



VNIVERSITAT  
ID VALÈNCIA

FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA  
PROGRAMA DE DOCTORADO DE RADIOLOGÍA Y MEDICINA FÍSICA 260P

**MANEJO DE LAS LESIONES ADICIONALES  
DETECTADAS EN PACIENTES CON CÁNCER DE  
MAMA TRAS RESONANCIA MAGNÉTICA Y  
ECOGRAFÍA DIRIGIDA.  
IMPLICACIONES DIAGNÓSTICO TERAPÉUTICAS.**

Tesis doctoral presentada por Marta Hernandorena González.

Dirigida por Dr. Carlos A. Fuster Diana y  
Dra. Amalia Talens Ferrando.

Valencia 2016



VNIVERSITAT  
E VALÈNCIA

FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA

PROGRAMA DE DOCTORADO DE RADIOLOGÍA Y MEDICINA FÍSICA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

**MANEJO DE LAS LESIONES ADICIONALES  
DETECTADAS EN PACIENTES CON CÁNCER DE  
MAMA TRAS RESONANCIA MAGNÉTICA Y  
ECOGRAFÍA DIRIGIDA.  
IMPLICACIONES DIAGNÓSTICO TERAPÉUTICAS.**

Marta Hernandorena González

Director de la tesis:

Dr. Carlos A. Fuster Diana

Codirectora de la tesis:

Dra. Amalia Talens Ferrando



CONSORCIO  
HOSPITAL GENERAL  
UNIVERSITARIO  
DE VALENCIA



Dra. Amalia Talens Ferrando, Doctora por en Medicina y Cirugía por la Universidad de Valencia y Profesora Asociada del Departamento de Medicina y Dr. Carlos A. Fuster Diana, Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Valencia y Profesor Asociado Departamento de Cirugía Facultad de Medicina y Odontología Universidad de Valencia y Jefe de la Unidad Funcional de Mama CHGUV.

CERTIFICAMOS:

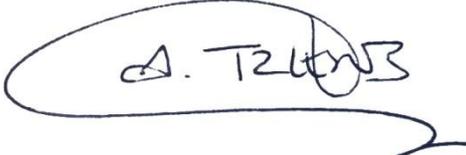
Que la tesis doctoral titulada: “Manejo de las lesiones adicionales detectadas en pacientes con cáncer de mama tras resonancia magnética y ecografía dirigida. Implicaciones diagnóstico terapéuticas” ha sido realizada bajo nuestra dirección por Marta Hernandorena González, Licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad de Valencia, y reúne, a nuestro juicio, todos los requisitos para su presentación y defensa ante el tribunal correspondiente para optar al grado de Doctora por la Universidad de Valencia.

En Valencia, a 26 de octubre de 2015



Director de la tesis:

Dr. Carlos A. Fuster Diana



Codirectora de la tesis:

Dra. Amalia Talens Ferrando



## AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Jesús Palao, jefe de unidad de mama de radiología del Hospital General Universitario de Valencia. Eternamente agradecida por contar conmigo para formar parte de su sección, de cuya mano me inicié en el apasionante mundo de la radiología de mama y me ayudó a desarrollarme como profesional y también como persona.

Al Dr. Carlos Fuster, director de la tesis y jefe de la unidad funcional de mama del Hospital General Universitario de Valencia. Por sus enseñanzas durante mi estancia allí y su desinteresada colaboración en la realización de la tesis.

A Dra. Amalia Talens, codirectora de la tesis y una de mis profesoras de radiología de la Universidad de Valencia, que me ha impulsado a la investigación y al desarrollo del trabajo de la tesis.

A los integrantes de la Unidad Funcional de Mama del Hospital General Universitario de Valencia: oncólogos, cirujanos, radioterapeutas, anatomopatólogo, psicólogo, radiólogos... por la ilusión y estímulo de trabajar en equipo.

A la Dra. Elvira Buch y Dr. José María Pascual por su gran guía en este camino y sus ánimos constantes, gracias por transmitir esa pasión por la medicina.

A los compañeros radiólogos e informáticos que me ayudaron en la obtención de datos e imágenes.

A todas las pacientes y personas que han formado parte del estudio.

A mi familia por los momentos robados, gracias a ellos he podido llegar hasta aquí.





|            |   |     |
|------------|---|-----|
| 1.1.4.2.5. | Tratamiento quimiopreventivo.....   | 53  |
| 1.1.4.2.6. | Seguimiento radiológico.....  | 54  |
| 1.2.       | Diagnóstico. Técnicas de imagen en el cáncer de mama .....  | 54  |
| 1.2.1.     | Clínica.....  | 54  |
| 1.2.2.     | Diagnóstico por imagen de cáncer de mama.....   | 56  |
| 1.2.3.     | Mamografía.....   | 58  |
| 1.2.4.     | Ecografía.....  | 71  |
| 1.2.5.     | Resonancia Magnética .....  | 73  |
| 1.2.6.     | Procedimientos intervencionistas.....   | 89  |
| 1.2.7.     | Unidades multidisciplinarias de mama.....   | 90  |
| 1.2.8.     | Justificación del estudio .....   | 93  |
| 2.         | HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVO.....  | 94  |
| 2.1.       | Hipótesis .....   | 94  |
| 2.2.       | Objetivo.....   | 94  |
| 2.2.1.     | Objetivo principal .....  | 94  |
| 2.2.2.     | Objetivos secundarios.....  | 94  |
| 3.         | MATERIAL Y MÉTODO .....   | 95  |
| 3.1.       | Material .....  | 95  |
| 3.1.1.     | Entorno sociodemográfico .....  | 95  |
| 3.1.2.     | Técnicas de imagen para el estudio de las pacientes con cáncer de mama en la unidad de mama. .... | 97  |
| 3.2.       | Método .....  | 98  |
| 3.2.1.     | Diseño metodológico del estudio .....   | 98  |
| 3.2.2.     | Criterios de inclusión.....   | 100 |
| 3.2.3.     | Criterios de exclusión.....   | 101 |
| 3.2.4.     | Protocolo aplicado según técnicas de imagen.....  | 101 |

|          |   |     |
|----------|---|-----|
| 3.2.5.   | Estudio histopatológico de las lesiones adicionales detectadas por ecografía y/o en pacientes con cáncer mama ..... | 102 |
| 3.2.6.   | Métodos estadísticos.....   | 105 |
| 4.       | RESULTADOS.....   | 107 |
| 4.1.     | Descripción de la muestra .....   | 107 |
| 4.2.     | Datos de imagen .....   | 108 |
| 4.2.1.   | Resultados en mamografía inicial. ....  | 108 |
| 4.2.2.   | Resultados ecográficos iniciales. ....  | 113 |
| 4.2.3.   | Resultados tras RM de estadificación en pacientes con cáncer de mama  | 118 |
| 4.2.3.1. | Análisis de las lesiones adicionales tras RM de estadificación de cáncer de mama .....                              | 124 |
| 4.2.4.   | Resultados tras ecografía dirigida. ....  | 127 |
| 4.2.5.   | Resultados tras biopsia de las lesiones adicionales en pacientes con cáncer de mama. ....                           | 131 |
| 4.3.     | Cambio en estrategia quirúrgica o en el tratamiento global según dichos hallazgos.....                              | 135 |
| 5.       | DISCUSIÓN.....  | 140 |
| 5.1.     | Consideraciones sobre los resultados.....   | 140 |
| 5.2.     | Comparación de nuestros resultados con la bibliografía actual.....  | 141 |
| 5.3.     | Papel de la Resonancia Magnética (RM) en las lesiones premalignas.  | 147 |
| 5.4.     | Unidades de mama en los servicios de radiodiagnóstico. ....   | 148 |
| 6.       | CONCLUSIÓN.....   | 150 |
| 7.       | BIBLIOGRAFIA.....   | 152 |

## ÍNDICE FIGURAS

Fig. 1: Carcinoma ductal infiltrante.

Fig. 2: Carcinoma lobulillar infiltrante, carece de cohesividad celular.

Fig. 3: Carcinoma tubular, proliferación de tubulos sobre estroma desmoplásico.

Fig. 4: Carcinoma mucinoso, se compone de grupos celulares generalmente con escasa atipia, flotando sobre lagos de mucina.

Fig. 5: Cistoadenocarcinoma mucinoso.

Fig. 6: Carcinoma medular, células muy atípicas y frecuentes mitosis.

Fig. 7: Carcinoma metaplásico, diferenciación del epitelio neoplásico hacia epitelio escamoso y/o elementos mesenquimales.

Fig. 8: Carcinoma adenoide quístico, células epitelias (CK7, CK8/18+) y mioepiteliales (p63, calponina, actina y queratinas +) dispuestas en un patrón cribiforme, tubular o sólido.

Fig. 9: Carcinoma con diferenciación apocrina, varios carcinomas infiltrantes como in situ pueden mostrar diferenciación apocrina.

Fig. 10: Microcalcificaciones agrupadas amorfas que corresponden anatomopatológicamente a atipia de epitelio plano.

Fig. 11: Microcalcificaciones pleomórficas. Hiperplasia ductal atípica.

Fig. 12: Calcificaciones con disposición lineal frecuentes en carcinoma in situ.

Fig. 13: Distorsión, líneas que confluyen a un punto sin nódulo asociado. Cicatriz radial.

Fig. 14: RM mamaria, curvas de captación de contraste.

Fig.15: Mapa distributivo de la población valenciana dependiente del Departamento de Salud 9.

Fig.16: Clasificación de los diferentes motivos de realización de RM mamarias en dicho periodo de tiempo.

Fig.17: Patrones de densidad mamográfica en las pacientes donde se realizó la RM de estadificación.

Fig.18: Hallazgos descriptivos mamográficos en ambas mamas (inicialmente sospechosa y contralateral).

Fig. 19: Categoría BI-RADS® en mamografía.

Fig. 20: Localización específica según cuadrantes y líneas divisorias en ecografía inicial.

Fig. 21: Hallazgos ecográficos obtenidos en ecografía inicial en ambas mamas.

Fig. 22: Nueva categorización BI-RADS® tras ecografía, aumentan los BI-RADS® 5 en la mama sospechosa y en la contralateral los BI-RADS® 3.

Fig. 23: Tamaño medio en ecografía inicial, medido el eje máximo en milímetros.

Fig. 24: Hallazgos ecográficos desglosados de la sospecha de afectación axilar en ecografía ( lo más frecuente es el engrosamiento cortical mayor de 3.5mm).

Fig. 25: Localización por cuadrantes en RM y comparación con ecografía previa.

Fig. 26: Diferencias en los tamaños de la neoplasia inicial en ecografía y tras RM.

Fig. 27: Hallazgos descriptivos de las lesiones adicionales en RM.

Fig.28: Categorías BI-RADS® de las lesiones adicionales detectadas en RM.

Fig. 29: Subtipos histológicos de las neoplasias diagnosticadas inicialmente.

Fig. 30: Cambio en la estrategia quirúrgica.

Fig. 31: Tipos de cirugías en pacientes con lesiones adicionales.

Fig. 32: Hallazgos benignos en biopsias con cambios en la anatomía patológica final tras biopsia quirúrgica. Beneficio terapéutico.

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla1: Grados histopatológicos del cancer de mama según el NHS©Cancer Screening Programmes 2005. Los grados de diferenciación influyen en el pronóstico y tratamiento.

Tabla2: Localización: lateralidad en distintas técnicas de imagen.

Tabla 3: Hallazgos descriptivos mamográficos.

Tabla 4: Clasificación BI-RADS© en estudio mamográfico inicial.

Tabla 5: Hallazgos ecográficos obtenidos en ecografía inicial en ambas mamas.

Tabla 6: Nueva categorización BI-RADS© tras ecografía, aumentan los BI-RADS© 5 en la mama sospechosa y en la contralateral los BI-RADS© 3.

Tabla 7: Detección de signos de afectación axilar según técnicas de imagen.

Tabla 8: Resultados de localización tras RM.

Tabla 9: Localización por cuadrantes en RM y comparación con ecografía previa. (Discrepancias dado que varia la morfología y posición de la mama durante el estudio de RM).

Tabla 10: Hallazgos descriptivos en las 3 técnicas: mamografía, ecografía y resonancia mamaria.

Tabla 11: Análisis de los BI-RADS© obtenidos según 3 técnicas, tras RM aparecen los BI-RADS© 6 (ya que suele estar confirmada la sospecha con la AP) y aumento de lesiones sospechosas BI-RADS© 4 en la mama contralateral.

Tabla 12: Diferencias en los tamaños de la neoplasia inicial en ecografía y tras RM.

Tabla 13: Localización de las lesiones adicionales detectadas en RM.

Tabla 14: Localización tras ecografía dirigida de las lesiones adicionales.

Tabla 15: Categoría BI-RADS© tras ecografía dirigida de las lesiones adicionales.

Tabla 16: Tamaño de las lesiones adicionales detectadas en RM y ecografía dirigida.

Tabla 17: Resumen de las biopsias dirigidas a la lesión adicional detectada con guía ecográfica o guía RM.

Tabla 18: Resultados histopatológicos de las lesiones adicionales biopsiadas.

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ACR: American College of Radiology

AEP: Atipia de Epitelio Plano

AJCC: American Joint Committee on Cancer

BI-RADS©: Breast Imaging Reporting and Data System.

BAG: Biopsia con Aguja Gruesa

BAV: Biopsia Asistida por Vacío.

BRCA: gen brazo largo cromosoma 17.

BSGC: Biopsia Selectiva del Ganglio Centinela.

CC: (proyección mamografía) Cráneo-Caudal

CEA: Antígeno Carcinoembrionario.

CDI: Carcinoma Ductal Infiltrante.

CDIS: Carcinoma Ductal In Situ.

CHGUV: Consorcio hospital General Universitario de Valencia.

CLIS: Carcinoma Lobular In Situ.

EUSOMA: European Society of Breast Cancer Specialist.

FOV: Field Of View.

FSE : Secuencia Fast Spin Eco.

GRE: Secuencia Eco de Gradiente.

G: Gauges, calíber.

Gy: Gray.

HDA: Hiperplasia Ductal Atípica.

HLA: Hiperplasia Lobulillar Atípica.

IARC: International Agency for Research on Cancer.

IV: IntraVenoso

MIP: Proyección de Máxima Intensidad.

MPR: Reconstrucción MultiPlanar

NL: Neoplasia Lobulillar

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

TER: Técnicos En Radiología.

T1. Secuencia potenciada en ...

T2. Secuencia potenciada en....

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OML: (proyección mamografía) OblicuoMedioLateral.

PAAF: Punción Aspiración Con Aguja Fina.

PACS: Picture Archiving Communications System.

RA: Receptores Androgénicos.

RE: Receptores Estrogénicos.

RP: Receptores Progesterona.

RECIST: Criterios de Evaluación de Respuesta de los Tumores Sólidos.

RM: Resonancia magnética.

ROI: Región de Interés.

SBI: Society of Breast imaging.

SEDIM: Sociedad Española de Diagnóstico e Intervencionismo Mamario.

SESPM: Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria.

SNR: Signal To Noise Ratio.

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences.

STIR: Short Time Inversion Recovery.

T: Tesla.

TNM: Tumor, Node, Metastatic.

TSH: Terapéutica Hormonal Sustitutiva.

UDLT: Unidad Ductolobulillar Terminal.

UICC: International professional non-government organization dedicated to the global Control of Cancer.

VPP: Valor Predictivo Positivo.

VPN: Valor Predictivo Negativo.

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. Cáncer de mama

### 1.1.1. Definición

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en la mujer. En Europa es la primera causa de muerte por cáncer siendo la segunda causa en los EEUU<sup>1</sup>.

El diagnóstico en estadios tempranos, un eficaz manejo y un óptimo tratamiento han demostrado que pueden disminuir de forma importante la tasa de mortalidad por cáncer de mama<sup>2,3</sup>.

### 1.1.2. Epidemiología del cáncer de mama

#### 1.1.2.1. Incidencia

El cáncer de mama es el segundo cáncer más común en el mundo y el cáncer más frecuente entre las mujeres. Se producen 1,67 millones de nuevos casos de cáncer al año (Globocan 2012) aproximadamente el 25 % de todos los cánceres. Es el cáncer más común en las mujeres tanto en los países más desarrollados y los menos desarrollados. Las tasas de incidencia varían casi cuatro veces entre las diferentes regiones del mundo, con tasas que van desde 27 por 100.000 en el África central y Asia oriental y el 96 en Europa occidental. La incidencia de cáncer de mama está aumentando en el mundo desarrollado debido a la mayor esperanza de vida y la adopción de modos de vida occidentales.

### 1.1.2.2. Mortalidad y supervivencia del cáncer de mama

El cáncer de mama es la quinta causa de muerte por cáncer en general, no obstante, es la causa más frecuente de muerte por cáncer en las mujeres en las regiones menos desarrolladas (14.3 % del total), y actualmente es la segunda causa de muerte por cáncer en las regiones más desarrolladas (15,4%) después del cáncer de pulmón.

Las diferencias en las tasas de mortalidad entre las diferentes regiones del mundo son menores que las diferencias en la incidencia, debido a que la supervivencia es más favorable en las regiones desarrolladas a pesar de la alta incidencia, la mayoría (más del 60%) de las defunciones por esa causa se registran en los países en desarrollo.

La edad de máxima incidencia está por encima de los 50 años, pero un pequeño porcentaje (alrededor del 6%) se diagnostica en mujeres menores de 35 años.

Las tasas de supervivencia del cáncer mamario varían mucho en todo el mundo, desde el 80% o más en América del norte, Suecia y Japón, pasando por un 60% aproximadamente en los países de ingresos medios, hasta cifras inferiores al 40% en los países de ingresos bajos. Las bajas tasas de supervivencia observadas en los países

Poco desarrollados pueden explicarse principalmente por la falta de programas de detección precoz, que hace que un alto porcentaje de mujeres acudan al médico con la enfermedad ya muy avanzada, pero también por la falta de servicios adecuados de diagnóstico y tratamiento.

La supervivencia por cáncer de mama en los países de nuestro entorno ha mejorado notablemente en los últimos 20 años (anualmente se incrementa la supervivencia por este tumor un 1,4%). Las mejoras en el diagnóstico precoz y en los tratamientos ha permitido que la supervivencia global a los 5 años del diagnóstico de este tumor sea del 82,8% en España (Eurocare-4), por encima de la media europea, y similar a los países con las mejores cifras de supervivencia<sup>2-5</sup>.

#### 1.1.2.3. Factores de riesgo del cáncer de mama

Se conocen bien varios factores de riesgo del cáncer de mama. Sin embargo en la mayoría de las mujeres afectadas por este tumor, no es posible identificar factores de riesgo específicos (IARC, 2008).

Los antecedentes familiares de cáncer de mama multiplican el riesgo por dos o tres. Algunas mutaciones, sobre todo en los genes BRCA1, BRCA2 y P53, se asocian a un riesgo muy elevado de ese tipo de cáncer. Sin embargo, esas mutaciones son raras y explican solo una pequeña parte de la carga total de cáncer mamario<sup>5,6</sup>.

Los factores reproductivos asociados a una exposición prolongada a estrógenos endógenos, como una menarquía precoz, una menopausia tardía, nuliparidad, una edad madura del primer parto, figuran entre los factores de riesgo más importantes del cáncer de mama (Pike et al., 2007). Las hormonas exógenas también conllevan un mayor riesgo de cáncer de mama, por lo que las usuarias de anticonceptivos orales y de tratamientos de sustitución hormonal tienen más riesgo que las mujeres que no usan esos productos. La lactancia materna tiene un efecto protector (IARC, 2008).

Otros factores de riesgo modificables como el tabaco, el alcohol, el sedentarismo, la obesidad, alto consumo de grasa, el menor consumo de folatos, exposición a plaguicidas, la exposición precoz a altas dosis de radiaciones ionizantes, contribuyen a la carga global de cáncer de mama.

El 21% de todas las muertes por cáncer de mama registradas en el mundo son atribuibles al consumo de alcohol, el sobrepeso y la obesidad, y la falta de actividad física (Danaei et al., 2005). Esa proporción podría ser mayor en los países de ingresos altos (27%), y el factor más importante fue el sobrepeso y la obesidad.

La diferente incidencia del cáncer de mama en los países desarrollados y los países en desarrollo puede explicarse en parte por los efectos de la alimentación, unidos a la mayor edad del primer embarazo, el menor número de partos y el acortamiento de la lactancia (Peto, 2001).

En las últimas décadas se observa que las tendencias de mortalidad e incidencia de este tumor se han invertido, lo que sugiere que tanto las políticas de prevención primaria como secundaria y la mejora en los tratamientos están siendo efectivas.

Algunos artículos recientes que analizan las tendencias de mortalidad y de incidencia (Toriola 2013), encuentran que las divergencias entre incremento de incidencia y disminución de la mortalidad de las últimas décadas puede explicarse además de por diagnóstico precoz y las mejoras en los tratamientos, por la acción de diversos factores de riesgo que han determinado probablemente un incremento de los cánceres de mama receptores estrogénicos RE+

dependientes de factores hormonales pero con mejores respuesta al tratamiento y una disminución de los RE-, cuya disminución se relaciona con mejoras en estilos de vida (nutrición, actividad física,...).

En cuanto a los factores nutricionales, algunos autores encuentran que la ingesta de a-caroteno, b-caroteno y otros nutrientes se asocian inversamente con el riesgo de cáncer de mama para tumores RE- (Zhang, 2012) y no se asocian con los RE+, aunque existen dudas si la asociación observada se debe estos o a otros componentes en las mismas fuentes de alimentos. Una mayor ingesta de frutas también se asoció con un menor riesgo de cáncer de mama RE- en las mujeres postmenopáusicas. La dieta mediterránea (Buckland, 2013) se asoció inversamente con el riesgo de cáncer de mama en las mujeres postmenopáusicas. La asociación fue más pronunciada en los tumores RE-/RP-.

En cuanto a la actividad física en un metanálisis publicado en el 2013 (Zhang, 2013), se constata que el efecto protector de la actividad física parece ser mayor en tumores sin receptores hormonales y también es mayor en mujeres sin sobrepeso. La densidad de la mama es otro factor que se ha estudiado como un fenotipo de riesgo para el cáncer de mama.

En una revisión sistemática respecto al riesgo en las mujeres entre 40-49 años (Nelson, 2013) se evidenció el incremento del riesgo en este grupo de mujeres para: antecedentes familiar, densidad mamográfica alta, biopsias previas, factores reproductivos (nuliparidad, edad en el primer hijo). Esta revisión concluye que mamas extremadamente densas y los familiares de primer grado con cáncer de mama se asocian con un aumento de riesgo de cáncer de mama 2 veces mayor en las mujeres de 40 a 49 años.

Las estrategias de prevención primaria aunque prometedoras, actualmente no pueden eliminar la mayoría de los casos de cáncer de mama, por ello la detección precoz con vistas a mejorar el pronóstico y la supervivencia de esos casos sigue siendo la piedra angular del control del cáncer de mama.

### 1.1.3. Tipos histológicos de carcinoma de mama

La OMS en el año 2012, clasificó en las siguientes categorías los tumores de mama: tumores epiteliales, mesenquimales, fibroepiteliales, del pezón, linfoma maligno, metástasis y tumores del varón<sup>7</sup>.

Repasaremos de forma más individualizada los tumores epiteliales:

- Carcinoma ductal infiltrante (CDI)
- Carcinoma papilar
- Carcinoma lobulillar infiltrante (CLI)
- Carcinoma tubular
- Carcinoma cribiforme
- Carcinoma mucinoso y con células en anillo de seno
- Carcinoma con características medulares
- Carcinoma metaplásico
- Carcinoma adenoide quístico
- Carcinoma con diferenciación apocrina
- Otros subtipos y variantes más raros

El cáncer de mama 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 (factores pronósticos y factores predictivos).

