct;57(10):1518-1522.
300. Hu X, Jiang L, Li Q, Gu Y. Quantitative assessment of background parenchymal enhancement in breast magnetic resonance images predicts the risk of breast cancer. *Oncotarget* 2017 Feb 07;8(6):10620-10627.
301. DeLeo MJ, Domchek SM, Kontos D, Conant E, Chen J, Weinstein S. Breast MRI fibroglandular volume and parenchymal enhancement in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers before and immediately after risk-reducing salpingo-oophorectomy. *AJR Am J Roentgenol* 2015 Mar;204(3):669-673.
302. Grimm LJ, Saha A, Ghate SV, Kim C, Soo MS, Yoon SC, et al. Relationship between Background Parenchymal Enhancement on High-risk Screening MRI and Future Breast Cancer Risk. *Acad Radiol* 2019 Jan;26(1):69-75.
303. Bennani-Baiti B, Dietzel M, Baltzer PA. MRI Background Parenchymal Enhancement Is Not Associated with Breast Cancer. *PLoS ONE* 2016;11(7):e0158573.
304. Albert M, Schnabel F, Chun J, Schwartz S, Lee J, Klautau Leite AP, et al. The relationship of breast density in mammography and magnetic resonance imaging in high-risk women and women with breast cancer. *Clin Imaging* 2015 Nov-Dec;39(6):987-992.
305. You C, Peng W, Zhi W, He M, Liu G, Xie L, et al. Association Between Background Parenchymal Enhancement and Pathologic Complete Remission Throughout the Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Patients. *Transl Oncol* 2017 Oct;10(5):786-792.

306. Hilal T, Covington M, Kosiorek HE, Zwart C, Ocal IT, Pockaj BA, et al. Breast MRI phenotype and background parenchymal enhancement may predict tumor response to neoadjuvant endocrine therapy. *Breast J* 2018 Nov;24(6):1010-1014.
307. Preibsch H, Wanner L, Bahrs SD, Wietek BM, Siegmann-Luz KC, Oberlecher E, et al. Background parenchymal enhancement in breast MRI before and after neoadjuvant chemotherapy: correlation with tumour response. *Eur Radiol* 2016 Jun;26(6):1590-1596.
308. Chen JH, Yu HJ, Hsu C, Mehta RS, Carpenter PM, Su MY. Background Parenchymal Enhancement of the Contralateral Normal Breast: Association with Tumor Response in Breast Cancer Patients Receiving Neoadjuvant Chemotherapy. *Transl Oncol* 2015 Jun;8(3):204-209.
309. van der Velden, Bas H. M., Dmitriev I, Loo CE, Pijnappel RM, Gilhuijs KGA. Association between Parenchymal Enhancement of the Contralateral Breast in Dynamic Contrast-enhanced MR Imaging and Outcome of Patients with Unilateral Invasive Breast Cancer. *Radiology* 2015 Sep;276(3):675-685.
310. Schrading S, Kuhl CK. Breast Cancer: Influence of Taxanes on Response Assessment with Dynamic Contrast-enhanced MR Imaging. *Radiology* 2015 Dec;277(3):687-696.
311. King V, Kaplan J, Pike MC, Liberman L, David Dershaw D, Lee CH, et al. Impact of tamoxifen on amount of fibroglandular tissue, background parenchymal enhancement, and cysts on breast magnetic resonance imaging. *Breast J* 2012 Nov-Dec;18(6):527-534.
312. Mema E, Mango VL, Guo X, Karcich J, Yeh R, Wynn RT, et al. Does breast MRI background parenchymal enhancement indicate metabolic activity? Qualitative and 3D quantitative computer imaging analysis. *J Magn Reson Imaging* 2018 Mar;47(3):753-759.
313. Schmitz KH, Williams NI, Kontos D, Domchek S, Morales KH, Hwang WT, et al. Dose-response effects of aerobic exercise on estrogen among women at high risk for breast cancer: a randomized controlled trial. *Breast Cancer Res Treat* 2015 Nov;154(2):309-318.