Los factores pronósticos (tipo histológico, grado de diferenciación, invasión linfovascular, estadio) nos informan sobre la historia natural y la evolución de la

enfermedad, sin tratamiento. Reflejan la mayor o menor agresividad de la enfermedad.

Los factores predictivos nos informan sobre la probabilidad de respuesta o resistencia a un tratamiento determinado. Respecto a estos últimos, en todos los carcinomas infiltrantes de mama, mediante inmunohistoquímica, se miden receptores de estrógenos (RE), receptores de progesterona (RP) y HER-2. También se suele realizar de rutina factores de proliferación tales como Ki 67. Las técnicas de realización así como el método de cálculo del grado de positividad siguen normas internacionales.

Dichas guías estandarizadas también se aplican en la determinación factores pronósticos como el estadio (el sistema usado es el TNM, publicado por AJCC/UICC) y el grado de diferenciación tumoral (cuanto más o menos se parece el tumor al tejido del que se origina), para lo cual seguimos el sistema de Bloom y Richardson modificado por Elston y Ellis, y se evalúan tres características tumorales: formación de túbulos o glándulas, pleomorfismo nuclear y número de mitosis, puntuando cada característica de 1 a 3, sumando dicha puntuación obteniendo un total de 3-5 puntos (grado 1, o bien diferenciado), 6-7 (grado 2, moderadamente diferenciado) o 8-9 (grado 3 o pobremente diferenciado) (tabla 1).



**Cancer Screening Programmes**

# Breast Cancer Grading

## Nottingham Criteria

Accurate grading of invasive breast cancer requires good fixation, processing, section cutting, staining and careful application of grading criteria. In the UK, about 20% of symptomatic breast cancers are grade 1, 30% grade 2, and 50% grade 3. These proportions may be different in asymptomatic cancers detected by mammographic screening. Special type cancers (lobular, etc) should also be graded. Three separate scores are given:

**Gland (acinus) formation**

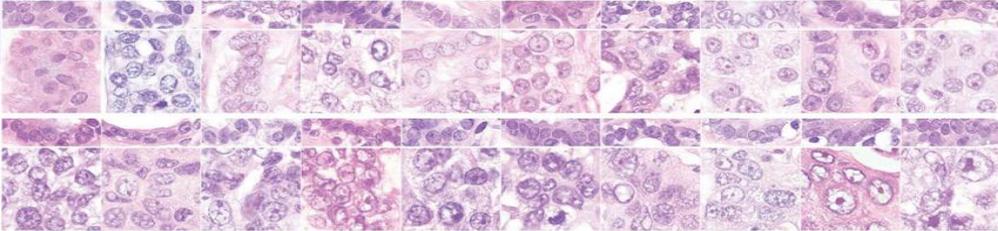
Score 1: more than 75% of the whole carcinoma forms acini  
 Score 2: 10–75% of the whole carcinoma forms acini  
 Score 3: less than 10% of the whole carcinoma forms acini

Only score clearly formed glandular lumens surrounded by polarised cancer cells

**Nuclear atypia/pleomorphism**

Only about 5% of symptomatic cancers score 1 for nuclear atypia; about 50% score 3.

Score 1: nuclei only slightly larger than benign breast epithelium (< 1.5 × normal area); minor variation in size, shape and chromatin pattern  
 Score 2: nuclei distinctly enlarged (1.5–2 × normal area), often vesicular, nucleoli visible; may be distinctly variable in size and shape but not always  
 Score 3: markedly enlarged vesicular nuclei (> 2 × normal area), nucleoli often prominent; generally marked variation in size and shape but atypia not necessarily extreme



Nuclei of 20 consecutive breast cancers by increasing mean nuclear area (left to right, top to bottom). Paired non-neoplastic breast epithelium is shown above each case for comparison. Only one cancer (top left) has nuclei which score 1. The others in the top row score 2. All 10 in the bottom row score 3.

**Mitosis counts**

Measure diameter of high power field (hpf) on your microscope to the nearest 0.01 mm. Always use same objective and eyepieces; if either is changed, measure again. Read score thresholds from table below. Scan sections to find area with most mitotic activity (often at tumour edge). In this area count definite mitoses in 10 consecutive fields. Skip fields with few carcinoma cells or obvious necrosis. Convert to score (1–3).

| Field diameter (mm) |    |      | Mitotic frequency score |      |    | Field diameter (mm) |     |      | Mitotic frequency score |       |     | Field diameter (mm) |   |   | Mitotic frequency score |   |   |
|---------------------|----|------|-------------------------|------|----|---------------------|-----|------|-------------------------|-------|-----|---------------------|---|---|-------------------------|---|---|
| 1                   | 2  | 3    | 1                       | 2    | 3  | 1                   | 2   | 3    | 1                       | 2     | 3   | 1                   | 2 | 3 | 1                       | 2 | 3 |
| 0.40                | ≤4 | 5–9  | ≥10                     | 0.50 | ≤7 | 8–14                | ≥15 | 0.60 | ≤10                     | 11–20 | ≥21 |                     |   |   |                         |   |   |
| 0.41                | ≤4 | 5–9  | ≥10                     | 0.51 | ≤7 | 8–14                | ≥15 | 0.61 | ≤10                     | 11–21 | ≥22 |                     |   |   |                         |   |   |
| 0.42                | ≤5 | 6–10 | ≥11                     | 0.52 | ≤7 | 8–15                | ≥16 | 0.62 | ≤11                     | 12–22 | ≥23 |                     |   |   |                         |   |   |
| 0.43                | ≤5 | 6–10 | ≥11                     | 0.53 | ≤8 | 9–16                | ≥17 | 0.63 | ≤11                     | 12–22 | ≥23 |                     |   |   |                         |   |   |
| 0.44                | ≤5 | 6–11 | ≥12                     | 0.54 | ≤8 | 9–16                | ≥17 | 0.64 | ≤11                     | 12–23 | ≥24 |                     |   |   |                         |   |   |
| 0.45                | ≤5 | 6–11 | ≥12                     | 0.55 | ≤8 | 9–17                | ≥18 | 0.65 | ≤12                     | 13–24 | ≥25 |                     |   |   |                         |   |   |
| 0.46                | ≤6 | 7–12 | ≥13                     | 0.56 | ≤8 | 9–17                | ≥18 | 0.66 | ≤12                     | 13–24 | ≥25 |                     |   |   |                         |   |   |
| 0.47                | ≤6 | 7–12 | ≥13                     | 0.57 | ≤9 | 10–18               | ≥19 | 0.67 | ≤12                     | 13–25 | ≥26 |                     |   |   |                         |   |   |
| 0.48                | ≤6 | 7–13 | ≥14                     | 0.58 | ≤9 | 10–19               | ≥20 | 0.68 | ≤13                     | 14–26 | ≥27 |                     |   |   |                         |   |   |
| 0.49                | ≤6 | 7–13 | ≥14                     | 0.59 | ≤9 | 10–19               | ≥20 | 0.69 | ≤13                     | 14–27 | ≥28 |                     |   |   |                         |   |   |

**Final grading**

Add scores for acinus formation, nuclear atypia and mitosis count. Total score must be in the range 3–9.  
 Total score 3, 4 or 5 = **grade 1** Total score 6 or 7 = **grade 2** Total score 8 or 9 = **grade 3**

Prepared by Dr James J Going, Department of Pathology, Western Infirmary, Glasgow, based on Elston CW, Ellis IO, Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1991; 19: 403–410, and reproduced with permission.  
 © NHS Cancer Screening Programmes 2005. Printed by Charlesworth, Wakefield.  
 Additional copies are available from DH Publications Orderline (tel 08701 555 455 or email doh@prolog.uk.com) quoting BGRADPSTR.

Tabla 1

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

También nos sirve esta técnica para valorar el grado de diferenciación y el estadio patológico (tamaño del tumor y número de ganglios metastásicos (factores pronósticos)).

Además de la hematoxilina-eosina disponemos de técnicas inmunohistoquímicas<sup>7</sup>, que nos ayudan en ocasiones en diferenciar lesiones benignas de malignas (importante cuando disponemos de muestras pequeñas: BAG o BAV, o en lesiones complejas y pequeñas que se descubren mediante el cribado poblacional mamográfico) y también, como comentamos anteriormente, sirven para valorar receptores hormonales (RE y RP), expresión de proteína de HER 2 e índice de proliferación (factores predictivos de respuesta a tratamiento).

Además gracias a los estudios de expresión génica, se ha realizado una nueva clasificación molecular de los carcinomas de mama, correlacionable en gran parte con los datos morfológicos e inmunohistoquímicos tumorales de los que disponemos en la práctica diagnóstica convencional, aunque no equivalentes, pero que pueden ayudar en la toma de decisiones terapéuticas<sup>7-10</sup>.

En la práctica clínica diaria, los factores pronósticos y predictivos utilizados son los anatomopatológicos convencionales (tipo histológico, tamaño del tumor, grado histológico, afectación axilar, invasión vascular linfática y perineural...) y los inmunohistoquímicos (RE, RP, HER2, p53 y Ki67). Siendo la proteína p53 un factor pronóstico reconocido y bien estudiado clínica y biológicamente pendiente de validar su utilidad. Una expresión elevada determinada por IHQ de p53 asocia a peor pronóstico en tumores de mama sin afectación axilar que no han recibido tratamiento adyuvante.

El carcinoma de mama se divide en in situ o preinvasivo e infiltrante.

El carcinoma infiltrante se divide en diversos tipos, de los cuales el más común es el carcinoma ductal infiltrante como tal (de ningún tipo específico, en inglés nos “no otherwise specified” o NST), que supone el 75% aproximadamente, de todos los cánceres de mama, y de subtipos especiales: carcinoma lobulillar infiltrante, tubular, mucinoso, papilar, etc<sup>7</sup>.

### Carcinoma ductal infiltrante

No es fácil de definir ya que su diagnóstico es de exclusión. Representa un grupo heterogéneo de tumores que no reúnen características suficientes para tipificarlos como un subtipo especial. Sus características morfológicas varían considerablemente de caso a caso, tanto en lo concerniente a la atipia citológica (de escasa a severa), como a la disposición celular (en glándulas o túbulos, en nidos sólidos, trabéculas, sincitios), también en la cantidad de mitosis presentes (figura 1).

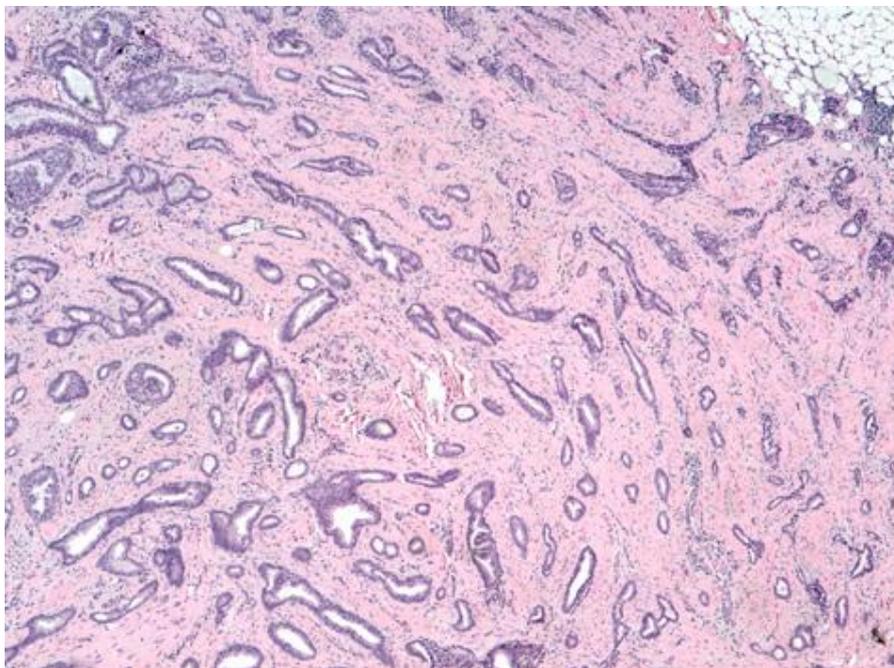


Figura 1. Carcinoma ductal infiltrante.

Por ello ha de hallarse el grado de diferenciación, ya que de ello depende en parte el pronóstico y el tratamiento. Puede acompañarse de CDIS (en aproximadamente el 80% de los casos), normalmente del mismo grado nuclear, y puede mostrar invasión vascular peritumoral, que ha de reflejarse en el informe porque también influye en el pronóstico (mayor recidiva local).

Con frecuencia se puede ver tumor de algún subtipo específico junto con carcinoma ductal infiltrante convencional. Si el componente específico es mayor del 50%, se diagnosticará como tumor mixto (por ej.: tumor mixto compuesto por CDI y carcinoma tubular).al igual que morfológicamente también es heterogéneo génicamente, pudiendo ser clasificado en subtipos en base a patrones de expresión génica. El pronóstico está muy influenciado por las variables clásicas de grado histológico, tamaño tumoral, metástasis ganglionares e invasión vascular y por predictores de respuesta terapéutica, tales como positividad o no a RE, RP y HER2, de los cuales depende también el tratamiento. Aproximadamente el 70-80% son positivos para RE y el 15% para HER2.

### Carcinoma papilar

Bajo este epígrafe podemos incluir el carcinoma papilar infiltrante, el carcinoma papilar encapsulado con invasión y el carcinoma papilar sólido infiltrante.

El carcinoma papilar infiltrante, como su nombre indica, está compuesto en más del 90% de su extensión por papilas, conformadas por ejes fibrovasculares finos revestidos por células epiteliales malignas. Es un tumor raro. El diagnóstico diferencial se ha de hacer con metástasis en mama de carcinoma papilar de otro origen, mayormente pulmón y ovario (importante la información clínica y en menor grado la inmunohistoquímica).

El carcinoma papilar encapsulado o intraquístico o enquistado, está rodeado por una cápsula conjuntiva gruesa y conformado por papilas formadas por ejes fibrovasculares revestidos por células epiteliales de grado nuclear bajo o intermedio, sin células mioepiteliales en perifería (ello va en contra de carcinoma in situ). Su pronóstico es excelente incluso con tratamiento local exclusivamente. Su estadificación es discutible, con diferentes opiniones al respecto. Algunos autores opinan que se trata de un carcinoma infiltrante indolente, de bajo grado, mínimamente invasivo. Otros, que corresponde a un tumor “en transición” entre carcinoma in situ e infiltrante. No hay acuerdo universal, sin embargo suele estadiarse como carcinoma in situ (PTIS), a no ser que la cápsula esté traspasada por el tumor, en cuyo caso se trata de un carcinoma papilar encapsulado con invasión, estudiándose en base al tamaño del tumor infiltrante fuera de la cápsula (que suele ser un carcinoma ductal convencional, no papilar). Ambos son tumores raros que pueden acompañarse de secreción por el pezón, además de ser una masa palpable.

El carcinoma papilar sólido es raro, en mujeres mayores (media de 70 años) y puede acompañarse de secreción hemorrágica por el pezón. Está compuesto por nódulos conformados por ejes fibrovasculares finos o casi invisibles y células monomorfas, pequeñas, poligonales o fusiformes, con núcleos hipercromáticos y apenas mitosis. En la mitad de los casos muestra diferenciación neuroendocrina. Suele ser HER2 negativo y RE y RP positivo y se ha de diferenciar histológicamente del papiloma y de la hiperplasia ductal usual.

### Carcinoma lobulillar infiltrante

Supone de un 5 a un 15% de los carcinomas infiltrantes de mama (con un incremento en la incidencia respecto a carcinoma ductal a partir de los años 80, lo cual puede ser al aumento del uso del tratamiento hormonal sustitutivo, o al

mayor consumo de alcohol). La edad de presentación es ligeramente superior a la del carcinoma ductal (57-65 años).

La mayoría de los casos se presentan con una masa palpable mal definida en la mama, y radiológicamente como una distorsión arquitectural o una masa espiculada, teniendo la mamografía característicamente una sensibilidad diagnóstica menor que para el carcinoma ductal. La ecografía es más sensible, pero suele infraestimar el tamaño y la RM es de ayuda, particularmente en las lesiones multifocales, aunque puede llevar a falsos positivos. Macroscópicamente es irregular y mal delimitado, difícil de ver y medir.

Histológicamente puede tener varios patrones (clásico, tipo sólido, variante alveolar, tipo pleomórfico, variante tubulolobulillar y tipo mixto), pero todos carecen de cohesividad celular.

El tipo clásico se caracteriza por proliferación de células pequeñas, no cohesivas, dispersas o dispuestas “en fila india” o “en diana” alrededor de ductos mamarios preexistentes. El citoplasma celular puede mostrar luces con material mucoide (que habrá que diferenciar de verdaderas células en “anillo de sello”). Las mitosis son raras.

Desde el punto de vista inmunohistoquímico, la mayoría son positivos para RE (80- 95%) y para RP (60-70%). Es muy rara la positividad para HER2 (aunque puede ocurrir en la variante pleomórfica). Lo mismo ocurre con la e-cadherina (que lo diferencia del carcinoma ductal, en casos dudosos), marcadores basales, mioepiteliales y P53, siendo bajo el índice de proliferación (Ki67) (figura 2).

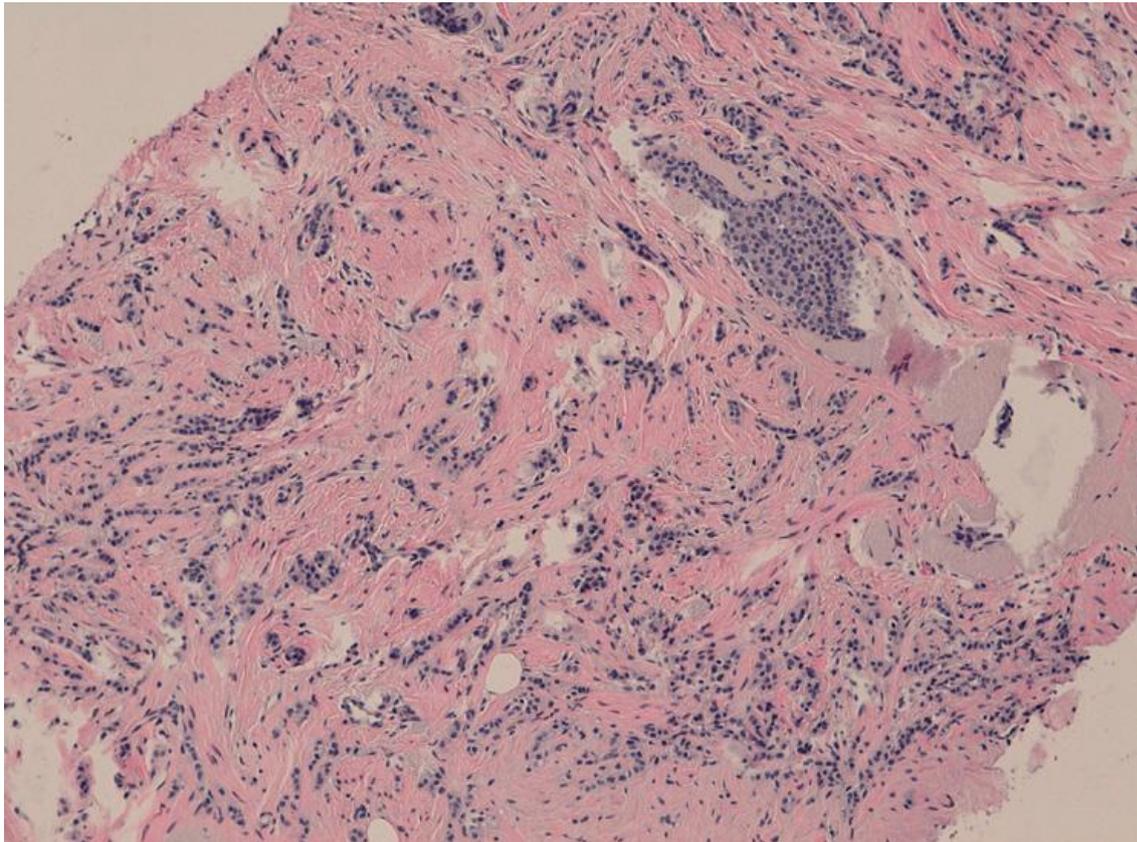


Figura 2. Carcinoma lobulillar infiltrante, carece de cohesividad celular.

En cuanto a las variantes histológicas: en el tipo sólido las células crecen en sábana (plantea diagnóstico diferencial con linfoma), son más pleomórfica y con más mitosis.

En la variante alveolar, las células crecen en agregados de al menos 20 células, debiendo diferenciarse del CLIS (mediante marcadores de células mioepiteliales). En la variante tubulolobulillar se mezclan túbulos y patrón discohesivo (para su diagnóstico seguro disponemos de la e-cadherina). El carcinoma lobulillar pleomórfico muestra mayor atipia y mitosis y puede mostrar

diferenciación apocrina, morfología histiocitoide o células en anillo de sello. En el tipo mixto se observan áreas de tipo clásico junto con otros patrones.

Desde el punto de vista génico la alteración más frecuente es la inactivación de e-cadherina, y la mayoría de los carcinomas lobulillares pertenecen al tipo luminal a de la clasificación molecular. El patrón de metástasis del carcinoma lobulillar difiere del carcinoma ductal infiltrante, el cual metastatiza con más frecuencia a pulmón, mientras el lobulillar lo hace a útero, meninges, ovario, serosas, tracto gastrointestinal y hueso.

### Carcinoma tubular

Consta de una proliferación de túbulos formados por un único tipo de células epiteliales (no hay células mioepiteliales), con escasa atipia y que constituyen más del 90% del tumor. El estroma sobre el que asientan es desmoplásico. Se asocia a atipia epitelial plana, CDIS de bajo grado y neoplasia lobulillar, con los cuales comparte inmunofenotipo y características génicas. Es casi siempre positivo para RE y RP, negativo para HER2, P53 y citoqueratinas de alto peso molecular, y tiene un muy bajo índice proliferativo.

Constituye aproximadamente el 2% de los tumores en la mayoría de las series, con mayores frecuencias en los programas de cribado. El pronóstico es excelente, con muy raras metástasis axilares, considerándose innecesaria la quimioterapia sistémica adyuvante y la disección axilar (aún en el caso de alguna metástasis), así como la radioterapia tras cirugía conservadora. Se ha de diferenciar de adenosis esclerosante, cicatriz radial/lesión esclerosante compleja (mediante marcadores de células mioepiteliales) y de adenosis microglandular (en esta entidad, también compuesta de túbulos, éstos son más redondeados, con material de aspecto coloide en su interior y las células son s100 positivas) (figura 3).

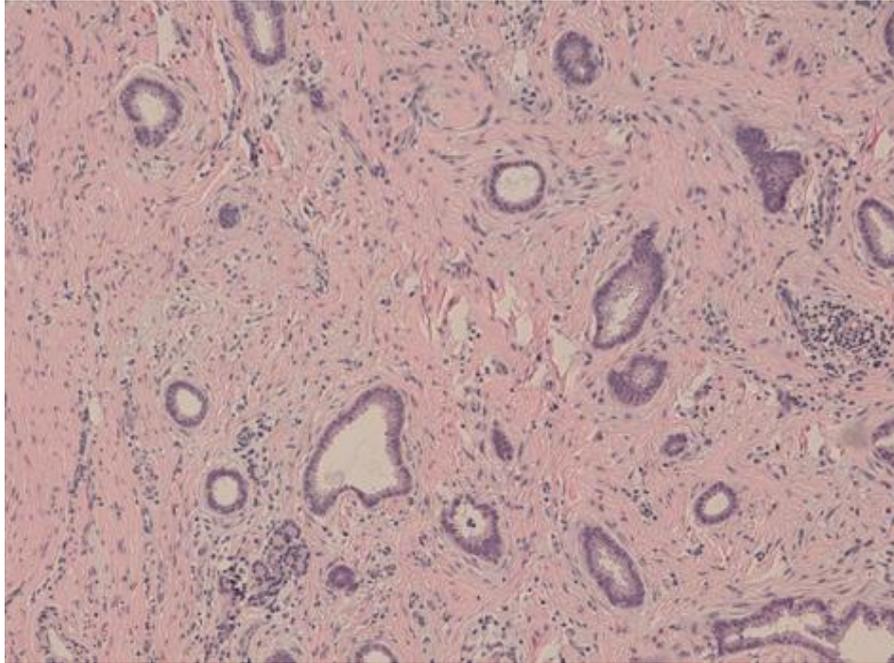


Figura 3. Carcinoma tubular, proliferación de tubulos sobre estroma desmoplásico.

### Carcinoma cribiforme

Tiene un pronóstico excelente, y se compone de células de tamaño pequeño a moderado, con leve o moderado pleomorfismo, que crecen constituyendo un patrón cribiforme, en más del 90% del tumor, sobre un estroma fibroblástico. Se asocia a CDIS, también de patrón cribiforme (en el 80% de los casos). También puede asociarse a carcinoma tubular (si éste último supone menos del 50%, se sigue considerando un carcinoma cribiforme) o con otros tipos tumorales. Se ha de diferenciar del carcinoma neuroendocrino (positivo con marcadores neuroendocrinos, como sinaptofisina, cromogranina y ENE) y del carcinoma adenoide quístico (con diferentes características inmunofenotípicas) así como de CDIS de patrón cribiforme (con células mioepiteliales periductales).

### Carcinoma mucinoso y con células en anillo de sello

El carcinoma mucinoso o coloide o mucoide constituye aproximadamente el 2% de los carcinoma de mama, en pacientes normalmente mayores (>55 años), mamográficamente simula un proceso benigno, e histológicamente se compone de grupos celulares generalmente con escasa atipia, flotando sobre lagos de mucina (figura 4), separados por finos septos conjuntivos que contienen capilares, en más del 90% del tumor. Se puede dividir en tipo a (con grandes cantidades de mucina extracelular) y tipo b o hipercelular. Este último muestra frecuentemente diferenciación neuroendocrina.

Imunofenotípicamente es positivo para RE y RP y el HER2 no está amplificado, y en la clasificación molecular pertenecen al grupo luminal A, siendo transcriptómicamente diferentes el tipo A y el tipo B (el último muestra un patrón de expresión génica similar a los tumores neuroendocrinos). El pronóstico es excelente, con pocas metástasis regionales y a distancia.

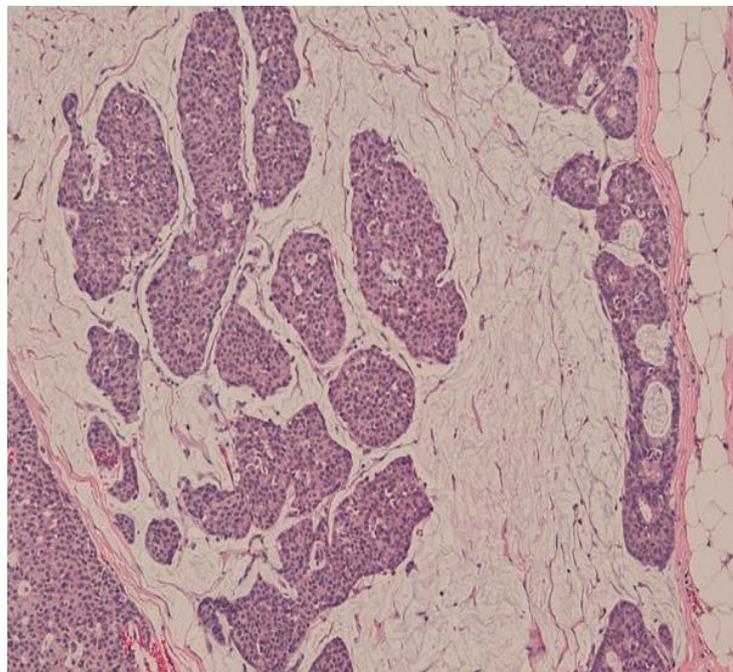


Figura 4. Carcinoma mucinoso.

Se ha de diferenciar del mucocele y del cistoadenocarcinoma mucinoso (muy raro en la mama) (figura 5).

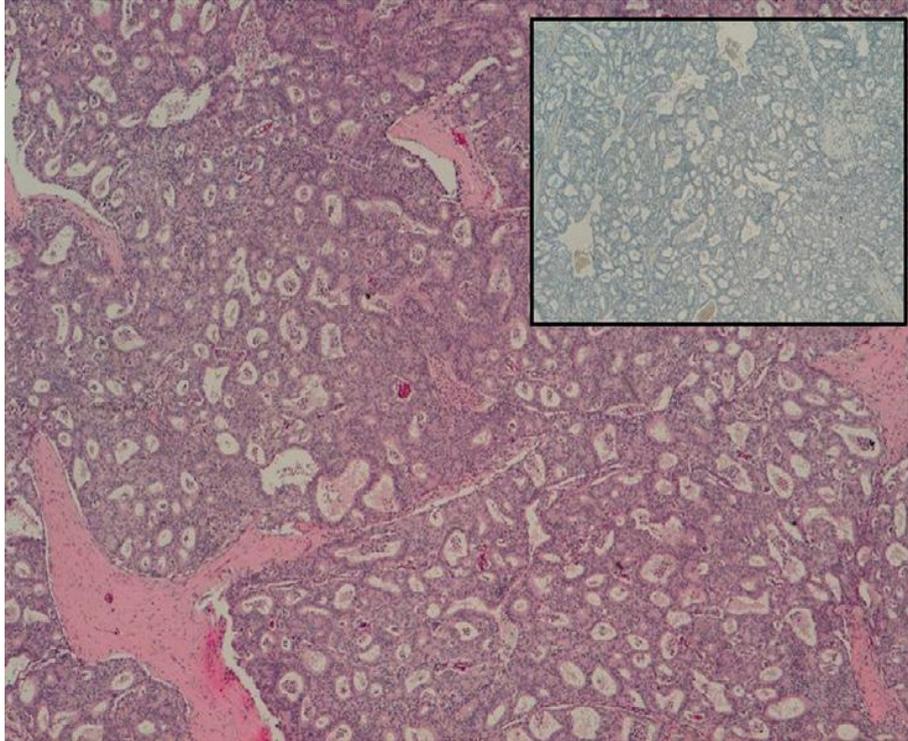


Figura 5. Cistoadenocarcinoma mucinoso.

Los carcinomas con células en anillo de sello también son ricos en mucina pero ésta se acumula en el interior de las células, empujando al núcleo hacia un lado, dando lugar a la morfología “en anillo de sello”. En mama los tumores compuestos exclusivamente por células en anillo de sello son muy raros (de hecho, no representan como tales una entidad) aunque algunos sí pueden mostrar diferenciación focal. Ésta diferenciación es más común en el carcinoma lobulillar infiltrante variante clásica y en el lobulillar pleomórfico, pero también puede verse en el carcinoma ductal infiltrante. Se ha de diferenciar de las metástasis en mama del carcinoma de células en anillo de sello de estómago y otros órganos, para lo cual nos servimos de la inmunohistoquímica: el de mama es RE, RP y GCDFP-15 positivo.

### Carcinoma con características medulares

Estos tumores se caracterizan por mostrar las siguientes características: células muy atípicas con citoplasma amplio y núcleos grandes, vesiculosos, con uno o varios nucleolos, y frecuentes mitosis atípicas.

Crece formando sincitios (en más del 75% del tumor), sin túbulos o glándulas, con abundante infiltrado linfocitario intratumoral y en el borde tumoral, el cual es liso, circunscrito, no infiltrativo.

Cuando no reúne todos estos criterios se ha denominado “carcinoma medular atípico” y “carcinoma ductal infiltrante con diferenciación medular”. Y “carcinoma medular” cuando reúne todas las características. Existe mucha discordancia diagnóstica interobservador, por lo cual la OMS recomienda que se incluyan todos dentro de la categoría de “carcinoma con características medulares”.

La mayoría son triple negativos (RE, RP y HER2), expresando frecuentemente marcadores de células basales (ck5/6 y ck14, actina de músculo liso) y también EGFR y p53. Desde el punto de vista génico, suelen pertenecer al tipo basal-like. Y la mayoría de las pacientes con mutaciones germinales en brca1 tienen carcinoma de estas características, aunque lo contrario no ocurre tan comúnmente (sólo el 13% de las pacientes con carcinoma medulares tienen mutación en brca1). Su pronóstico es mejor que el carcinoma ductal infiltrante de las mismas características, y ello parece ser debido al intenso infiltrado linfocitario (figura 6).

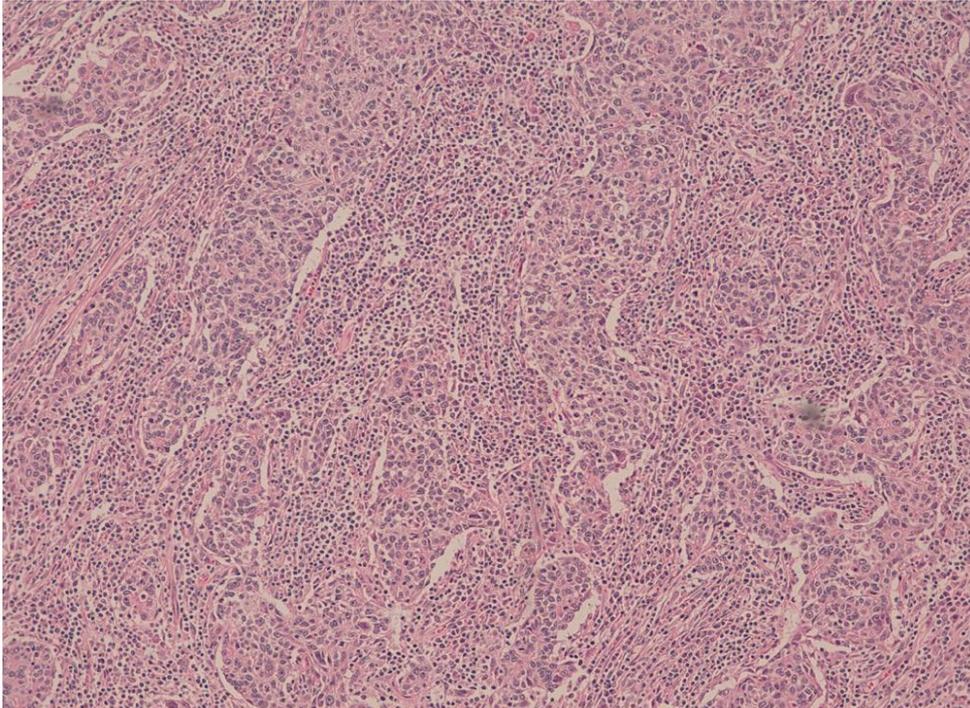


Figura 6. Carcinoma medular.

### Carcinoma metaplásico

Se caracteriza por diferenciación del epitelio neoplásico hacia epitelio escamoso y/o elementos mesenquimales tales como células rabiomíodes, condroides, óseas, fusiformes, etc., estando compuestos por carcinoma con áreas metaplásicas o sólo elementos metaplásicos. Se han llamado de muchas maneras debido a su morfología diversa: carcinosarcoma, carcinoma sarcomatoide, carcinoma con estroma pseudosarcomatoso, carcinoma de células fusiformes, carcinoma productor de matriz, etc. Comprende alrededor del 1% de todos los carcinomas infiltrantes mamarios.

La OMS recomienda hacer un diagnóstico descriptivo, pudiendo tipificarlo como: carcinoma adenoescamoso de bajo grado, carcinoma metaplásico fibromatosis-like, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células fusiformes y carcinoma con diferenciación mesenquimal (con diferenciación condroide, con

diferenciación ósea, con otros tipos de diferenciación mesenquimal). La mayoría son triple negativos y expresan queratinas 5/6 y 14 y EGFR. Por técnicas moleculares muchos pertenecen al subtipo basal-like y algunos al “bajo en claudinas”. El diagnóstico diferencial es con cistosarcoma phyllodes (figura 7).

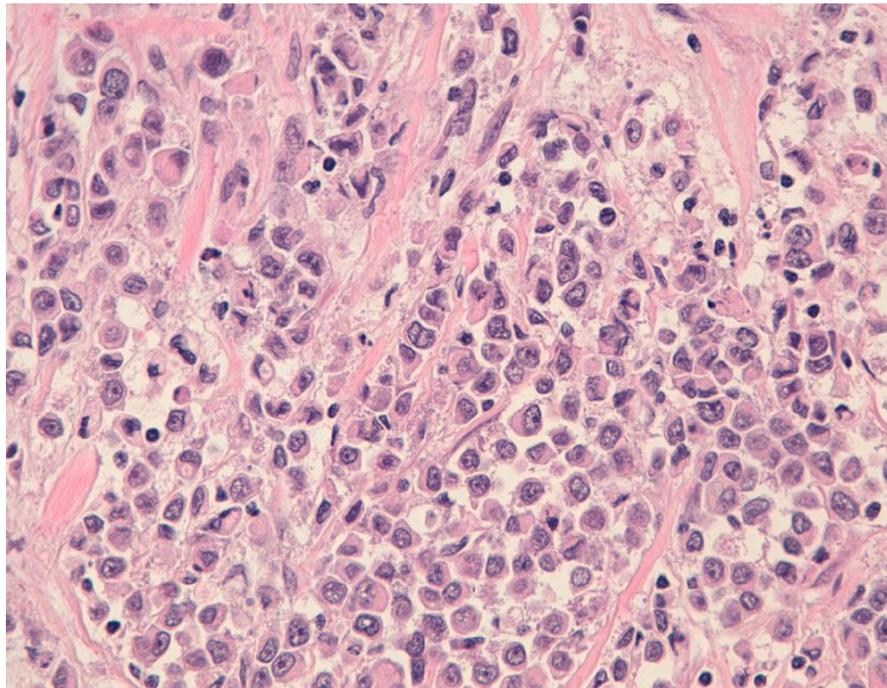


Figura 7. Carcinoma metaplásico, diferenciación del epitelio neoplásico hacia epitelio escamoso y/o elementos mesenquimales.

Pueden metastatizar a distancia (pulmón, cerebro) sin previo paso por ganglios axilares (como otros carcinomas mamarios triple negativos). El pronóstico es peor que en otros triple negativos, ya que responden mal a la quimioterapia, aunque algunos subtipos parecen tener mejor pronóstico (carcinoma fibromatosis-like y carcinoma adenoescamoso de bajo grado).

### Carcinoma adenoide quístico

Es un tumor poco frecuente en la mama (<0,1%), se da en personas mayores (edad media: 64 años), y en el 50% de los casos en región subareolar. Histológicamente es igual al de glándula salival (más frecuente, habrá que descartar clínicamente metástasis). Se compone de células epiteliales (ck7 y ck8/18 positivas) y mioepiteliales (p63, calponina, actina de músculo liso y queratinas de alto peso molecular positivas), dispuestas en un patrón “cribiforme” o “tubular” y menos frecuentemente “sólido”. Es “triple negativo” (RE, RP y HER2 negativo). Sin embargo es un tumor de bajo grado, con un pronóstico excelente, siendo muy raras las metástasis ganglionares (más frecuentes en el tipo sólido).

En más del 90% de los casos contiene la traslocación t (6,9)(q22-23;p23-24) que lleva a fusión de los genes MYB y NFIB, y conlleva a positividad inmunohistoquímica para CD117 (C-KIT), que puede ayudar en el diagnóstico (figura 8).

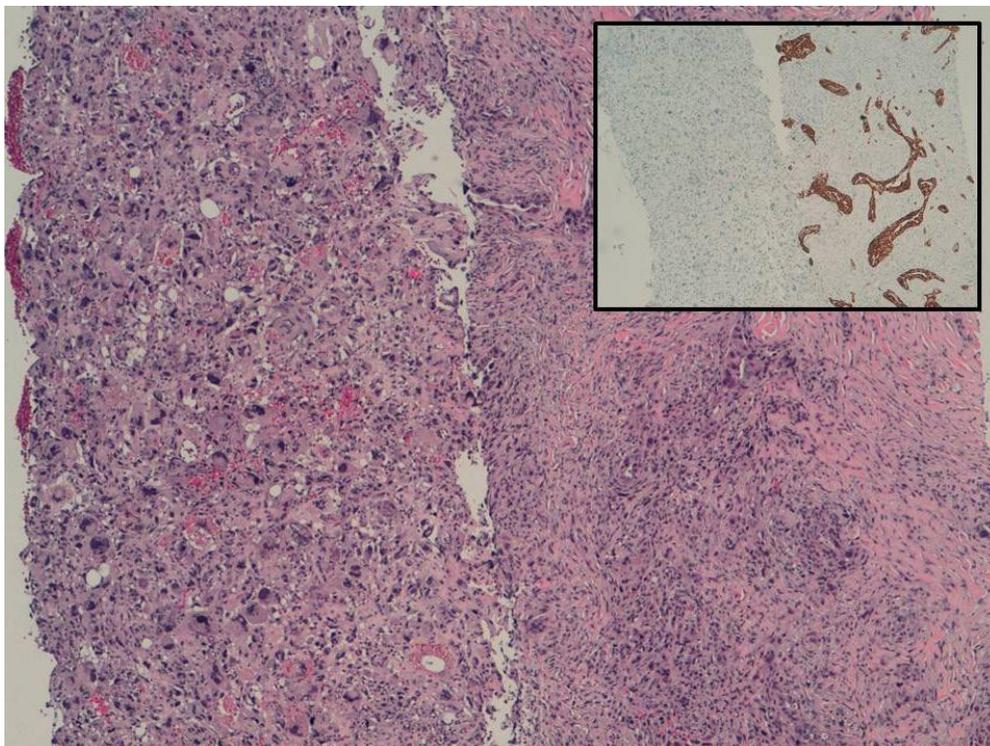


Figura 8. Carcinoma adenoide quístico.

### Carcinoma con diferenciación apocrina

Varios tipos de carcinoma de mama pueden mostrar diferenciación apocrina tanto infiltrantes (como el carcinoma ductal infiltrante convencional, el tubular, lobulillar, micropapilar y medular) como in situ. Las células apocrinas se caracterizan por poseer un citoplasma abundante, eosinofílico (células tipo a) o claro y microvacuolado (células tipo b) y un núcleo agrandado con nucleolo prominente. Con inmunohistoquímica son positivas con GCDFP-15 y receptores de andrógenos (RA) y negativas para RE y RP, siendo el her2 también positivo, frecuentemente. Se ha descrito una “firma molecular apocrina”, que no es equivalente completamente con diferenciación apocrina desde el punto de vista histológico (que comprende tumores “luminales” y “apocrinos”) (figura 9).

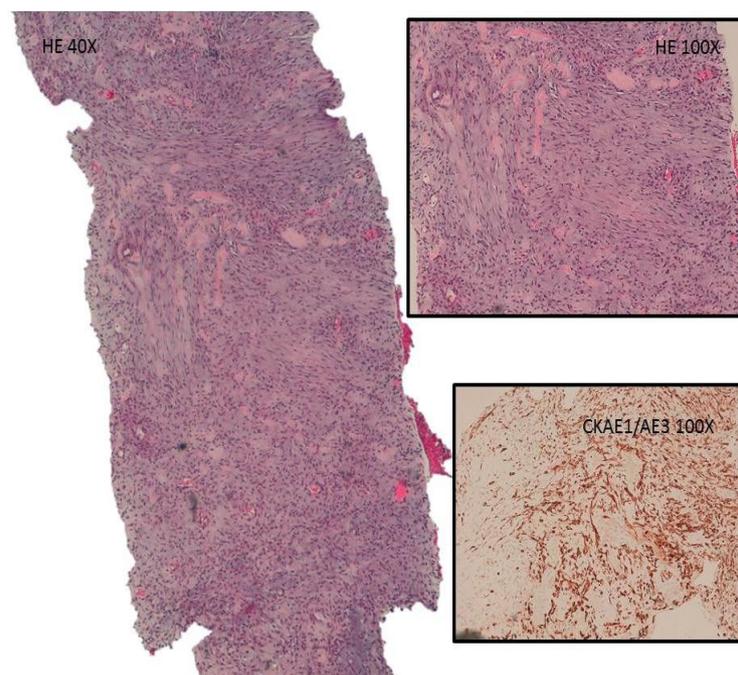


Figura 9. Carcinoma con diferenciación apocrina, varios carcinomas infiltrantes como in situ pueden mostrar diferenciación apocrina.

### Otros subtipos y variantes raros

Entre ellos podemos incluir, el carcinoma con diferenciación neuroendocrina, el carcinoma micropapilar infiltrante, el carcinoma papilar intraquístico con invasión, el carcinoma secretor, carcinoma oncocítico, carcinoma sebáceo, carcinoma mucoepidermoide, carcinoma rico en lípidos, carcinoma de células claras rico en glucógeno y carcinoma de células acinares.

#### **1.1.4. Lesiones premalignas <sup>12-14</sup>**

Las lesiones mamarias de alto riesgo para cáncer de mama son aquellas que se asocian a un mayor riesgo de desarrollar una lesión maligna. Este riesgo afecta a ambas mamas, es decir, el tener una lesión precursora en una mama también supone un riesgo de desarrollar un cáncer en la mama contralateral.

Se ha producido un aumento en la detección y diagnóstico de estas lesiones debido principalmente al aumento de la realización de controles mamográficos periódicos dentro de los programas poblacionales de detección precoz del cáncer de mama, así como a la realización de controles periódicos mediante resonancia magnética a pacientes de alto riesgo con predisposición genética de desarrollar cáncer de mama, con el consecuente incremento del número de biopsias percutáneas guiadas por métodos de imagen.

Dentro de las lesiones mamarias de alto riesgo o premalignas se incluyen las proliferaciones intraductales atípicas, la neoplasia lobulillar y las lesiones papilares.

El sistema de clasificación de las lesiones de alto riesgo en dos grupos (intraductal y lobulillar) se basa en criterios morfológicos convencionales y

plantea una progresión lineal de estas lesiones hasta el carcinoma infiltrante, que en el caso de las lesiones intraductales se cree que iría desde la hiperplasia epitelial usual, pasando por la hiperplasia ductal atípica (HDA), el carcinoma ductal in situ de bajo grado (CDIS), el CDIS de grado intermedio y el CDIS de alto grado hasta el carcinoma ductal infiltrante; mientras que las lesiones lobulillares evolucionarían desde la hiperplasia lobulillar atípica (HLA) al carcinoma lobulillar in situ (CLIS) y de ahí al carcinoma lobulillar infiltrante.

Sin embargo, recientes estudios morfológicos, inmunohistoquímicos y genéticos indican que las lesiones premalignas (tanto intraductales como lobulillares) pueden ser precursoras de lesiones neoplásicas de bajo grado nuclear, in situ e invasivas, pertenecientes a la subclase luminal a. El hallazgo ocasional de la coexistencia de atipia de epitelio plano (AEP), HDA, CDIS de bajo grado, neoplasia lobulillar, carcinoma tubular, carcinoma tubulolobulillar y carcinoma lobulillar infiltrante apoya esta teoría, así como la observación de que estas características genéticas moleculares e inmunofenotípicas que las lesiones premalignas tienen en común son distintas a las que se ven en los cánceres de alto grado.

Así se ha observado que la inactivación de un gen supresor en el cromosoma 16 está implicada en el desarrollo de un CDIS de bajo grado o bien diferenciado, mientras que la inactivación de genes situados en el cromosoma 17 está implicada en el desarrollo de CDIS de alto grado o mal diferenciado<sup>5,6</sup>.

#### 1.1.4.1. Proliferaciones intraductales atípicas <sup>14-18</sup>

Engloba un grupo de proliferaciones citológicas y arquitecturales que típicamente se originan en la unidad ductolobulillar terminal (UDLT) y que se asocian a un riesgo aumentado de desarrollar un carcinoma invasivo.

La distinción histopatológica<sup>7-13</sup> entre algunas de estas lesiones puede ser difícil, a pesar de la estandarización de los criterios histopatológicos para evitar la variabilidad intra e interobservador y mejorar la concordancia diagnóstica.

##### 1.1.4.1.1. *Atipia de epitelio plano (AEP) o hiperplasia de células columnares con atipia* <sup>12, 14, 15,18</sup>.

Se incluye dentro de las lesiones de células columnares y ha recibido múltiples denominaciones, hasta que en 2003 el grupo de trabajo de patólogos de mama de la OMS designó el término atipia de epitelio plano.

Se asocia con un aumento del riesgo de desarrollar cáncer de mama en el seguimiento, no solo en la mama en que se ha diagnosticado la lesión de riesgo sino también en la contralateral. Se ha visto que el riesgo es 2 veces mayor que el de la población general.

Es una lesión de la unidad ductolobulillar terminal en que las células epiteliales nativas son reemplazadas por una o más líneas de células epiteliales monomorfas con atipia citológica de bajo grado. Estas células generalmente son columnares y ocasionalmente cúbicas, con frecuencia con protrusiones apicales (“apical snouts”).

Los acinos de las UDLT están distendidos y pueden contener secreción luminal que puede calcificar. Las células de AEP muestran receptores de estrógenos positivos de forma difusa y no sobreexpresan HER2.

Puede coexistir con otras lesiones como la neoplasia lobulillar (hiperplasia lobulillar típica y carcinoma lobulillar in situ<sup>16</sup>), la hiperplasia ductal atípica, el carcinoma ductal in situ de bajo grado, y carcinomas invasivos de bajo grado incluyendo el carcinoma tubular, por lo que es un marcador de riesgo.

La AEP muestra un perfil inmunológico similar a la HDA y al CDIS de bajo grado. La alteración genética característica de estas lesiones de “bajo grado”, la pérdida del 16q, es el cambio más frecuentemente detectado en la AEP.

Además presenta hallazgos inmunofenotípicos y atipias citológicas similares a la HDA y al CDIS de bajo grado, por lo que algunos autores consideran que la AEP podría ser un precursor tanto del CDIS de bajo grado como de un carcinoma invasivo.

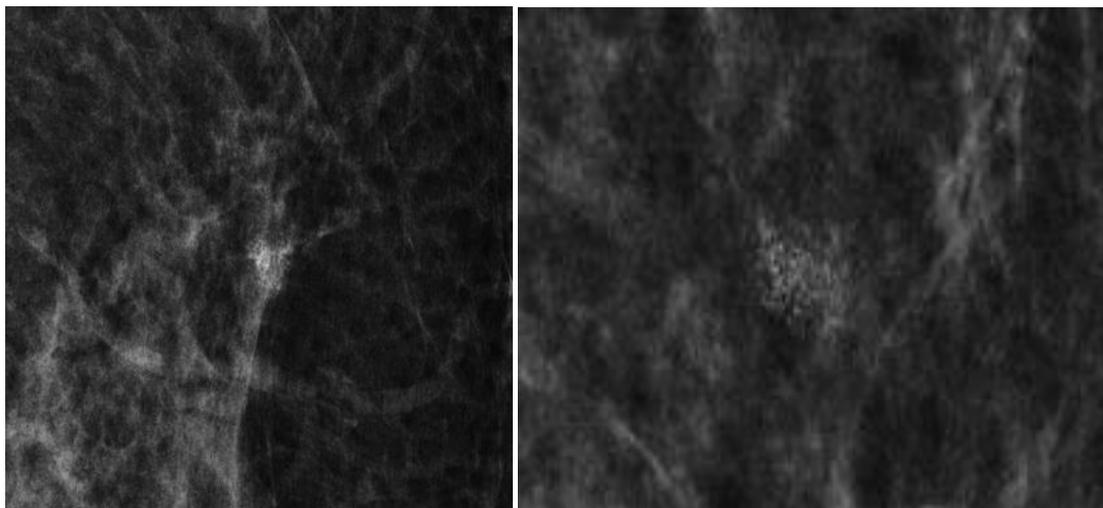


Figura 10. Microcalcificaciones agrupadas amorfas que corresponden anatomopatológicamente a atipia de epitelio plano.

Se presenta habitualmente de forma asintomática. Generalmente se detecta en la mamografía como calcificaciones, típicamente agrupadas y con morfología amorfa (figura 10).

Cuando presenta traducción ecográfica suele manifestarse como una masa irregular, de márgenes microlobulados, hipoecoica o con ecoestructura compleja.

Los hallazgos de los estudios de imagen no son específicos y su diagnóstico se establece mediante biopsia percutánea. La frecuencia de la AEP es del 1'5% del total de biopsias guiadas con estereotaxia y ecografía.

Con menor frecuencia es un hallazgo incidental en biopsias de mama realizadas por otras anomalías.

Existe controversia y falta de consenso en el manejo de estas lesiones tras su diagnóstico mediante biopsia percutánea, debido a su relativa infrecuencia y a los pocos estudios prospectivos publicados. En dos trabajos recientes y con mayor número de casos existen discrepancias en el manejo de la AEP aislada. Uzoaru et al aconsejan seguimiento radiológico por su baja incidencia de infraestimación (3%). Por el contrario Bianchi et al., en la serie más larga de AEP, aconsejan la extirpación quirúrgica debido al elevado riesgo de infraestimación tras la biopsia asistida por vacío (BAV), incluso cuando se trata de AEP pura. Aunque no existe consenso para la escisión quirúrgica o el seguimiento en la AEP, la actitud mayoritaria en la actualidad ante el diagnóstico de AEP en la biopsia percutánea, incluso en casos de AEP aislada, es la extirpación quirúrgica, porque se ha visto que en un porcentaje variable se encuentra una lesión más avanzada (hasta en un 30% en pequeñas series retrospectivas) y que pueden asociar malignidad (hasta en el 9'5% en la serie de

Bianchi et al.), siendo esta posibilidad de infradiagnóstico menor cuanto mayor es el grosor de la aguja de biopsia y mayor el volumen de tejido adquirido.

La infraestimación es mayor con la biopsia con aguja gruesa (BAG) que con la biopsia asistida por vacío (BAV) con agujas de 9 a 11-gauges, por lo que se recomienda esta última como el método diagnóstico idóneo para este tipo de lesiones. Sin embargo no carece de falsos negativos ni de un porcentaje considerable de infraestimación histológica, por lo que es discutible como alternativa a la exéresis quirúrgica.

#### 1.1.4.1.2. *Hiperplasia ductal atípica (HDA)* <sup>6, 13, 15, 17,18</sup>.

Constituye la lesión de alto riesgo más frecuente, representando el 5-10% de todas las biopsias de mama y un 20% de las biopsias realizadas por calcificaciones. Se asocia con un aumento del riesgo de desarrollar cáncer de mama, que es 4-5 veces mayor que el de la población general, y 8-10 veces mayor si se asocia con historia de cáncer de mama en un familiar de primer grado.

Es una proliferación intraductal de células epiteliales monomorfas con los hallazgos del carcinoma ductal in situ (CDIS) de bajo grado, pero en menos de dos espacios ductales o de menos de 2mm de diámetro.

Estas células epiteliales muestran típicamente pérdida de la expresión de queratinas de alto peso molecular (como la citoqueratina 5/6) y positividad difusa para receptores de estrógenos (RE), a diferencia de la hiperplasia ductal usual (HDU) donde se observa una positividad variable tanto para queratinas de alto

peso molecular como para RE. El diagnóstico diferencial debe establecerse principalmente con la HDU y el CDIS de bajo grado.

Al igual que la AEP generalmente se presenta como calcificaciones en la mamografía y suele ser un hallazgo en mujeres asintomáticas. También puede ser un hallazgo incidental en biopsias de mama realizadas por otras anomalías (figura 11).

Los hallazgos mamográficos y ecográficos son inespecíficos. Representan con frecuencia los de la lesión subyacente en el interior de la cual se desarrolla la HDA. El aspecto de las calcificaciones suele ser sospechoso (pleomórficas finas y también lineales finas o ramificadas). Pueden aparecer solas o asociadas a nódulos o distorsiones focales.

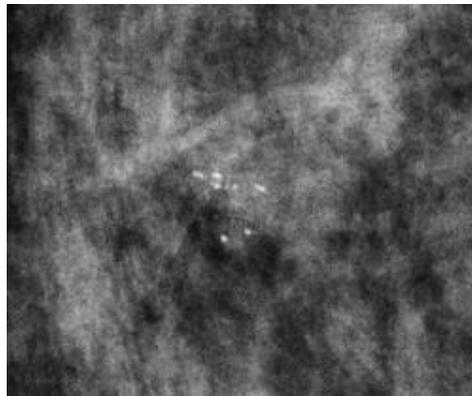


Figura 11. Microcalcificaciones pleomórficas. Hiperplasia ductal atípica.

Tampoco muestra características morfológicas ni dinámicas específicas en la resonancia magnética (RM). Es la lesión premaligna más frecuentemente encontrada en la BAV guiada por RM, y también es la que muestra mayor porcentaje de infraestimación.

Manejo:

En el caso del diagnóstico de HDA en la biopsia percutánea se aconseja su exéresis quirúrgica<sup>20, 21,22</sup> porque en un porcentaje elevado de casos se encuentra una lesión más avanzada en la cirugía, con una prevalencia de malignidad asociada que oscila según las series entre el 11 y el 58% (con una media del 44%).

Esta posibilidad de infradiagnóstico, como ya hemos comentado para la AEP, es menor cuanto mayor es el grosor de la aguja de biopsia y mayor el volumen de tejido adquirido.

Se han descrito otros factores que se asocian a mayor infraestimación de la HDA, entre ellos: el tipo de calcificaciones (lineales, ramificadas y granulares) y su extensión (a mayor extensión mayor infraestimación), la no extracción completa de la lesión, el tamaño y extensión de la atipia, cuando la HDA es pequeña y todas las calcificaciones visualizadas en la mamografía se extraen durante la biopsia, la probabilidad de infraestimación es menor. Sin embargo, KOHR JR ET al obtienen una infraestimación del 12% en HDA pequeñas y con exéresis total de las microcalcificaciones.

#### 1.1.4.1.3. *Neoplasia lobulillar (hiperplasia lobulillar atípica y carcinoma lobulillar in situ* <sup>16,19</sup>)

La neoplasia lobulillar (NL) se encuentra en el 0'5-4% de las biopsias de mama. Puede diagnosticarse en todos los grupos de edad, pero es más frecuente en mujeres premenopáusicas con una media de edad de 49 años.

Es una proliferación epitelial de elementos dehiscentes y de pequeño tamaño que afecta a la unidad ductolobulillar terminal con grado variable de distensión de la misma (si es <50% hablamos de hiperplasia lobulillar atípica (HLA) y si es >50% de carcinoma lobulillar in situ (CLIS)).

Esta lesión es multicéntrica en el 85% de pacientes y bilateral en el 30-67%. Estas lesiones muestran en más del 90% de los casos receptores de estrógeno y progesterona positivos, y raramente sobreexpresan HER2 o proteína p53.

Con frecuencia es un hallazgo incidental en una biopsia realizada por otra lesión y requiere correlación radiopatológica porque la anomalía identificada radiológicamente puede no estar representada.

Cuando tiene traducción en la mamografía, el hallazgo más frecuente son las calcificaciones, generalmente agrupadas, puntiformes (de 0.5mm o menos) e hiperdensas.

Estas lesiones no suelen tener traducción ecográfica. Cuando la tienen, suelen presentarse como masas sólidas hipocogénicas irregulares, de márgenes mal definidos.

Manejo:

El riesgo de desarrollar cáncer invasivo es 3-5 veces mayor en la HLA y 10-12 veces mayor en pacientes con CLIS que en la población general. Aunque los primeros estudios sugerían que el riesgo de desarrollar cáncer era igual para ambas mamas, recientes estudios de cohortes muestran que aproximadamente los 2/3 de los cánceres se desarrollan en la mama ipsilateral.

El tipo de cáncer invasivo que puede desarrollarse tras presentar una neoplasia lobulillar puede ser lobulillar o ductal.

En la mayor serie de neoplasia lobulillar, los autores observan una infraestimación total del 27% (19% en HLA, 32% en CLIS y 41% en CLIS pleomórfico) y concluyen que es necesaria la escisión quirúrgica en todos los casos de NL diagnosticada mediante biopsia percutánea.

Existe consenso en aconsejar exéresis quirúrgica, sobre todo para la variante pleomórfica del CLIS porque es más agresiva y con mayor frecuencia se asocia a malignidad.

No es necesario obtener un margen quirúrgico libre excepto para el CLIS pleomórfico, que se comporta como un CDIS.

No está indicada la radioterapia en el tratamiento del CLIS. Estas pacientes son candidatas a recibir un tratamiento de quimioprevención para disminuir el riesgo.

La decisión sobre el manejo de estas lesiones debe ser multidisciplinar<sup>23</sup>.

#### 1.1.4.2. Aspectos prácticos

##### 1.1.4.2.1. *Controversias en el manejo*

Existen controversias en el manejo de las lesiones mamarias de alto riesgo. Entre los factores que influyen en que no se realice un manejo estandarizado encontramos:

- La variabilidad interobservador en el diagnóstico anatomopatológico de estas lesiones.
- Las tasas actuales de infraestimación de los tumores malignos en las lesiones de alto riesgo son inexactas, porque la mayoría se derivan de estudios retrospectivos donde el número de pacientes es pequeño y no alcanza significación estadística; y porque la mayoría carecen de correlación radiopatológica<sup>24</sup>.

#### 1.1.4.2.2. *Papel de la resonancia magnética (RM).*

El papel de las técnicas de imagen en el manejo de las lesiones premalignas es contradictorio y no concluyente.

La resonancia magnética (RM) podría jugar un papel en la detección de malignidad asociada a las lesiones de alto riesgo, pero existen pocos estudios al respecto y la mayoría concluyen que no hay hallazgos morfocinéticos característicos de las lesiones de alto riesgo y que no hay hallazgos en la RM que puedan predecir malignidad. Tampoco el tamaño de la lesión en la RM es predictor de malignidad asociada. Sin embargo, la RM puede ser útil para detectar o descartar neoplasias sincrónicas o metacrónicas en las pacientes con lesiones premalignas, que como sabemos tienen mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama.

Podemos valorar realizar estudio de extensión con RM previo a la cirugía en función del grado de sospecha.

#### 1.1.4.2.3. *Evaluación de los márgenes quirúrgicos.*

Las lesiones de alto riesgo no se han de tener en cuenta en la determinación del tamaño de un CDIS o en la evaluación de los márgenes quirúrgicos, ya que la afectación de márgenes por estas lesiones no implica un riesgo significativo de recurrencia de cáncer y actualmente no se recomienda una nueva cirugía en esta situación<sup>25</sup>.

#### 1.1.4.2.4. *Diagnóstico incidental.*

Si el diagnóstico de lesión mamaria de alto riesgo es incidental en la exéresis quirúrgica de otra lesión se aconsejan controles de imagen periódicos en función del contexto de riesgo de la paciente.

#### 1.1.4.2.5. *Tratamiento quimiopreventivo.*

Estudios de seguimiento clínico indican que las lesiones proliferativas con atipia ductal o lobulillar se asocian a un riesgo 4-5 veces mayor que el de la población general de desarrollar un cáncer de mama. Si además hay antecedentes familiares de cáncer de mama de primer grado se dobla el riesgo relativo a 10 veces.

Por lo que, en estas pacientes, se debe considerar la posibilidad de tratamiento quimiopreventivo, porque tanto tamoxifeno (en premenopáusicas) como raloxifeno (en postmenopáusicas) reducen el riesgo de desarrollar cáncer de mama, lográndose una reducción > del 50% con ambos agentes.

#### 1.1.4.2.6. *Seguimiento radiológico.*

Se debe realizar también un seguimiento radiológico estrecho, aconsejándose mamografía anual. También deberíamos plantearnos el incluir la RM en los protocolos de seguimiento de estas pacientes por su alta sensibilidad y su valor predictivo negativo. Y deberíamos considerar realizar una evaluación individualizada del riesgo de la paciente para decidir su seguimiento, porque además del riesgo asociado a la lesión mamaria de alto riesgo pueden coincidir otros factores<sup>25, 26</sup>.

## **1.2. Diagnóstico. Técnicas de imagen en el cáncer de mama**

### **1.2.1. Clínica**

La sintomatología, edad y antecedentes de riesgo van a definir la técnica de imagen que debe ser usada para el diagnóstico de la patología mamaria<sup>1,27-29</sup>.

El cáncer de mama se manifiesta en una gran mayoría de los casos como lesión palpable, generalmente detectada por la paciente. Parece lógico que la implantación de programas de enseñanza de autoexploración mamaria podría suponer un beneficio.

Sin embargo, este beneficio no está probado e instituciones como la US Preventive Services Task Forces recomienda contra su utilización, en base a que no reduce la mortalidad y aumenta el número de consultas y pruebas diagnósticas, incluso invasivas, que pueden suponer un daño para las pacientes. Otras guías clínicas, como la American College of Obstetricians and Gynecologists, por el contrario, recomiendan la autoexploración mamaria como método de detección.

El estudio de la paciente sintomática incluye anamnesis y la exploración clínica.

La anamnesis debe recoger:

- Antecedentes:
  - Antecedentes familiares:
    - Grado de parentesco.
    - Edad de diagnóstico de neoplasias familiares.
  - Antecedentes quirúrgicos:
    - Biopsias: tipo, edad y resultados.
    - Plásticas de aumento, reducción o pexias: edad, tipo y técnica.
  - Antecedentes ginecológicos:
    - Edad de menarquía, y menopausia.
    - Edad del primer embarazo.
    - Número de partos.
    - Duración de la lactancia.
    - Anovulatorios.
    - DIU hormonal.
    - Tratamiento hormonal sustitutivo (tipo y duración).
    - Edad gestacional en pacientes gestantes.
- Sintomatología actual:
  - Momento de aparición.
  - Variación con el tiempo.
  - Variación asociada al ciclo menstrual.
- Fecha y resultado de última exploración clínica o autoexploración.
- Pruebas complementarias previas: fecha, tipo y resultado.
- Exploración física (la exploración física debe incluir la inspección y palpación):
  - Inspección: Asimetrías, abultamientos, retracción, edema, eritema.
  - Palpación: mama, cola y axilas. Ante un nódulo se debe describir:
    - Ubicación.
    - Tamaño.

- Consistencia.
- Forma.
- Bordes.
- Sensibilidad-dolor.
- Si es desplazable.
- Hallazgos asociados en piel.

En mujeres en edad fértil, es frecuente que en el período antes de la menstruación las mamas aumenten un poco de volumen, se hagan más sensibles y se palpen numerosos nódulos del tamaño de granos de arroz, que no tienen significado patológico.

Clínicamente, el cáncer de mama se manifiesta en la mayoría de los casos como una lesión palpable<sup>1, 24</sup>.

Otros indicadores clínicos son:

- Secreción por el pezón.
- Engrosamiento asimétrico o nodularidad de la mama.
- Retracción del pezón.
- Cambios cutáneos (piel de naranja, eritema, excoriación del pezón, eczema).
- Nódulo axilar.
- Dolor mama.

### **1.2.2. Diagnóstico por imagen de cáncer de mama**

El diagnóstico por imagen en patología mamaria ha cambiado mucho en los últimos años<sup>1, 24, 30</sup>.

Hoy día la radiología mamaria precisa de que todas las técnicas de imagen (Mx, Eco, RM) e intervencionismo estén disponibles en el mismo hospital e idealmente debe ser el mismo radiólogo o equipo quienes realicen los estudios de una misma paciente para una adecuada correlación entre los hallazgos en las diferentes modalidades de imagen.

Tenemos un importante impacto en todo el proceso asistencial que incluye: diagnóstico, estadificación, tratamiento y seguimiento. Aunque la relación del radiólogo con el paciente en muchas ocasiones es breve, somos los primeros en conocer el resultado del examen y en algunos casos la gravedad del pronóstico. Por ello los radiólogos tenemos que ser capaces de franquear la parte técnica, desarrollando habilidades de comunicación, con un perfil más clínico para enfocar nuestras capacidades en el interés del enfermo.

La MAMOGRAFÍA continúa siendo la técnica inicial y básica en mujeres sintomáticas > 30-35 años. Por debajo de esa edad comenzaremos la valoración mediante ecografía, y se complementará con mamografía en los casos en que los hallazgos clínico-ecográficos no sean concluyentes o sean sospechosos.

La ECOGRAFÍA es la técnica inicial de estudio en mujeres sintomáticas <30años, durante el embarazo y lactancia, en los casos de patología inflamatoria y en el estudio del lecho quirúrgico en mujeres mastectomizadas.

Es también una técnica indispensable como complemento a la mamografía en muchos casos: determinación del grado de sospecha de hallazgos mamográficos específicos, mujeres con lesión palpable y mamografía negativa, mujeres con secreción por el pezón, mamas portadoras de prótesis y en pacientes diagnosticadas de cáncer de mama.

En este último contexto, la ecografía puede detectar focos adicionales no visualizados por la mamografía, tanto en la mama afecta como en la mama contralateral y también tiene un papel muy importante en la valoración axilar y ganglionar regional, ya que permite la identificación de ganglios sospechosos en base a características morfológicas.

Otra indicación cada vez más frecuente que motiva dicha tesis, es la evaluación dirigida de los hallazgos obtenidos en el estudio RM. La visualización mediante ecografía de estos hallazgos permite la punción percutánea dirigida por ecografía.

La RESONANCIA MAGNÉTICA tiene un papel muy importante en el estudio de la patología de mama por su capacidad para demostrar lesiones tumorales <sup>29,30</sup>. Existen actualmente indicaciones claras y bien establecidas: monitorización y evaluación de pacientes en tratamiento neoadyuvante, cribado de pacientes de alto riesgo, búsqueda de primario en carcinoma oculto y estudio de prótesis mamarias. En otros contextos clínicos, sigue planteando controversias.

El radiólogo especializado en imagen mamaria debe conocer los signos que aumentan el grado de sospecha en cada lesión, correlacionar los hallazgos obtenidos mediante las diferentes técnicas de imagen y asignar una categoría de acuerdo al sistema BIRADS<sup>30</sup>, que establece el grado de sospecha y la actitud a tomar en cada caso.

### **1.2.3. Mamografía**

La mamografía continúa siendo el método de imagen más utilizado en el estudio de patología de la mama. Es el método de elección en pacientes sintomáticas

mayores de 35 años. La sensibilidad es del 74-95%, y su especificidad del 80-90%, por la superposición de hallazgos entre patología benigna y maligna. El estudio básico incluye las proyecciones cráneo-caudal (CC) y oblicua medio lateral (OML). Pueden ser necesarias proyecciones adicionales como compresiones focales, lateral estricta, proyecciones magnificadas.

Las cuatro formas más frecuentes de presentación en imagen de la patología mamaria son: Nódulo, Asimetría, Calcificaciones y Distorsión.

## NÓDULO

Se define como una lesión ocupante de espacio de bordes convexos vista en 2 proyecciones mamográficas. Se asocia tanto a tumores benignos como malignos. Es una forma muy frecuente de presentación del cáncer de mama, por lo que es importante saber realizar una correcta detección, análisis y manejo de los mismos.

Ante el hallazgo de un nódulo en la mamografía debemos definir:

### A. Localización

La lesión tiene que ser equidistante al pezón en las dos proyecciones: craneocaudal y oblicuomediolateral. Debe indicarse la mama (derecha/izquierda), localización (por cuadrantes u horaria) y la profundidad (tercio anterior, medio, posterior/subareolar, central, cola axilar).

## B. Tamaño

El tamaño de la lesión por sí mismo no permite diferenciar entre lesiones benignas y malignas, sin embargo en el momento del diagnóstico es un importante factor pronóstico.

## C. Descriptores

La descripción mamográfica de los nódulos se realiza en función de tres descriptores: *Forma* (descriptor principal), *Márgenes* (el de mayor VPP para cáncer) y *Densidad* respecto al parénquima circundante (descriptores secundarios o modificadores).

En base a los descriptores, podremos reconocer los hallazgos que siendo característicos para algunas lesiones benignas (BIRADS© 2) evitan realizar otros estudios. En este apartado se incluyen: Nódulos con calcificaciones groseras (Fibroadenoma típicamente calcificado) o en cáscara de huevo; Nódulos con grasa (g.intramamario, lipoma, hamartoma, galactocele, quiste oleoso). Aunque no está incluido en BIRADS©, por consenso pueden también considerarse aquí los nódulos ovales, redondeados, circunscritos, bilaterales, estables  $\geq 2$  años.

Para valorar los nódulos que no cumplen con los criterios de benignidad, necesitaremos dos herramientas fundamentales:

- La proyecciones adicionales, sobre todo compresiones focales para valorar márgenes y
- La ecografía.

La ecografía es una herramienta fundamental en la valoración de los nódulos porque aporta un valor añadido a los hallazgos mamográficos y permite aumentar la especificidad para benignidad y malignidad aportando un BIRADS final.

Una de las funciones más importantes es determinar si un nódulo es quístico o sólido. La ecografía permite diagnosticar los quistes simples con gran precisión y además nos permite distinguir dentro de las lesiones sólidas aquellas que más probablemente sean benignas de las que tienen mayor probabilidad de ser malignas.

Es muy importante establecer una buena correlación entre la imagen mamográfica y ecográfica y para ello es necesario conocer la posición de la lesión dentro de la mama antes de comenzar la ecografía.

Los descriptores ecográficos son: morfología, orientación respecto a la piel, márgenes, patrón ecogénico, hallazgos acústicos posteriores.

Nuestra valoración final debe realizarse en base a los datos clínicos de la paciente y la correlación entre los hallazgos mamográficos y ecográficos, incluyendo la comparación con los estudios previos si existen. Asignaremos una categoría, teniendo en cuenta que los hallazgos que se asocian a malignidad prevalecerán en la caracterización de las lesiones.

Si es necesaria la realización de estudio histológico, la *biopsia percutánea* es el procedimiento de elección. La realizaremos bajo control ecográfico en los casos

en los que es visible mediante esta técnica. Es un procedimiento rápido, de bajo coste, poco molesto para la paciente, sin radiaciones y que realizamos en tiempo real. No tiene limitaciones en cuanto al acceso de lesiones profundas ni en mamas pequeñas. Si no es visible mediante ecografía, podemos realizar la biopsia bajo control de estereotaxia.

## ASIMETRIA

Existe una gran variedad en cuanto al tamaño de la mama y el patrón parenquimatoso, pero en cuanto a la estructura interna y densidad las mamas son bastante simétricas.

La asimetría<sup>32</sup> se define como densidad asimétrica en relación a la misma zona de la mama contralateral con morfología similar en las dos proyecciones, plana, no ocupa volumen y no se asocia a otros hallazgos.

Los hallazgos asimétricos en la mamografía normalmente son inespecíficos y frecuentes en pacientes asintomáticas, pero en ocasiones pueden ser reflejo de patología maligna, de ahí la importancia de su correcto manejo diagnóstico. Las causas más frecuentes son: variante de la normalidad, fibrosis focal, traumatismo, mastitis, tratamiento hormonal, carcinoma invasivo y linfoma.

Se distinguen 4 tipos de asimetrías:

### A. Asimetría

Densidad vista en una única proyección.

Nuestra primera valoración es asegurarnos de que el área de asimetría no está fuera de campo en la otra proyección. Una vez confirmado esto, realizaremos

proyecciones adicionales sobre la proyección en la que vemos la lesión (rodada craneocaudal, localizada con compresión, OML con diferente angulación), para determinar si es una imagen de composición/superposición del tejido fibroglandular.

Una asimetría se puede evaluar con confianza como la representación de sumación de imágenes sin la necesidad de nuevas proyecciones mamográficas cuando se trata de una mama de predominio graso en la que tenemos la seguridad de que el hallazgo asimétrico no puede estar oculto por superposición de tejido.

Si tras realización de proyecciones adicionales, la lesión persiste, el siguiente paso es triangular la lesión para localizarla en la otra proyección.

## B. Asimetría focal

Lesión tridimensional que se visualiza en las dos proyecciones mamográficas, y no cumple criterios de nódulo. Por definición ocupa un volumen menor que un cuadrante (diferencia con la asimetría global).

Es un hallazgo frecuente y la clave del manejo estará en los datos que nos proporcionen las proyecciones adicionales y la comparación con los estudios mamográficos previos. Las compresiones localizadas, rodadas, y OML a diferentes angulaciones nos ayudan a reorientar el tejido y así definir y caracterizar una posible lesión subyacente.

Debe ser considerada sospechosa cuando la densidad se concentra en su porción central, se asocia a lesión palpable, distorsión o calcificaciones.

Si no tenemos disponibles estudios mamográficos previos, las asimetrías focales no palpables, sin hallazgos mamográficos de sospecha y sin traducción ecográfica, se categorizan como BI-RADS® 3 con la recomendación de controles en 6 meses, 1 año, 2 años. Cuando tenemos estudios mamográficos previos para comparar, la estabilidad del hallazgo de 1 año elimina la necesidad del control semestral, pero requiere control anual por lo menos hasta que sea visible una estabilidad de 2 años.

La estabilidad durante 2 años, o la demostración de regresión de la lesión justifican una categorización definitiva de BI-RADS® 2. La progresión de la lesión establece el diagnóstico de asimetría en progresión y se categoriza como BI-RADS®, siendo entonces necesaria la realización de estudio histológico.

### C. Asimetría global

Tejido mamario asimétrico de gran volumen, que ocupa gran parte de la mama, al menos un cuadrante.

Se describe en aproximadamente el 3% de los exámenes mamográficos.

Si no es palpable y no presenta masa subyacente, distorsión, calcificaciones, ni progresión en el tiempo, se considera una variante de la normalidad y no precisa seguimiento ni estudios adicionales.

En caso contrario, tendremos que realizar biopsia para descartar la presencia de una lesión maligna subyacente.

#### D. Asimetría en progresión

Asimetría de nueva aparición, o que ha aumentado su tamaño o densidad en las exploraciones actuales con respecto a estudios previos.

Es un hallazgo mamográfico infrecuente descrito en menos del 1% de los exámenes, pero el riesgo de malignidad está en torno al 13-27%.

Para apreciar este hallazgo es importante comparar con estudios anteriores de al menos dos años, porque puede que el área de aumento de densidad no sea apreciable en periodos cortos de tiempo.

Debemos descartar en primer lugar que esta asimetría no sea debida a: diferencias en la técnica de imagen o posicionamiento, pérdida de peso, terapia hormonal sustitutiva, cirugía, traumatismo o infección.

Descartadas estas causas, el manejo de este hallazgo requiere la realización de estudio histológico.

#### CALCIFICACIONES

Para evaluar la presencia de calcificaciones mamarias, es importante conocer las estructuras anatómicas que contiene el tejido mamario (piel, estroma fibroso, conductos, acinos y arterias), dentro de las cuales pueden formarse calcificaciones, y los posibles procesos patológicos que pueden afectar a estas estructuras (figura 12).

Las microcalcificaciones hacen visible el carcinoma in situ, que sin ellas no sería detectable por radiografía, pero hay numerosos procesos benignos que pueden calcificar.

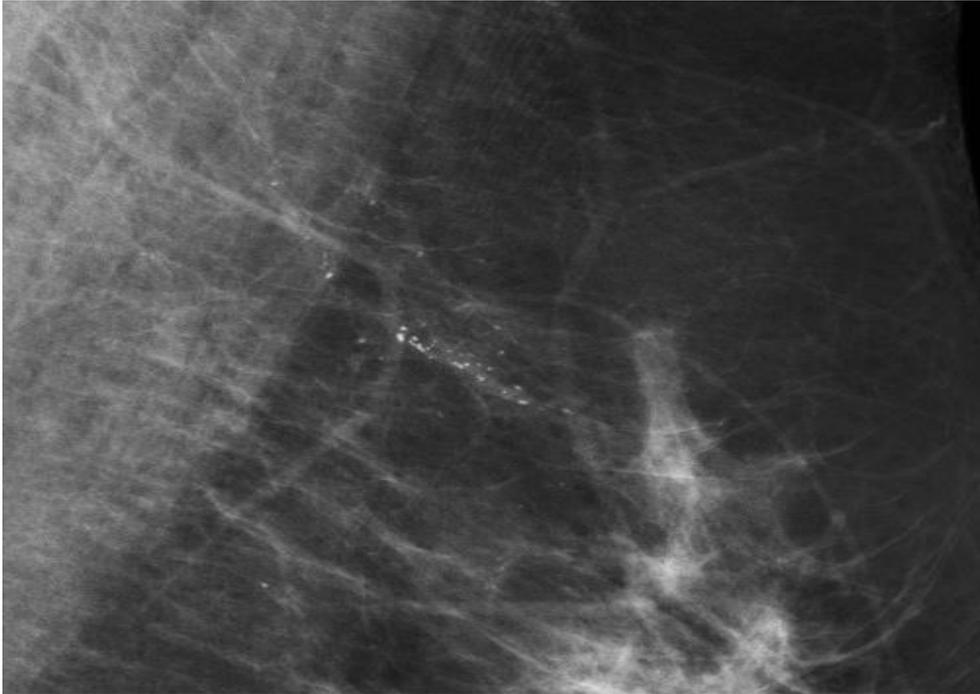


Figura 12. Calcificaciones con disposición lineal frecuentes en carcinoma in situ.

El reto es saber distinguir entre ambos. La decisión de biopsiar va a depender de criterios estrictamente mamográficos. La ecografía o la resonancia sólo van a tener un papel complementario.

El sistema BI-RADS® describe la forma y distribución como los aspectos más relevantes. La evolución temporal es un criterio menor.

No es fácil asignar un descriptor morfológico a todas las calcificaciones. Normalmente es fácil en la mayoría de las benignas y en las de más alta sospecha, pero hay un notable solapamiento en las intermedias.

Es más fácil determinar la distribución que la forma de las calcificaciones. Por ello, con frecuencia, la distribución es más útil en la toma de decisiones. Las calcificaciones con distribución lineal, segmentaria o agrupada van a requerir biopsia (salvo en las que la forma sea típicamente benigna). Casi ninguna bilateral y pocas regionales o dispersas van a requerir biopsia.

Las calcificaciones con criterios característicos de benignidad, no precisan realización de proyecciones adicionales.

Si no son típicamente benignas, siempre se debe completar el estudio con proyecciones adicionales: magnificada, lateral estricta, tangencial.

La biopsia percutánea estereotáxica, particularmente con sistemas de vacío ha supuesto un cambio en el enfoque del diagnóstico de las calcificaciones. En este contexto, el verdadero fracaso es retrasar el diagnóstico de unas calcificaciones que finalmente resulten malignas.

Cuando en la exploración clínica existe lesión palpable o asocian asimetría focal o masa, la ecografía puede identificar el componente invasivo de la lesión, y por tanto el método de biopsia podría ser en estos casos guiado por ecografía.

### DISTORSIÓN

Se define en mamografía como la existencia de líneas que confluyen en un punto excéntrico al pezón, sin la existencia de un nódulo (figura 13).

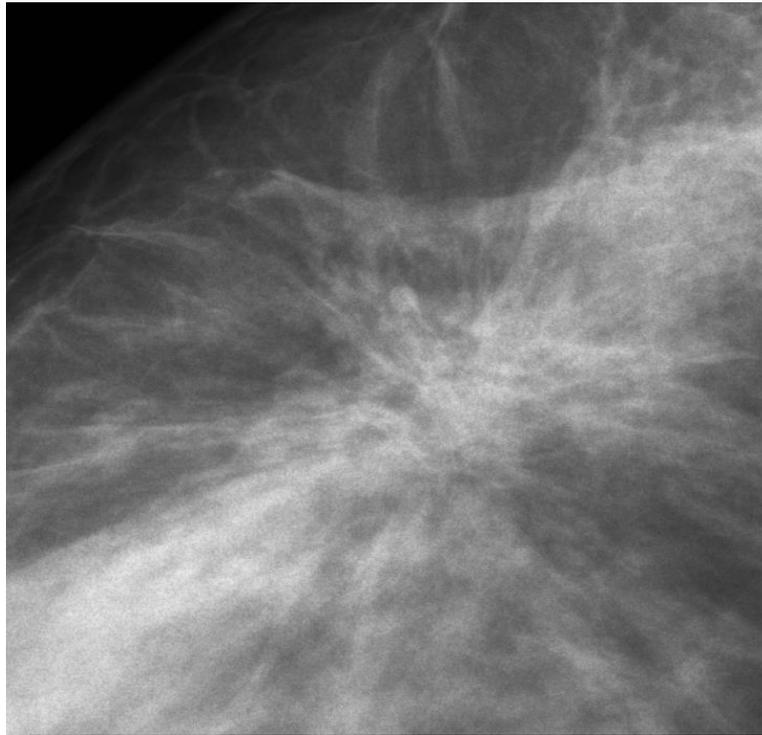


Figura 13. Distorsión, líneas que confluyen a un punto sin nódulo asociado.  
Cicatriz radial.

Es una de las formas de presentación mamográfica del cáncer de mama y es un reto para el radiólogo ya que es un hallazgo sutil, difícil de detectar y difícil de confirmar en mamografía. El estudio histológico de las mismas es, además, complejo para el patólogo.

La lesión histológica que con mayor frecuencia se manifiesta como distorsión es la *cicatriz radial*, que puede aparecer aislada o asociarse a lesiones histológicas más relevantes. El *carcinoma tubular*, una variante histológica de buen pronóstico del carcinoma ductal infiltrante, es otra de las entidades que se pueden manifestar como distorsión.

Es frecuente que la distorsión sólo se vea en una proyección. La mayor calidad de la craneocaudal (menor espesor de la mama en la compresión), hace que sea visible con más facilidad en esta proyección. En este caso la secuencia diagnóstica irá dirigida a descartar el hallazgo como sumación de imágenes o a confirmarla y localizarla.

Para ello utilizaremos las proyecciones adicionales:

A. Compresión localizada (con o sin magnificación):

Disminuye el espesor de la mama y elimina estructuras superpuestas. Mejora la visión de distorsiones reales y puede deshacer falsas lesiones por superposición de estructuras.

B. Proyección lateral

Puede confirmar una lesión visible en la oblicua. El movimiento relativo de una lesión entre la oblicua y la lateral permite localizar la lesión como externa o interna.

C. Proyección rodada craneocaudal

Se eleva la mama por encima del detector, se tracciona hacia arriba y hacia afuera, y a la vez que separamos de la pared torácica se gira la mama axialmente para variar el ángulo de visualización.

Muy útil para deshacer superposiciones de estructuras y para localizar la situación superior o inferior de una lesión no visible en la oblicua o la lateral.

Cuando la distorsión se aprecia en las dos proyecciones (CC, OML), el trabajo diagnóstico está hecho.

La categorización será:

- BI-RADS© 2: Si está en relación con cicatriz postquirúrgica, y si es estable respecto a los estudios previos. En estos casos es muy importante comparar con mamografías previas, preferiblemente cuanto más antiguas mejor, para poder apreciar cambios.
- BI-RADS© 4. En todas las demás situaciones.

La ecografía tiene un papel complementario en el estudio de las distorsiones. No sirve para confirmar la lesión ni para valorar la necesidad de biopsia, pero permite detectar un nódulo asociado a la distorsión, fundamentalmente en las mamas densas.

La resonancia no va a influir en la decisión de biopsia. Si hay un hallazgo sospechoso en la mamografía, el valor predictivo negativo de la resonancia no es suficientemente alto para evitar la biopsia.

Hasta hace pocos años, el diagnóstico de distorsión en la mamografía obligaba a la realización de biopsia quirúrgica, por la posibilidad de infraestimación en la biopsia percutánea. No obstante, el mayor volumen de muestra obtenida por los sistemas de vacío, permite hoy día aceptar como congruente un resultado histológico benigno en una biopsia percutánea de una distorsión y evitar así la intervención quirúrgica.

Un escenario de trabajo multimodalidad nos permite responsabilizarnos del proceso diagnóstico e integrarnos con el resto de los profesionales implicados en la patología de mama, con el fin de ofrecer la atención adecuada en cada paciente.

#### **1.2.4. Ecografía**

La ecografía es el segundo método más utilizado en la patología de la mama, después de la mamografía. Se precisan sondas de alta frecuencia; es necesario asegurarse que toda la mama y axila se explora en cortes longitudinales y transversales, y considerar las características técnicas que requiere el estudio de la zona retroareolar.

Su principal uso es como técnica complementaria a la mamografía en la caracterización de las alteraciones detectadas, y en lesiones palpables con mamografía negativa.

Tiene gran utilidad para distinguir lesiones quísticas de sólidas, y dentro de éstas, determinar características de benignidad o probable benignidad que posibilitan el seguimiento clínico.

La ecografía se emplea para la estadificación local, al permitir la detección de nódulos satélites, y en el estudio de metástasis ganglionares, con mayor sensibilidad en metástasis en axila.

Adquiere un papel muy importante como guía para procedimientos intervencionistas.

Por su inocuidad, facilidad de uso y posibilidad de trabajo en tiempo real, el radiólogo debe intentar localizar y biopsiar con esta técnica las lesiones detectadas por mamografía o Resonancia Magnética.

Es la técnica inicial en el estudio de pacientes jóvenes, embarazo y lactancia.

Los descriptores ecográficos son: morfología, orientación respecto a la piel, márgenes, patrón ecogénico, hallazgos acústicos posteriores.

Nuestra valoración final debe realizarse en base a los datos clínicos de la paciente y la correlación entre los hallazgos mamográficos y ecográficos, incluyendo la comparación con los estudios previos si existen. Asignaremos una categoría, teniendo en cuenta que los hallazgos que se asocian a malignidad prevalecerán en la caracterización de las lesiones.

Si es necesaria la realización de estudio histológico, la biopsia percutánea es el procedimiento de elección. La realizaremos bajo control ecográfico en los casos en los que es visible mediante esta técnica. Es un procedimiento rápido, de bajo coste, poco molesto para la paciente, sin radiaciones y que realizamos en tiempo real. No tiene limitaciones en cuanto al acceso de lesiones profundas ni en mamas pequeñas. Si no es visible mediante ecografía, podemos realizar la biopsia bajo control de estereotaxia.

En este último contexto, la ecografía puede detectar focos adicionales no visualizados por la mamografía, tanto en la mama afecta como en la mama contralateral y también tiene un papel muy importante en la valoración axilar y ganglionar regional, ya que permite la identificación de ganglios sospechosos en base a características morfológicas.

Otra indicación cada vez más frecuente es la evaluación en segunda intención de los hallazgos adicionales obtenidos en el estudio RM. La visualización mediante ecografía de estos hallazgos permite la punción percutánea dirigida por ecografía.

### 1.2.5. Resonancia Magnética

La Resonancia Magnética (RM) ha irrumpido con fuerza en el manejo del cáncer de mama<sup>34</sup>. Es una técnica útil para la detección y caracterización de patología de mama, estudio de extensión local de tumor, evaluación de la respuesta al tratamiento y guía de biopsias. Es la técnica más sensible para la detección del carcinoma, con una sensibilidad cercana al 100% en el caso de carcinoma ductal infiltrante. También es la técnica más exacta en la estimación de tamaño tumoral.

A pesar de su alta sensibilidad, no se considera la técnica inicial en el manejo de pacientes sintomáticas. Se emplea como método diagnóstico para la detección de cáncer oculto en pacientes con metástasis en axila, y en pacientes con prótesis. También está indicada en la sospecha de recidiva tumoral o en la evaluación de respuesta local “in vivo” al tratamiento neoadyuvante<sup>35, 36</sup>.

La estadificación local del cáncer de mama es una de sus principales aplicaciones, aunque no está exenta de controversias, derivado de la posibilidad de sobrediagnóstico y la tasa de falsos positivos. En este contexto, es necesaria la confirmación histológica de los hallazgos con la realización de biopsias. Lo más habitual es intentar localizar y biopsiar con ecografía las lesiones detectadas en la RM. Si no se detectan con ecografía, deben biopsiarse con guía de RM<sup>37</sup>.

Deben emplearse equipos de alto campo. Los protocolos incluyen la adquisición de secuencias precontraste y secuencias dinámicas postcontraste, con o sin saturación de la grasa. Posteriormente, se realizan diversos procesamientos de la imagen en estación de trabajo, que incluyen sustracción de imágenes, y

obtención de curvas de captación. Los resultados finales se basan en el análisis morfológico y cinético de las lesiones detectadas<sup>37, 38</sup>.

## ASPECTOS TÉCNICOS

La RM de mama es una técnica exigente que precisa estrategias de imagen avanzadas (imagen en paralelo) gradientes potentes (>20mT/m) y alto campo (1,5 o 3T). Cada vez se adquieren más frecuentemente los estudios en 3T ya que permite una mejor resolución espacial, mejor resolución de contraste y tiempos más rápidos.

Existen diferencias técnicas significativas entre los distintos protocolos de obtención de la imagen, según escuelas, equipos etc; en esencia todos pretenden conseguir una información morfológica buena en un tiempo aceptable.

Un estudio básico sería:

- Secuencia FSE T2 (Fast spin eco): con o sin supresión de la grasa. Esta secuencia permite detectar y caracterizar algunas lesiones que pueden confundirse con tumores: quistes, fibroadenomas mixoides y adenopatías intramamarias que son hiperintensas en T2, al contrario de los carcinomas que son generalmente hipointensos. Las secuencias STIR (short time inversion recovery) son una alternativa. Además no presenta los requerimientos de homogeneidad del campo magnético para las secuencias T2.
- Secuencia FSE T1 (opcional): se usa especialmente si el estudio dinámico se va a realizar con supresión de grasa. Esta secuencia, antes del contraste nos va a dar información morfológica de ciertas lesiones: necrosis grasa, adenopatías, angiomiolipomas y hamartomas. No está incluida en todos los protocolos.

- Estudio dinámico T1 GRE (eco de gradiente) con o sin supresión grasa: es la secuencia fundamental. Pueden ser 3D (tridimensionales), con mejor relación señal/ruido y mayor contraste T1 o bien 2D, estas últimas tienen como ventaja el que producen menos artefactos de movimiento. Las características básicas del estudio dinámico son:
- Varias secuencias: se obtiene una primera sin contraste y entre 4-7 tras la administración de contraste IV.
- Estudio bilateral: incluye ambas mamas a la vez y con una matriz lo más larga posible. El tamaño de pixel no debe ser mayor de 1 mm<sup>2</sup>.
- Grosor de corte de 1-3 mm. Todas las secuencias con o sin contraste deben ser adquiridas con un grosor de corte máximo de 3 mm.

Hay otros aspectos de carácter técnico que también son importantes, en lo que respecta al plano de obtención de la imagen, este es variable según las diferentes escuelas. La adquisición en el plano coronal, más utilizado en Europa, tiene como ventaja que al permitir el uso de un FOV rectangular al 50-60% se reduce el tiempo de adquisición no obstante necesita más cortes y por lo tanto la ventaja anterior se minimiza. Como desventajas podemos incluir que hay mas artefactos de movimiento y es difícil hacer el diagnóstico diferencial entre vasos y lesiones nodulares, también es más difícil la valoración del pezón y de la pared torácica por lo que, para estudios bilaterales; el plano más utilizado es el axial.

La adquisición en sagital tiene ventajas indudables: es el más natural e intuitivo para los cirujanos, acepta mejor la supresión grasa y permite una rapidez aceptable con una buena resolución ya que el FOV es pequeño para una determinada matriz. Solo se había usado, hasta ahora, para los estudios unilaterales, actualmente hay secuencias bilaterales, en paralelo, rápidas y con resolución muy buena que se adquieren en sagital (VIBRANT).

Es imprescindible orientar la dirección de codificación de fase para minimizar los artefactos de movimiento: en el plano sagital y coronal en dirección cabeza-pies y en el axial de izquierda-derecha.

Las técnicas de supresión grasa se utilizan para evitar la señal de la grasa que brilla también en T1 y limita la visualización de las lesiones. Las secuencias con supresión real son difíciles de obtener ya que en ocasiones se ven limitadas por la falta de homogeneidad del campo magnético. Puede sustituirse por una sustracción posterior de la secuencia sin contraste con respecto a la de contraste (habitualmente la 1ª o la 2ª tras el contraste). Este sistema tiene un efecto semejante a la supresión grasa inicial, pero es muy sensible al movimiento. En ocasiones se usan las dos técnicas (inicialmente la supresión grasa y posteriormente la sustracción).

Los estudios más actuales son secuencias en paralelo, obtenidas en sagital o axial, generalmente con supresión grasa que permiten estudiar las 2 mamas a la vez, compatibilizando resolución espacial y temporal.

Otro aspecto importante desde el punto de vista técnico es el relacionado con el uso del contraste IV. Los estudios de RM mamaria permiten detectar lesiones en base a la diferente forma en que estas lesiones y el parénquima en general captan y eliminan el contraste intravenoso (IV). Se utilizan quelatos de gadolinio a 0,1 mmol/Kg de peso ya que dosis mayores pueden condicionar captación parenquimatosa y reducir la especificidad.

El resto de secuencias (difusión, perfusión o espectroscopia) se consideran adicionales y no pueden sustituir a las anteriormente mencionadas<sup>40-43</sup>.

En los equipos de 3T se obtiene un incremento de la SNR por un factor de 1,6 a 1,7 comparado con los equipos de 1,5T. Además la saturación grasa se consigue más fácilmente dadas las diferencias espectrales entre el pico del agua y de la grasa. Sin embargo, la falta de homogeneidad del campo magnético es más problemática en 3T y por lo tanto los artefactos de susceptibilidad magnética son más frecuentes<sup>39</sup>.

## PROCEDIMIENTO

Los estudios no necesitan mucha preparación, es importante asegurarse de que no exista contraindicación para la introducción del paciente en la RM, marcapasos, implante coclear etc., y descartar alergias al contraste o insuficiencia renal severa.

Al igual que la densidad mamográfica limita la visibilidad de lesiones, la captación glandular basal limita la detección de lesiones en RM. En el caso de que la paciente sea pre menopáusica, dada la influencia del estado hormonal en la captación basal de contraste, es importante realizar el estudio en la segunda semana del ciclo (entre el 5-13 día tras el inicio de la menstruación). En las pacientes con carcinoma de mama, en las que se usa el procedimiento como estadificación, no es necesario esperar a la primera mitad del ciclo, especialmente si eso retrasa la toma de decisiones, y solo se repetirá en la fase más adecuada en el caso en que realmente el estudio realizado no permita un diagnóstico correcto. El estudio de RM también se puede realizar tras punción o biopsia y no es necesario interrumpir la lactancia para su realización.

Se debe colocar el acceso IV, generalmente en una vena antecubital, antes de introducir a la paciente en la RM para evitar movimientos indeseados, posteriormente se coloca a la paciente en decúbito prono con la mamas metidas dentro de la antena y los brazos a lo largo del cuerpo para aumentar la cobertura

anatómica de la bobina. El técnico es el que coloca a la paciente separando la mama de la pared torácica e inmovilizándola tratando de que la paciente esté cómoda, aspecto muy importante ya que disminuirá la posibilidad de artefactos de movimiento. La inmovilización será mediolateral en los protocolos sagitales y craneocaudal en los axiales, para evitar el movimiento y disminuir el número de cortes.

El contraste se inyecta de 2 ml/seg con un inyector seguido de 20 ml de suero salino, sin esperar nada para lanzar la secuencia, ya que en secuencias normales no hay riesgo de inyectar demasiado rápido y no ver lesiones. Solo se retardará unos 20" en el caso de secuencias muy rápidas.

## LECTURA DE LOS HALLAZGOS

Tras la obtención, el estudio se procesa para realizar el análisis de los hallazgos.

1. Valoración de criterios dinámico - Curvas de captación-tiempo: se usa un sistema informático que permite obtener 3 tipos de imágenes (imágenes morfológicas, mapas de color de captación y lavado y curvas de captación); que aportan información morfológica y espacial. En el caso de las curvas de captación intensidad/tiempo sirven para calcular la velocidad máxima de captación a partir de todas las secuencias del estudio dinámico. Los mapas de color tienen diferentes intensidades de color que van del azul al rojo. La mayor intensidad (rojo), refleja mayor captación de contraste y por lo tanto mayor probabilidad de malignidad.

Para obtener las curvas se coloca el ROI de 3-4 pixels (mínimo de 5 mm), totalmente dentro de la lesión sobre la zona de máxima captación. La

cuantificación se hace midiendo el incremento de la misma con respecto a la captación basal.

Las curvas se obtienen cuantificando: S0 (intensidad pre-contraste); S1 (intensidad post-contraste precoz), S2 (intensidad post-contraste tardía). La fórmula para obtener la captación precoz es  $S1 - S0 / S0$ , es decir, captación final-captación basal/captación basal. Por ejemplo, una lesión con una intensidad de señal de 300 U pre-contraste y una post-contraste de 450 al 1º minuto; tiene una captación precoz del 50%. También se analiza el comportamiento del contraste a partir del 3º minuto (morfología de la curva) (figura 14).

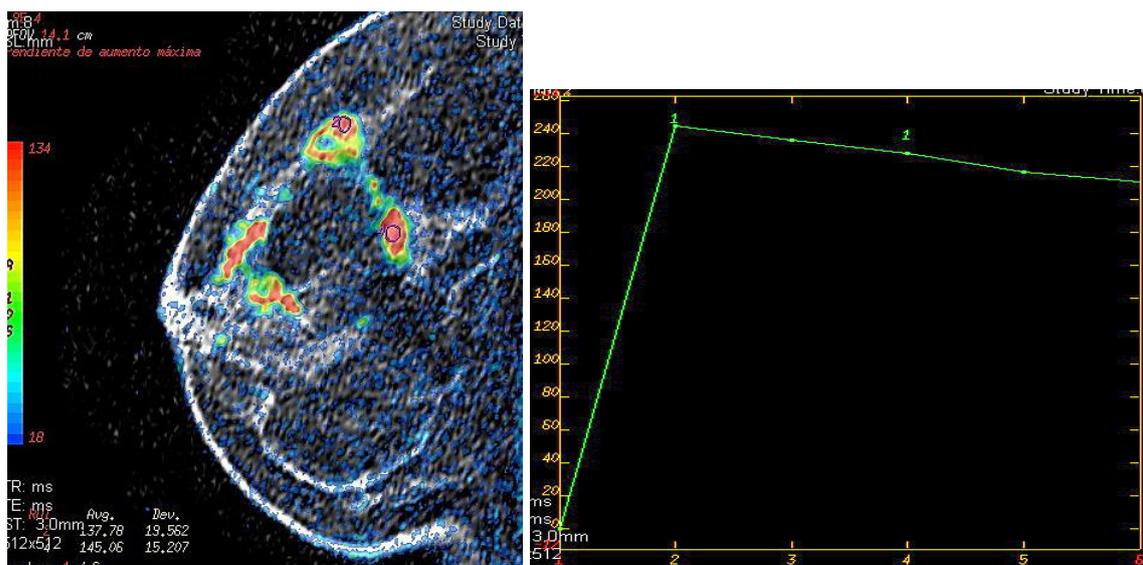


Figura 14. RM mamaria, curvas de captación de contraste.

2. Sustracción y posteriormente MIP (Maximun intensity projection-proyecciones de intensidad de señal máxima): El sistema sustrae los datos de captación de las imágenes basales sin contraste lo que condiciona un “efecto angiográfico”. Este protocolo de reconstrucción permite una visión tridimensional y en cine de las

zonas de captación. Es muy útil para valorar tamaño, extensión y relación de la lesión con otras estructuras pero no tanto para valorar criterios morfológicos.

3. Reconstrucciones multiplanares o MPR: reconstrucción de las imágenes de sustracción en planos ortogonales y oblicuos (en el eje del lobulillo mamario para evaluar afectación segmentaria).

### Interpretación de los estudios. Criterios morfológicos. Criterios cinéticos

Para la evaluación de los hallazgos se utilizan 2 tipos de criterios: los cinéticos (como se comportan en la captación y eliminación del contraste con respecto al tiempo) y los morfológicos, en los que se evalúan aspectos como la forma, márgenes etc., estos últimos muy condicionados por la resolución espacial.

Estos dos aspectos deben ser tenidos en cuenta a la hora de desarrollar secuencias y también a la de valorar los hallazgos:

La resolución temporal se basa en el hecho de que el tejido tumoral se realiza precozmente tras la inyección IV de contraste, por el contrario, el tejido fibroglandular normal y la mayoría de los procesos benignos lo hacen de forma lenta y progresiva. Esta característica permite detectar las lesiones sospechosas.

El tiempo óptimo para valorar la captación es entre los 60-120 segundos tras la inyección; en fases más tardías se corre el riesgo de perder cánceres que tiene un lavado muy precoz. Los estudios más rápidos nos permiten además definir mejor los detalles morfológicos del contorno de las lesiones; al no estar superpuesta a las mismas la captación basal, fisiológica, del parénquima.

La resolución espacial es otro aspecto igualmente importante, ya que los criterios más válidos para el diagnóstico están basados en la morfología (especialmente márgenes y arquitectura interna), estos aspectos pueden valorarse mejor cuanto mayor sea la resolución espacial del estudio.

Una mejor resolución espacial es inversamente proporcional al tiempo; cualquier mejora de este aspecto siempre condiciona un aumento en el tiempo de adquisición. La resolución espacial final depende de diferentes factores, especialmente FOV (Field of view-campo de visión) que está en relación con el volumen final de la imagen; el tamaño de la matriz de adquisición y el grosor de corte.

Ambos aspectos (resolución espacial y temporal), son inversamente proporcionales. A menudo es necesario priorizar en un sentido o en otro, aunque los protocolos actuales compatibilizan ambos aspectos.

El diagnóstico exige analizar información procedente del estudio dinámico tanto morfológica (tipo de refuerzo, márgenes, distribución y arquitectura interna) como cinética (captación precoz y tardía) e información añadida del T1 y T2 sin contraste.

Actualmente la lectura se realiza de forma sistemática utilizando un lenguaje estandarizado siguiendo los criterios de la American College of Radiology (ACR), el BI-RADS para RM actualizado recientemente (5<sup>o</sup> edición).

## INDICACIONES<sup>44</sup>

Las sociedades científicas, tanto americanas como europeas, a partir de la evidencia disponible, han definido una serie de indicaciones para la RM

mamaria, a la vez que han identificado una serie de usos controvertidos de esta prueba que necesitan de una más profunda evaluación.

Las indicaciones básicas de uso son:

1. *Aclaración de hallazgos no concluyentes con las técnicas convencionales:* fundamentalmente para excluir cáncer. En esta situación lo más indicado es la biopsia percutánea, ya que la RM tiene un valor predictivo negativo (VPN) ligeramente inferior. Se ha publicado una alta sensibilidad de la RM cercana al 100% en el caso de carcinoma invasivo, de forma que un resultado negativo de la prueba podría excluir casi completamente la presencia de enfermedad tumoral, sin embargo, otros estudios han descrito tasas de falsos negativos oscilando entre un 4% y un 12% y por lo tanto se estima que la RM no va a ser suficiente en todos los casos, no obstante si existen situaciones concretas en que la RM tiene un VPN semejante a la biopsia y puede ser utilizada en vez de esta.

Diagnostico diferencial de recidiva/cicatriz en pacientes con cáncer de mama tratadas mediante cirugía conservadora.

Diagnostico diferencial de asimetrías glandulares sin calcificaciones, especialmente sin traducción ecográfica.

Nódulos múltiples de significación dudosa en mamografía y ecografía.

No es el caso de la evaluación de la enfermedad residual con márgenes tumorales positivos. Esta aplicación es controvertida, ya que la reintervención se decide por criterios histológicos. El uso de RM se reduce a algunas situaciones especiales, cuando se espera un importante componente residual (con el objeto

de orientar al cirujano sobre la zona de ampliación) o para valorar multifocalidad (MF), multicentricidad (MC) o bilateralidad añadida. Debe realizarse tan pronto como sea posible.

La RM nunca sustituye a la biopsia en el abordaje de microcalcificaciones, pero aporta datos para valorar mejor su extensión en el caso de que sean malignas, (la asociación de un carcinoma infiltrante, la demostración de la extensión del CDIS...).

*2. Carcinoma de origen desconocido:* Se define clásicamente como la existencia de un cáncer de tipo mamario que se presenta como enfermedad metastásica (generalmente en forma de adenopatías axilares) sin enfermedad demostrable en la mama en base a las técnicas convencionales. El 0,3-1% de todos los cánceres de mama se presentan así y el detectar la lesión mamaria tiene implicaciones pronósticas y terapéuticas importantes.

La mamografía solo detecta el cáncer en 1/3 de los casos. Cuando las técnicas convencionales no permiten localizar la lesión mamaria el abordaje terapéutico es variable (mastectomía/ radioterapia...). La RM permite detectar la lesión mamaria en un 61% de los casos permitiendo un abordaje conservador en un porcentaje significativo de pacientes. Además, el alto VPN de la RM permite evitar la mastectomía si la prueba es negativa, e incluso no aplicar radioterapia.

Se excluye de la realización de RM a las pacientes con enfermedad metastásica extensa, donde el conocimiento del tumor 1º no influye en la opción terapéutica.

*3. Pacientes con secreción por el pezón:* El estudio por imagen se limita a las pacientes con secreción uníporo y se realiza con mamografía, ecografía y

galactografía, en caso de secreción hemática se incluye una citología de la secreción.

En el 80-90% de los casos las telorreas son de origen benigno, aunque un 15 % se corresponden con lesiones malignas o lesiones proliferativas de alto riesgo. La aplicación de la galactografía es controvertida, es una técnica difícil, que precisa entrenamiento y en un 10% de los casos no es posible realizarla por problemas técnicos. La RM se ha postulado como técnica de elección en estas pacientes con una sensibilidad superior al 90%, pero hay pocos estudios publicados. La RM permite detectar la lesión causante pero el diagnóstico diferencial entre un papiloma y un cáncer pequeño no es posible.

En resumen, no hay suficiente evidencia para recomendar el uso sistemático de la RM en las pacientes con secreción por el pezón. La RM podría quedar reservada para aquellos casos en los que no ha sido posible realizar la galactografía o el paciente rehúse la técnica.

4. *Evaluación de la respuesta al tratamiento neoadyuvante*: El tratamiento neoadyuvante es la quimioterapia que se aplica previamente a la cirugía con el objetivo de reducir el tumor y permitir una cirugía conservadora, además es un test de quimiosensibilidad y también se aplica en el caso de tumores avanzados no operables.

Se describen dos patrones morfológicos de respuesta de los tumores al tratamiento neoadyuvante, el concéntrico, con reducción del tumor y que permite un abordaje quirúrgico conservador y el fragmentado, que intercala áreas de respuesta con otras de persistencia tumoral, donde el tratamiento quirúrgico debe ser más amplio y en ocasiones es necesaria la mastectomía.

El estudio retrospectivo más amplio sobre respuesta a terapéutica neoadyuvante<sup>36</sup>, que incluye 254 pacientes y 7 años de recogida de casos, presenta respuesta favorable en el 73 % de las pacientes, con un incremento en la cirugía conservadora del 32% en carcinomas ductales y 17% en lobulillares y con mastectomía por afectación de márgenes en un 3 y un 50% respectivamente.

Un metanálisis publicado en 2010 por Yuan Y. et al. en AJR que incluye 22 estudios concluye que la RM tiene una alta especificidad (91%) y una menor sensibilidad (63%) para predecir la respuesta completa, lo que implica la necesidad de analizar y dar importancia a los “signos mínimos” de enfermedad por parte de los radiólogos.

En el caso de tumores no operables, la RM debe realizarse antes del 1º ciclo, siempre con la condición de que no retrase el tratamiento. El control postratamiento debe realizarse dos semanas después del último ciclo y dos antes de la cirugía. La valoración de la repuesta debe hacerse aplicando los criterios RECIST (medición del eje mayor de la lesión). Cualquier captación debe valorarse especialmente en pacientes tratados con taxanos y bavacizumad.

5. *Diagnóstico de recidiva tumoral.* El riesgo de recidiva es de 1-2% anual más frecuente entre los 18 meses y los 5 años. La RM es la técnica con mayor VPN, hay que tener en cuenta que a cicatriz puede captar durante los 6 primeros meses y la fase inflamatoria de la necrosis grasa puede dar lugar a hallazgos positivos. Las cicatrices muestran realces tardíos y progresivos.

Permite el diagnóstico de necrosis grasa sin necesidad de biopsia.

La indicación de la RM en el seguimiento y cribado en todas las pacientes tras cirugía conservadora es controvertida. En general no es una indicación aceptada, sin embargo hay que tener en cuenta que el riesgo de recurrencia loco-regional tras tratamiento conservador es dependiente de la edad, por lo que en una mujer diagnosticada de cáncer de mama por debajo de 50 años, el riesgo acumulado vital podría ser mayor del 20%; equivalente al que muestran las mujeres con susceptibilidad genética donde sí está aceptado el uso de RM.

6. *Implantes mamarios*: se utiliza la RM sin contraste IV y mediante secuencias específicas para la silicona fundamentalmente para valorar la integridad del implante con una sensibilidad del 78% y especificidad del 91% (significativamente mayor a las técnicas convencionales) para diagnosticar y diferenciar la rotura intra o extracapsular, así como en la detección del cáncer.

Hay que resaltar que existen al menos 14 tipos de implantes y la paciente deberá conocer el tipo de implante que lleva, es deseable que el radiólogo disponga de esa información, preferentemente escrita; antes de realizar el estudio.

En el momento actual no está indicada la realización de una RM en pacientes asintomáticas con implantes. Si debe realizarse en pacientes con sospecha de rotura, tras las técnicas convencionales.

En lo que respecta a la detección de cáncer en las pacientes con implantes, la RM debe utilizarse en pacientes sintomáticas siempre y cuando las técnicas convencionales no sean diagnósticas.

7. *Cribado de pacientes de alto riesgo*<sup>44</sup>: existen varias mutaciones genéticas, con alta penetrancia, que predisponen al cáncer de mama. Se estima que el 3% de los cánceres se producen en mujeres con mutaciones BRCA1 y 2. Un porcentaje menor en mutaciones de TP53 y otras.

Durante la década de los 90 se han publicado 6 estudios prospectivos, no aleatorizados en Holanda, Reino Unido, Canadá, Alemania, Italia y USA que apoyan el uso de a RM asociada a la mamografía para pacientes con riesgo incrementado. Acumulando los datos de 5 estudios observacionales, la sensibilidad de la RM en estas pacientes es de 81% (frente a 40% de la mamografía y el 43% de la ecografía).

En una revisión sistemática, a partir de 5 estudios incluidos, se estima una alta sensibilidad de la RM de 94%; (IC95% 86-98%) y una sensibilidad incremental frente a la mamografía de un 58% (IC95% 47-70%), aunque algo menor cuando se compara con mamografía más ecografía (44%; IC95% 27-61%). Los datos relativos a la especificidad en este grupo de mujeres son algo más inconsistentes entre los distintos estudios con un rango entre 77-96% y una alta heterogeneidad estadística.

Se han publicado recomendaciones por parte de la American Cancer Society (ACS), National Comprehensive Cancer Network (NCCN); Society of Breast Imaging (SBI); American College of Radiology (ACR) sobre la utilización de la RM junto con la mamografía y ecografía para el cribado de pacientes de riesgo, incluyendo a las pacientes de riesgo genético confirmado (BRCA 1-riesgo de cáncer de mama a los 70 años del 46-81% y BRCA 2 –riesgo de cáncer del 37-78%), familiares de 1º grado de estos, mujeres con riesgo familiar superior al 20-25% a lo largo de su vida; pacientes con antecedente de irradiación torácica entre 10 y 30 años y síndromes asociados, iniciándolo precozmente, incluso antes de los 30 años y a intervalos cortos porque el potencial biológico es alto.

La ACS establece que no hay evidencia suficiente para mujeres con riesgo del 15-20% ni para pacientes con neoplasia lobular, hiperplasia ductal atípica, mamas densas o historia familiar de cáncer de mama, NCCN y SBI consideran la recomendación de RM en riesgos del 15-20% y pacientes con carcinoma lobulillar in situ.

El cribado se inicia con RM a los 25 años, completando el protocolo con mamografía a partir de los 30 realizando las 2 técnicas a la vez o intercaladas a intervalos de 6 meses. En pacientes radiadas se inicia 8 años tras el tratamiento radioterápico.

El diagnóstico en este grupo de pacientes es especialmente difícil porque los tumores suelen tener signos morfológicos de benignidad<sup>44</sup>, son poco frecuentes las microcalcificaciones y las curvas de captación a menudo son ascendentes, no sospechosas, también son frecuentes las morfologías no masa y los focos.

Las pacientes tributarias de ser incluidas el protocolo de seguimiento con RM deben conocer los riesgos y beneficios y las alternativas posibles. Estas pacientes deben estar incluidas en un programa nacional o regional aprobado y auditado periódicamente. El cribado debe iniciar a los 25-30 años y no puede determinarse un límite superior de edad, en base a la evidencia disponible.

#### *8. Estadificación preoperatoria en pacientes con cáncer de mama.*

Es conocida la frecuencia de lesiones adicionales en las pacientes con carcinoma de mama. En la última década se ha demostrado que la RM mamaria es superior a las técnicas convencionales, para determinar el tamaño tumoral; definir el componente intraductal extenso que frecuentemente acompaña a los tumores infiltrantes; valorar multifocalidad (detecta más focos entre un 1-20%)

aunque hasta un 20% de estas lesiones detectadas solo con RM pueden ser benignas; y multicentricidad (2-24%) y en el diagnóstico de carcinoma contralateral (2-7%)<sup>31</sup>.

Las posibilidades de la RM, mejores que las de las técnicas convencionales; permiten realizar un mapa quirúrgico previo y planificar la cirugía en un solo tiempo identificando contraindicaciones como la infiltración de la areola o de la pared torácica, esto, junto con la posibilidad de detectar bilateralidad, la convierten en la técnica de elección<sup>34, 45</sup>.

#### **1.2.6. Procedimientos intervencionistas**

Desde hace varios años se han desarrollado sistemas de biopsia mamaria y ganglionar.

Aunque es preferible el abordaje con guía de ecografía, también pueden ser empleados en mamografía y RM.

Estos sistemas incluyen:

- PAAF: Punción Aspiración con Aguja Fina. Se extraen muestras para análisis citológico de ganglio con aguja de 20G, o aspirado de quistes sintomáticos. Se suele realizar guiada por ecografía.
- BAG: Biopsia con Aguja Gruesa. Se obtienen muestras con agujas de mayor calibre, desde 16-18 G hasta 12-14 G. Puede guiarse por ecografía, RM o mamografía. En general, es la técnica más usada en el estudio del nódulo mamario. La obtención de muestras de este calibre, permite un análisis histológico más fiable que la citología con valoración de la arquitectura e invasión tisular y la realización de técnicas de inmunohistoquímica en las muestras obtenidas.

- **BAV: Biopsia Asistida por Vacío.** Es similar al BAG, pero las muestras son de mayor calibre (10G), y se acopla a un sistema de vacío que permite mayores muestras y reducir en teoría el sangrado. También se emplea en el tratamiento percutáneo de lesiones seleccionadas, como papilomas o fibroadenomas de pequeño tamaño.

La ecografía dirigida tras la RM puede detectar un número importante de lesiones y realizar la biopsia. En un 30-40% de los casos la lesión no es visible por ecografía y se hace necesaria la biopsia por RM. La técnica de biopsia es relativamente sencilla siendo imprescindible una colocación cuidadosa de la paciente y la localización exacta de la lesión. Tiene limitaciones en el caso de lesiones muy posteriores.

Es importante describir de forma pormenorizada el procedimiento a la paciente lo que facilita su colaboración. Antes del estudio se revisa la RM inicial, la situación de la lesión dentro de la mama y los posibles abordajes. Entre un 8-13% de los casos la lesión no se visualiza en cuyo caso debe intentarse con menor compresión. Si no se consigue el realce se recomendará un nuevo estudio en 6 meses. Tras la biopsia se colocará un marcador metálico en el lecho y se obtendrá una secuencia final que evaluará el hematoma. El control de posición del marcador se hace con mamografía, una vez terminado el procedimiento. No es posible realizar comprobación de la inclusión de la lesión, por esto, la correlación radio patológica debe ser muy cuidadosa.

### **1.2.7. Unidades multidisciplinarias de mama**

En España, la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria (SESPM) ofrece un programa de acreditación para unidades de mama multidisciplinarias. Su comité de acreditación ha establecido los requisitos a cumplir por las unidades para acreditarse, los especialistas que deben integrarla, los servicios a

proporcionar y las obligaciones que se deben cumplir por las unidades de mama acreditadas<sup>46</sup>.

Recomendaciones de la SESPM para acreditar unidades de mama Unidad de mama independiente con capacidad de autogestión:

- Antigüedad al menos de 3 años
- Equipo multidisciplinario con todas las disciplinas.
- Reuniones periódicas
- Formación acreditada continuada de todos los especialistas
- Protocolo de diagnóstico, tratamiento y seguimiento actualizado
- Atención sanitaria: afección benigna, prevención, diagnóstico temprano y estudios genéticos
- Ofrecer servicios de soporte a las pacientes
- Disponer de una base de datos propia
- Información a pacientes: sobre ensayos clínicos y nuevas, opciones de tratamiento
- Registro de la actividad asistencial de 3 años
- Ser miembros de la SESPM (al menos 1 miembro por cada especialidad)

Recomendaciones de EUSOMA (Sociedad Europea de Mastología) para unidades multidisciplinarias de mama

- Número crítico: Al menos 150 casos nuevos por año
- Protocolo escrito: Para el diagnóstico, el tratamiento del cáncer y su seguimiento
- Base de datos propia.
- Gestor de casos.
- Reuniones multidisciplinarias: Periodicidad semanal, para discusión de casos
- Tiempos:
  - Primera consulta: 10 días

- Comunicación diagnóstico: antes de 5 días laborables
- Comienzo del tratamiento: 4 semanas desde el diagnóstico
- Profesionales:
  - Director/coordinador
  - Cirujanos: al menos dos, con 50 intervenciones por año y cirujano, con experiencia en reconstrucción mamaria y cirugía oncoplástica
  - Radiólogos: al menos dos, con infraestructura necesaria para el diagnóstico
  - Técnicos de radiología (TER): especializados en la realización de mamografías
  - Patólogo
  - Oncólogo médico
  - Oncólogo radioterapeuta para patología mamaria
  - Genetista clínico
  - Fisioterapeuta
- Información a pacientes: Oral y escrita sobre opciones de diagnóstico y tratamiento
- Consultas:
  - Aproximadamente 30 pacientes nuevas a la semana
  - Orientación diagnóstica multidisciplinaria en la primera visita
  - Afección benigna
  - Tratamiento del cáncer de mama en todos sus estadios
  - Soporte psicológico
  - Consulta de riesgo genético
  - Cuidados paliativos

Las unidades multidisciplinarias de mama se han extendido en los últimos años en Europa y en España, mejorando de forma importante la atención de pacientes con cáncer de mama.

### **1.2.8. Justificación del estudio**

Mediante esta tesis queremos evaluar la utilidad en nuestro entorno de la ecografía dirigida tras RM de estadificación en el cáncer de mama valorando las características radiológicas más relevantes de dichas lesiones adicionales (semiología radiológica, tamaño, localización, grado de sospecha según imagen...) y la rentabilidad diagnóstica (según el tipo de técnica de imagen empleada para la biopsia) y cuantos cambios en el manejo de dichas pacientes nos supuso.

Asimismo, realizar un estudio sobre nuestra actitud y el grado de acierto, según cuantos corresponden a verdaderas lesiones malignas detectadas de novo, o son menos relevantes.

## 2. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVO

### 2.1. Hipótesis

Ante el incremento de la utilización de la resonancia magnética en la patología mamaria y dada la mayor sensibilidad y la detección de lesiones adicionales dudosas, que no pueden ser biopsias por falta de los recursos técnicos en nuestro entorno, es necesario poder confirmar la existencia de dichas lesiones con técnicas convencionales, fundamentalmente con la ecografía, para así poder realizar el manejo adecuado de las mismas. Es posible que en la mayoría de los casos sea suficiente la ecografía dirigida y únicamente sea necesaria la biopsia dirigida por resonancia en un número muy limitado de casos.

### 2.2. Objetivo

#### 2.2.1. **Objetivo principal**

Valorar la capacidad de detección por la ecografía de las lesiones adicionales diagnosticadas por la resonancia magnética y las subsecuentes modificaciones producidas en el manejo de las pacientes.

#### 2.2.2. **Objetivos secundarios**

Correlacionar los resultados de las lesiones adicionales de la resonancia con las detectadas en la ecografía dirigida: localización, tamaño, hallazgos descriptivos, categoría de sospecha BI-RADS© y estudio histopatológico.

## 3. MATERIAL Y MÉTODO

### 3.1. Material

#### 3.1.1. Entorno sociodemográfico

El Consorcio Hospital General Universitario de Valencia es un hospital de tercer nivel con los recursos necesarios para atender la demanda de la Atención Especializada de la población en régimen de ambulatorio, de hospitalización, domiciliario y de urgencias. En el año 2007 al Consorcio se le encomienda la gestión de 23 centros sanitarios dependientes de la Conselleria de Sanitat, pasando a gestionar íntegramente el Departamento de Salud Valencia-Hospital General de la Comunidad Valenciana. Es hospital de referencia para todas las especialidades de los Departamentos de Salud número 8 (Hospital de Requena) y 14 (Hospital de Játiva-Onteniente), y además del Departamento de Salud nº 15 (Hospital de Alcoy), lo es para todas las especialidades excepto para Cirugía Torácica. El Servicio de Cirugía Torácica es de referencia para el Departamento de Salud nº10 (Hospital Dr.Peset). Respecto a los Departamentos de Salud números 13 (Hospital de Denia) y 16 (Hospital de La Vila Joiosa), es de referencia sólo para Cirugía Cardíaca, y finalmente, en las especialidades de Dermatología y Cirugía Maxilofacial y Estomatología, nuestro centro lo es de referencia para toda la Comunidad Valenciana. El Consorcio mantiene operativa una Unidad de Custodia de Presos para los reclusos del centro de detención de Valencia II.

El Departamento de Salud nº 9, con 363.359 habitantes es atendido por nuestro Centro y está abierto, por su rol de hospital de referencia en áreas específicas, a las demandas de otros Departamentos de salud y Comunidades. Su distribución geográfica se muestra en la figura 15. Además, como Departamento Universitario, desarrolla la investigación y docencias pre y postgrado en el ámbito de las Ciencias de la Salud. Todas sus actividades se orientan a satisfacer las necesidades y expectativas de la población, con criterios

de equidad y máxima eficiencia, apoyándose para ello en el compromiso activo e implicación de todo su equipo de personas.

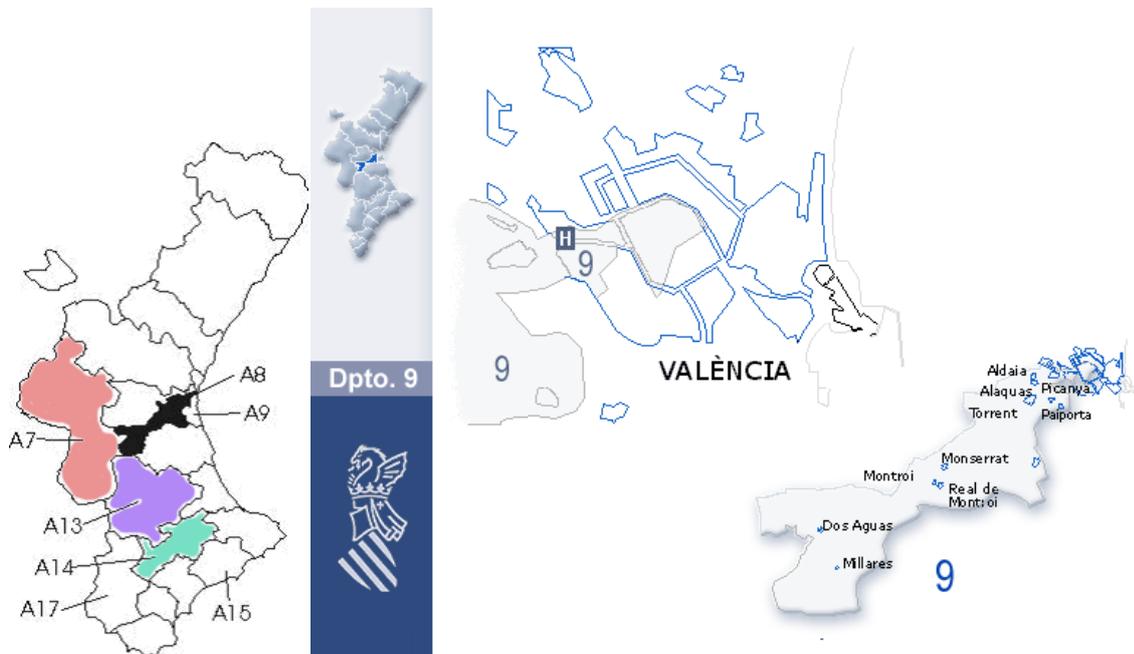


Fig. 15 Mapa distributivo del Departamento 9

Se derivan las pacientes de dicho departamento de salud nº 9 según lo referido en el apartado anterior y de las Unidades de Prevención del Cáncer de mama de Torrente y de parte población de las dependientes a la antiguo Hospital La Fe; según el programa de cribado de Salud Pública.

El número de radiólogos adscritos a la unidad de mama ha variado en cuantía a lo largo del tiempo. En la actualidad hay tres profesionales dedicados a esta unidad, uno de ellos expresamente a la RM, quienes íntegramente han participado en este proyecto.

En nuestra sección de radiodiagnóstico de la unidad de mama del CHGUV se diagnostican unas 170 neoplasias de mama anualmente.

### **3.1.2. Técnicas de imagen para el estudio de las pacientes con cáncer de mama en la unidad de mama.**

Planteamos un estudio retrospectivo de una serie de pacientes consecutivas con cáncer de mama estudiadas con mamografía, ecografía, RM<sup>33, 43</sup> y biopsia con aguja gruesa (BAG), utilizando como estándar de referencia el análisis anatomopatológico de la pieza extirpada. La obtención y el tratamiento de los datos se realizaron respetando el protocolo que nuestro centro hospitalario tiene diseñado a tal efecto y las recomendaciones del Comité Ético de Investigación Clínica del hospital.

En el estudio básico mamográfico se incluyeron las proyecciones cráneo-caudal (CC) y oblicua medio lateral (OML) realizadas en un mamógrafo Siemens Inspiration. Las imágenes fueron interpretadas por 2 radiólogos con más de 15 años de experiencia y 2 radiólogos de 2 años de experiencia en la materia.

La ecografía, segundo método más utilizado en la patología de la mama, después de la mamografía, fue realizada mediante un equipo Toshiba Applio de alta gama, con doppler color potencia y con sonda lineal de 5-12 MHz. Se recogieron los datos de los informes realizados por los cuatro radiólogos comentados de forma aleatoria.

Por lo que respecta a la Resonancia Magnética (RM)<sup>43,44</sup> se empleó un equipo dependiente de ERESA (Exploraciones Radiológicas Especiales, SA) Siemens Magnetom Sonata, Maestro Class 1.5T. Se realizó un estudio morfológico y dinámico de ambas mamas, sin y con contraste intravenoso (gadobenato de dimeglumina, 12ml).

El protocolo que se realiza en dichos estudios de estadificación del cáncer de mama es una secuencia sagital STIR (TE 67, TI 150, TR 6390, con espesor de corte 4.5mm y factor distancia de 30), axial T2 (TE 114 TR 3570, grosor de 5.5mm y factor distancia de 30), axial T1 (TE 26 TR 409, grosor de 5.5mm y factor distancia de 30), y tras contraste iv: secuencia VIBE en coronal (TE 1.52, TR 4.3, grosor de 1.4mm y factor distancia de 20) y secuencias 3DT1 tardío coronal con saturación grasa (TE 6.41, TR 26, con grosor de 1mm y factor distancia de 20)<sup>39</sup>.

El estudio ecográfico dirigido se realizó con el mismo ecógrafo, pero habiendo estudiado las imágenes de resonancia adquiridas y guiándonos por los hallazgos descriptivos (morfología, tamaño) y la localización (siguiendo como referencias la distancia a la lesión principal, la distancia a piel, la distancia a pezón) en la búsqueda del hallazgo adicional identificado en RM.

### **3.2. Método**

#### **3.2.1. Diseño metodológico del estudio**

El estudio tiene un carácter descriptivo y retrospectivo.

##### Periodo y duración del estudio:

Se revisaron las resonancias de mama realizadas desde el año 2008 a 2014 en nuestro departamento de salud dependiente del CHGUV.

### Registro:

Los datos de los pacientes se recogieron de la historia clínica y de sus informes radiológicos. Se recogió la edad media, la lateralidad de las neoplasias, su distribución multicéntrica, multifocal o bilateral en el diagnóstico inicial y tras RM.

En lo que se refiere a los datos de imagen, para ampliar la información se revisaron todos los estudios realizados almacenados en el PACS (*Picture Archiving and Communication System*). Se registraron paciente por paciente los hallazgos descriptivos en imagen, su localización, tamaño y categoría BI-RADS en los estudios basales (mamografía y ecografía), en RM de estadificación y en la ecografía dirigida posterior.

También se recogió el manejo posterior de los hallazgos adicionales: seguimiento, biopsia y posible exéresis. En el seguimiento tras la RM para la valoración de la respuesta a la neoadyuvancia<sup>35, 36</sup> algunas de las lesiones adicionales desaparecieron por lo que no se varió la estrategia terapéutica.

Las lesiones biopsiadas mediante guía por RM fueron marcadas con un clip para su posterior visualización mediante otras técnicas de imagen y su manejo posterior.

Otras lesiones fueron extirpadas por los hallazgos histopatológicos o independientemente a estos, porque la decisión quirúrgica era la mastectomía por las características de la lesión principal, por las características físicas de la paciente o incluso por propia decisión de la paciente.

También en determinados pacientes con hallazgos benignos o con alta probabilidad de benignidad se siguieron las lesiones adicionales en los sucesivos controles oncológicos anualmente. Se revisaron los tratamientos quirúrgicos efectuados: conservador o radical.

### **3.2.2. Criterios de inclusión**

- Pacientes mayores de 18 años, en cualquier rango de edad con diagnóstico histológico reciente de cáncer de mama, ya sea in situ o infiltrante, mediante BAG o BAV.
- Se incluyeron lesiones palpables o no palpables.
- Las pacientes debían tener estudios previos de mamografía y ecografía mamaria.
- RM mamarias de estadificación de cáncer de mama realizadas en dicho periodo de tiempo, entre las que, según criterio de nuestra unidad, se incluyen unidad: las mamas densas, aquellas en las que existe discrepancia entre distintas técnicas de imagen, la detección de multicentricidad y las que presentan hallazgos adicionales sospechosos o indeterminados (BI-RADS<sup>®</sup>≥3) no observados previamente tras mamografía y ecografía y subsidiarios de nueva ecografía dirigida.
- La intervención quirúrgica posterior debió realizarse en nuestro centro, tanto por cirugía conservadora como con mastectomía y por tanto con estudio histológico final como “prueba de oro”.

En todos los casos se informó a las pacientes del protocolo a seguir y se solicitó consentimiento informado escrito de las pruebas de carácter intervencionista a realizar tal y como figura en el protocolo de cáncer de mama del hospital.

### 3.2.3. Criterios de exclusión

- Pacientes con RM mamaria realizadas por diferentes causas:
  - Por antecedentes familiares y mayor riesgo de cáncer de mama.
  - Por valoración de la integridad de prótesis.
  - Por hallazgos dudosos mediante otras técnicas o con la exploración clínica.
- Pacientes con técnica inadecuada (artefactos de movimiento o problemas con el contraste) y no hubo posibilidad de repetir el estudio sin incidir en la planificación terapéutica o causas de imposibilidad del estudio RM: marcapasos, claustrofobia, imposibilidad de permanecer en decúbito prono.
- Estudios basales en otros centros, por ejemplo: hospital de referencia en cuanto a RM del H. Requena y también alguna paciente consultó de otra comunidad autónoma (Cuenca).
- Estudios incompletos donde no se llegó a realizar la ecografía dirigida.

### 3.2.4. Protocolo aplicado según técnicas de imagen

Ante la sospecha de enfermedad mamaria se usaron los métodos más adecuados en cada caso, según datos clínicos y edad de la paciente, para llegar al diagnóstico más preciso. Los métodos de imagen basales usados en el diagnóstico de la patología mamaria fueron la mamografía y la ecografía, valorados de manera secuencial, empleando los más convenientes en cada proceso y estimados en conjunto para emitir un informe final con el diagnóstico radiológico. La mayor parte de mujeres estudiadas son mayores de 30 años, por lo que se comenzó por mamografía en todas, salvo en una paciente con 28 años en quien se invirtió el orden y tras el hallazgo sospechoso en ecografía se realizó también mamografía.

El diagnóstico radiológico del cáncer de mama se basó en la detección de alteraciones que quedan resumidas según el grado de sospecha, en un sistema ampliamente aceptado de nomenclatura BI-RADS® (Breast Imaging Reporting Data System)<sup>30</sup>. Los hallazgos han sido recogidos y explicados extensamente previamente en el apartado de diagnóstico.

Para calcular el tamaño tumoral, medimos el diámetro longitudinal mayor (en milímetros) del tumor principal en ecografía y RM al igual que en las medidas de las lesiones adicionales.

Se determinó (siguiendo el sistema BI-RADS®) si había lesiones adicionales multifocales, multicéntricas o bilaterales. Consideramos como multifocales una o más lesiones situadas a 1-2cm de la principal (en el mismo cuadrante) con la intención de hacer una intervención conservadora; como multicéntricas las lesiones a más de 3cm de la principal (en diferente cuadrante), y como bilaterales, el carcinoma contralateral sincrónico (una o más lesiones).

Tras los resultados de la mamografía, ecografía y la biopsia las pacientes se evaluaban en un comité multidisciplinar (Comité de la Unidad de Mama<sup>4</sup>) y se decidía la actitud diagnóstico - terapéutica a seguir antes y después de la RM.

Se analizaron las lesiones principales (cánceres ya diagnosticados histopatológicamente) así como las lesiones adicionales, tomando nota de la localización, tamaño y las características en imagen de las mismas.

### **3.2.5. Estudio histopatológico de las lesiones adicionales detectadas por ecografía y/o en pacientes con cáncer mama**

La actitud a seguir para la tipificación de las lesiones vistas en la RM dependía del grado de sospecha resultante de la clasificación BI-RADS® y en pacientes

con lesiones probablemente benignas y ecografías dirigidas negativas se recomendaba seguimiento. Esta actitud vino determinada por el hecho de que no disponíamos del dispositivo de biopsia guiada por RM. Lesiones adicionales detectadas en la RM que condicionaban cambios en la actitud terapéutica (distantes a la lesión principal o contralaterales) fueron estudiadas y biopsiadas mediante ecografía dirigida.

Se realizó la BAG guiada por ecografía en los casos que se detectó algún hallazgo sospechoso mediante esta técnica y, en caso de hallazgos no concluyentes y alta sospecha por RM (BI-RADS<sup>®</sup>  $\geq 4$ ) se indicó la BAV (Biopsia Aspiración por Vacío) guiada por RM<sup>47</sup>. Para la realización de esta técnica con aguja de 9G, únicamente disponible (desde 2008) en el hospital de la Ribera de Alzira, fue necesaria la derivación de dichas pacientes a ese centro de referencia.

La biopsia dirigida por ecografía realizada por los mismos radiólogos ecografistas de la unidad de mama del CHGUV, se realiza tras la asepsia de la piel con povidona yodada, que sirve además como agente transmisor del ultrasonido, y tras la anestesia local superficial y del trayecto de la aguja, se introduce la misma, aproximadamente a 1-2 cm del borde estrecho del transductor, utilizando la técnica de “manos libres”, en la que el radiólogo mantiene con una mano el dispositivo de punción y con la otra la sonda de ultrasonidos. Las agujas Acecut<sup>®</sup> de corte automático de 14G con 2,1 mm de sección tienen dos mecanismos de disparo: el primero, consistente en un trocar interno que es enérgicamente proyectado, con una excursión de 22 mm, en el interior de la lesión. Una vez hecho esto, la cánula externa es disparada, en un segundo tiempo, sobre el trocar con lo que se consigue cortar un fragmento de tejido entre la cánula y el trocar. La biopsia con dispositivo de tru-cut requiere de una técnica de múltiples inserciones para obtener una cantidad de material suficiente. Las muestras obtenidas (3 pases o cilindros mínimos) se envían al

servicio de Anatomía Patológica en contenedores con formol al 10% debidamente identificado con información de situación de la lesión, tamaño, signo radiológico/ecográfico, grado de sospecha y calibre de aguja utilizada.

Ante lesiones sin traducción ecográfica, lo ideal es la realización de BAV con aguja de 9G guiada por RM<sup>47</sup> en la propia unidad de mama. Sin embargo, no se disponía de ella en nuestra sección ni en otros centros públicos de la Comunidad Valenciana. Por lo que como se ha mencionado previamente, durante este periodo de tuvimos que derivar a dichas pacientes al hospital de la Ribera de Alzira.

En lo que hace referencia a la histopatología de las lesiones adicionales se comparó el resultado de la biopsia con aguja gruesa (BAG -aguja tipo tru-cut de 14G en ecografía y de 9G la usada por el sistema de vacío-BAV en RM<sup>48</sup>) y la biopsia excisional definitiva según el caso.

El *gold-standard* o patrón de oro con el que se compararon los hallazgos de RM, fueron los resultados de la AP en las piezas quirúrgicas o en los cilindros de la biopsia en todas las pacientes.

Una vez se conocían los resultados definitivos de las biopsias adicionales derivadas se reevaluaba de nuevo a la paciente en comité multidisciplinar y se decidía conjuntamente la actitud terapéutica a seguir.

### 3.2.6. Métodos estadísticos

Se calcularon los valores de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de la RM en el diagnóstico y la tipificación de las lesiones adicionales.

Las biopsias tras reevaluación tanto con ecografía como con guía RM positivas con biopsia quirúrgica positiva fueron considerados los verdaderos positivos. Las lesiones que si quedaron incluidas en la pieza quirúrgica pero no tuvieron biopsias previas y no constan en el informe AP fueron falsos positivos. Los falsos negativos fueron considerados las biopsias benignas que tras cirugía resultaron malignas. Como los verdaderos negativos hemos considerado todas las lesiones probablemente benignas y seguidas sin resultado de malignidad a lo largo del tiempo hasta la actualidad.

#### Análisis descriptivo:

Los datos han sido analizados mediante SPSS Inc., versión 23 para Windows. Se ha realizado el test de Kolmogorov-Smirnov para verificar qué variables eran normales y los tests estadísticos a realizar. Se ha utilizado el test de Wilcoxon para la correlación de variables dependientes que no siguen una distribución normal. El análisis descriptivo de las variables del estudio se ha realizado en función de la naturaleza de las mismas. Así, para variables cualitativas se han calculado frecuencias (absolutas y relativas). Se calculó la sensibilidad, la especificidad, el VPP y el VPN de la RM para lesiones adicionales siendo el gold estándar la anatomía patológica.

Un valor  $p < 0,05$  ha sido considerado como estadísticamente significativo.

Para las representaciones gráficas se han utilizado diagramas de barras o de sectores para las variables cualitativas e histogramas y diagramas de cajas para las cuantitativas.

Con el fin de facilitar la lectura de los resultados se ha efectuado un redondeo a dos decimales en la presentación de los mismos.

## 4. RESULTADOS

### 4.1. Descripción de la muestra

Durante el periodo de estudio desde abril 2008 - junio 2014 en nuestro Departamento de Salud, se diagnosticaron aproximadamente 1050 casos de cáncer de mama. En él, se realizaron 604 RM mamarias<sup>48,49</sup>, de las que se seleccionaron 358 pacientes con estudios de estadificación del cáncer de mama (59.27%) y se descartaron 126 de valoración de integridad de prótesis<sup>50</sup> (21%), 20 por antecedentes familiares de alto riesgo según consejo genético (3.3%) y el resto 99 (16.4%) por distintas causas: fundamentalmente control tras neoadyuvancia, lesiones dudosas por imagen y/o clínicamente a la exploración etc. (figura 16).

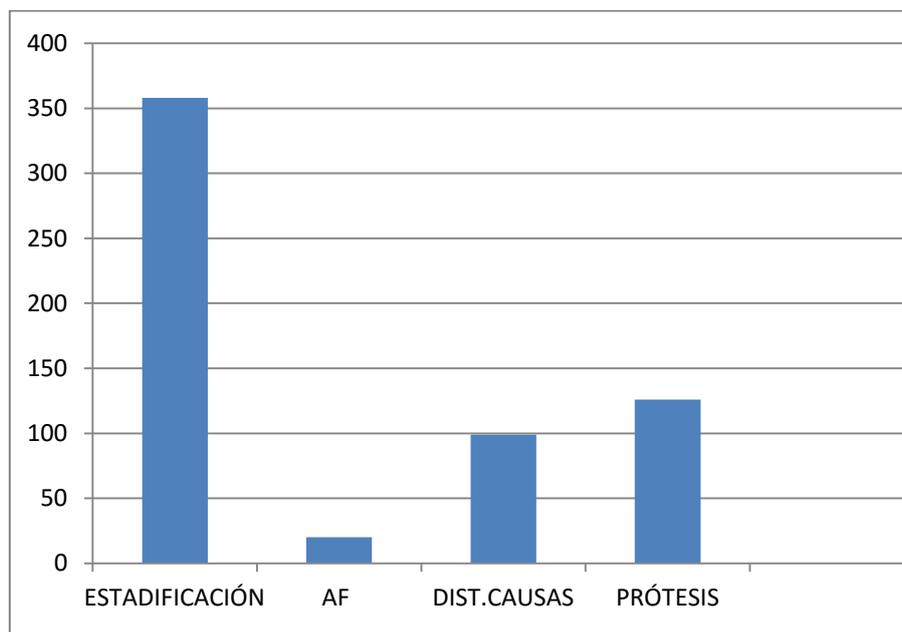


Figura 16. Clasificación de los diferentes motivos de realización de RM mamarias en dicho periodo de tiempo.

De las 358 pacientes de la población estudiada con RM de estadificación por cáncer de mama se observaron los hallazgos adicionales obtenidos en 87 pacientes (29%) y sus implicaciones diagnóstico-terapéuticas<sup>49</sup>.

La muestra estudiada estuvo formada por edades comprendidas entre los 28 y 82 años, mediana de 52 años.

En este grupo de 358 pacientes de estadificación del cáncer de mama en 87 pacientes se realizaron una nueva ecografía dirigida (29%) tras la RM.

## **4.2. Datos de imagen**

Se recogen los datos principales para el análisis de los diferentes hallazgos según su obtención e interpretación. Se comentan a continuación según técnica empleada.

### **4.2.1. Resultados en mamografía inicial.**

La densidad mamaria es un factor que nos puede disminuir la sensibilidad de la técnica para detectar alteraciones. En nuestro estudio de las 358 pacientes, se catalogaron como mamas densas 48.3%, de densidad normal 43.7% y de densidad grasa 8% (figura 17).

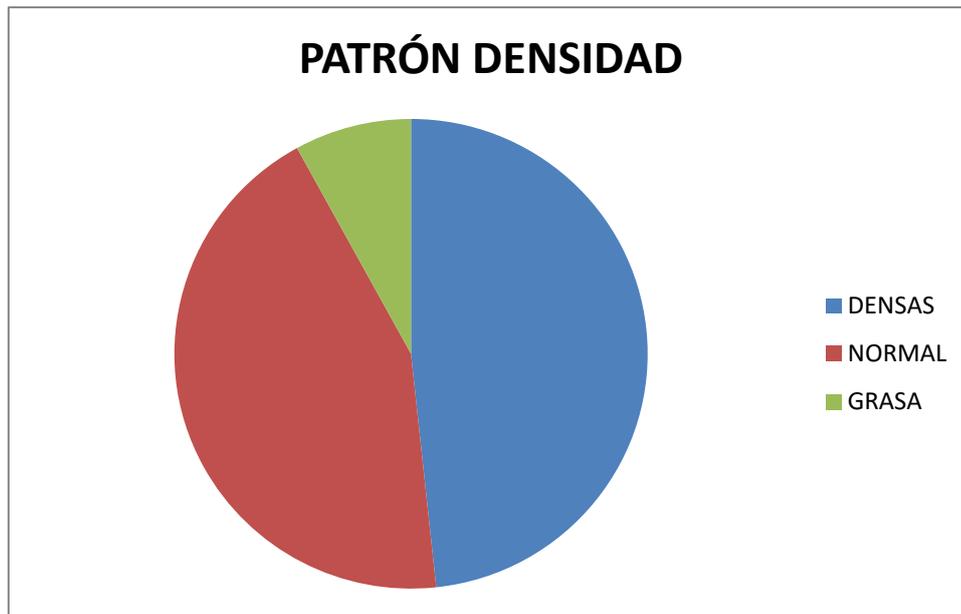


Figura 17. Patrones de densidad mamográfica en las pacientes donde se realizó la RM de estadificación.

Localización:

Se encontraron más hallazgos mamográficamente sospechosos en la mama derecha 45%, siendo el 39% la izquierda y hallazgos sospechosos bilaterales en un 1%. El estudio mamográfico fue sin hallazgos sospechosos en un 15% casos.

Tabla 2.

| LATERALIDAD   | MAMOGRAFIA | ECOGRAFIA | RESONANCIA |
|---------------|------------|-----------|------------|
| SIN HALLAZGOS | 13 (15%)   | 5 (6%)    | 0          |
| DERECHA       | 39 (45%)   | 45 (52%)  | 33 (38%)   |
| IZQUIERDA     | 34 (39%)   | 35 (40%)  | 22 (25%)   |
| BILATERAL     | 1 (1%)     | 2 (2%)    | 32 (37%)   |

Tabla 2

Hallazgos descriptivos radiológicos:

Las manifestaciones radiológicas más frecuentes fueron: 25 nódulos irregulares, 17 asimetrías, 11 distorsiones, 11 microcalcificaciones, 7 nódulos bien definidos. En 16 pacientes resultaron normales las mamografías (tabla 3). Se estudio por separado los hallazgos iniciales en la mama teóricamente sana (figura 18).

|                       | MAMA SOSPECHOSA<br>MALIGNIDAD | MAMA<br>CONTRALATERAL |
|-----------------------|-------------------------------|-----------------------|
| NODULO BIEN DEFINIDO  | 7 (8%)                        | 6 (7%)                |
| DISTORSIÓN            | 11 (12.6%)                    | 1 (1%)                |
| MICROCALCIFICACIONES  | 11 (12.6%)                    | 0                     |
| ASIMETRIA DE DENSIDAD | 17 (19.5%)                    | 0                     |
| NODULO ESPICULADO     | 25 (28.7%)                    | 0                     |
| GLANDULA NORMAL       | 16 (18.4%)                    | 80 (92%)              |

Tabla 3

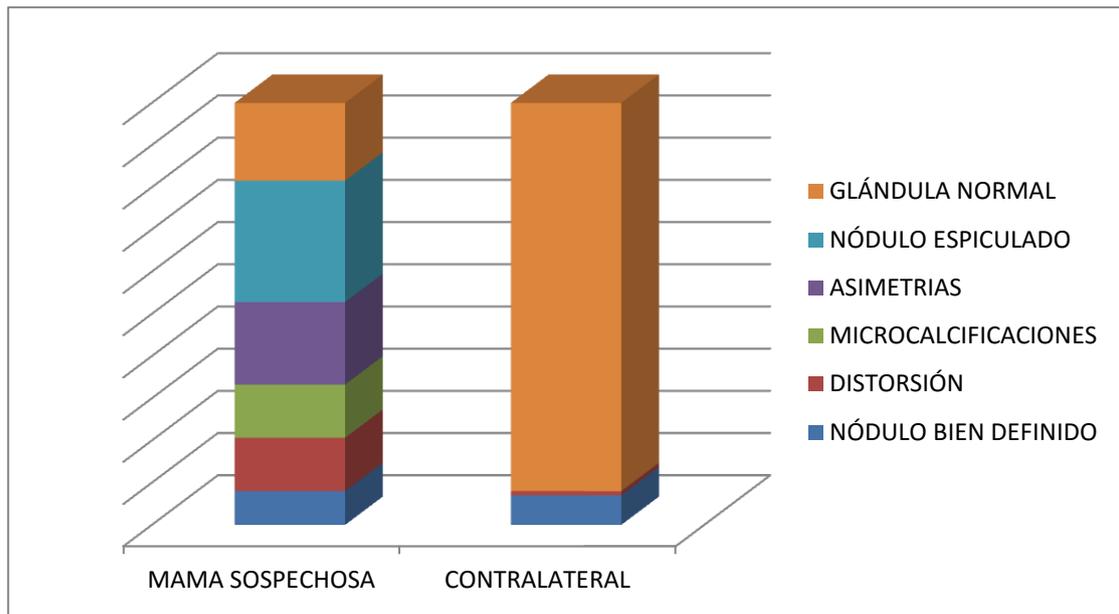


Figura 18. Hallazgos descriptivos mamográficos en ambas mamas (inicialmente sospechosa y contralateral).

Categoría BI-RADS®:

El tipo de BI-RADS® de entrada tras el análisis de la mamografía fue de categoría 4 (A-C) en un 64%, de categorías 1 (estudio normal) en 16%, de categoría 3 (probablemente benignos) en un 10% y claramente maligno con más de un 95% de posibilidades de tener un cáncer de mama en un 7% (tabla 4).

Y en 2 casos se obtuvo un BI-RADS® 0 donde los hallazgos obtenidos indicaban otras técnicas para finalizar el diagnóstico (en relación a las adenopatías axilares de aspecto patológico detectadas).

| BI-RADS® | MAMA SOSPECHOSA DE MALIGNIDAD | MAMA CONTRALATERAL |
|----------|-------------------------------|--------------------|
| 0        | 2.3%                          | 3.4%               |
| 1        | 16.1%                         | 87.4%              |

|   |       |      |
|---|-------|------|
| 2 | 0     | 1.1% |
| 3 | 10.3% | 6.9% |
| 4 | 64.4% | 1.1% |
| 5 | 6.9%  | 0    |

Tabla 4

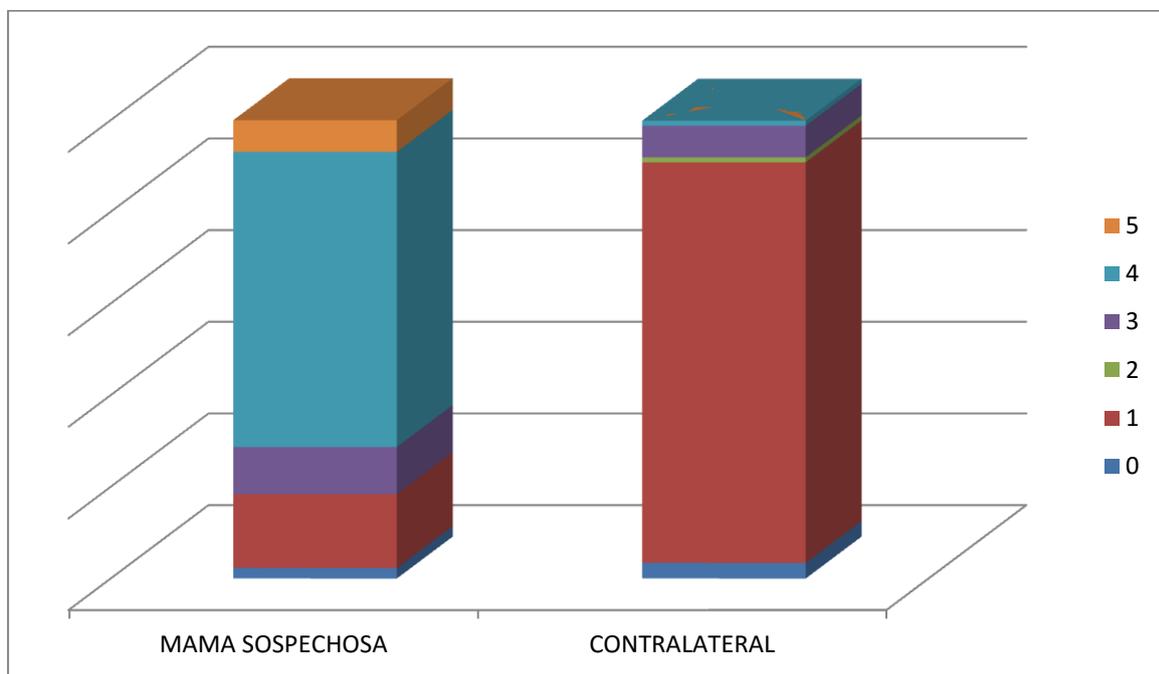


Figura 19. Categoría BI-RADS© en mamografía.

Donde la mayor parte de mamas contralaterales eran normales hasta en el 87% de los casos y sólo en 1 caso se detectaron hallazgos sospechosos en ambas mamas mediante mamografía. En un 7% de los casos se identificaron hallazgos probablemente benignos tributarios de estudios complementarios o seguimiento (figura 19).

Se identificó en 4 pacientes afectación axilar en la mamografía inicial.

#### 4.2.2. Resultados ecográficos iniciales.

##### Localización:

Se estudio la coincidencia en la localización de dicha lesión en las diferentes técnicas de imagen (Tabla 2, figura 20). Se detectaron 51.7 % lesiones en mama derecha y en la izquierda 40.2%. Y fue multicéntrica bilateral en la primera valoración ecográfica en 2.3%.

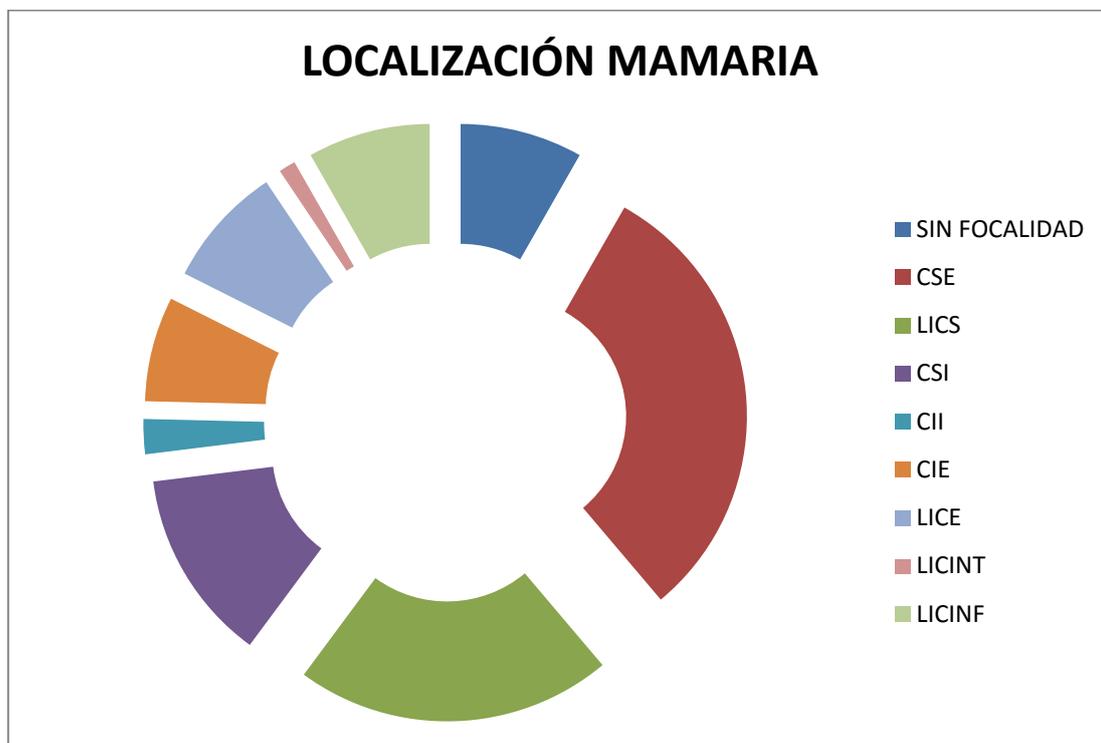


Figura 20. Localización específica según cuadrantes y líneas divisorias en ecografía inicial.

Hallazgos descriptivos:

Los hallazgos más frecuentes obtenidos en la mama teóricamente sospechosa tras mamografía y la mama sana, fueron los recogidos en la tabla siguiente (tabla 5, figura 21):

|                                 | MAMA<br>SOSPECHOSA | MAMA<br>CONTRALATERAL |
|---------------------------------|--------------------|-----------------------|
| NÓDULO BIEN DEFINIDO            | 5.7%               | 10.3%                 |
| NÓDULO IRREGULAR                | 85.1%              | 2.3%                  |
| AREA HIPOECOICA MAL<br>DEFINIDA | 1.1%               | 0                     |
| GLÁND. NORMAL                   | 8%                 | 87.4%                 |

Tabla 5

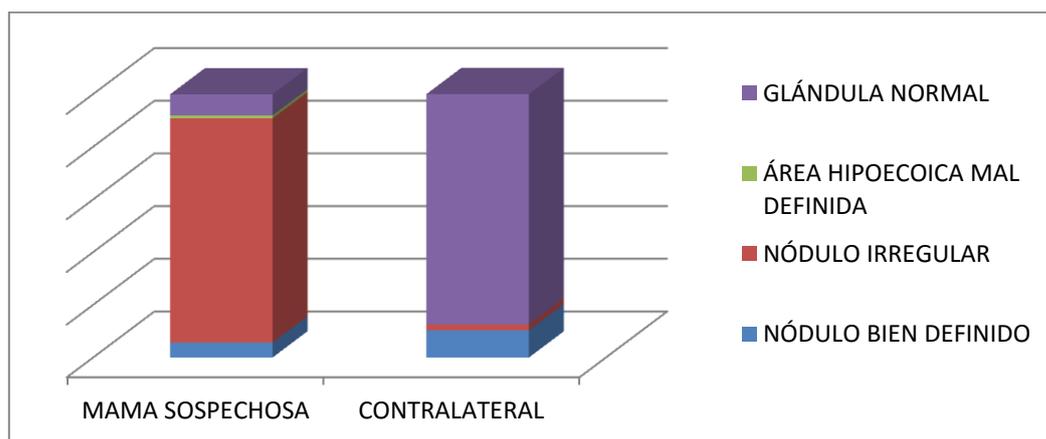


Figura 21. Hallazgos ecográficos obtenidos en ecografía inicial en ambas mamas.

Categoría BI-RADS®:

Se categorizaron tras ecografía como BI RADS® 4 el 60% y BI RADS® 5 el 27% con lesiones sospechosas de malignidad (figura 22).

Siendo la mayor parte de mamas contralaterales normales BI-RADS® 1 (82%), el 4.6% con hallazgos benignos tipo quistes, y el 9.2% lesiones probablemente benignas (tabla 6).

| BI RADS® | MAMA SOSPECHOSA | MAMA CONTRALATERAL |
|----------|-----------------|--------------------|
| 0        | 2 (2.3%)        | 1 (1.1%)           |
| 1        | 5 (5.7%)        | 71 (81.6%)         |
| 2        | 0               | 4 (4.6%)           |
| 3        | 1 (1.1%)        | 8 (9.2%)           |
| 4        | 52 (59.8%)      | 3 (3.4%)           |
| 5        | 27 (31%)        | 0                  |

Tabla 6

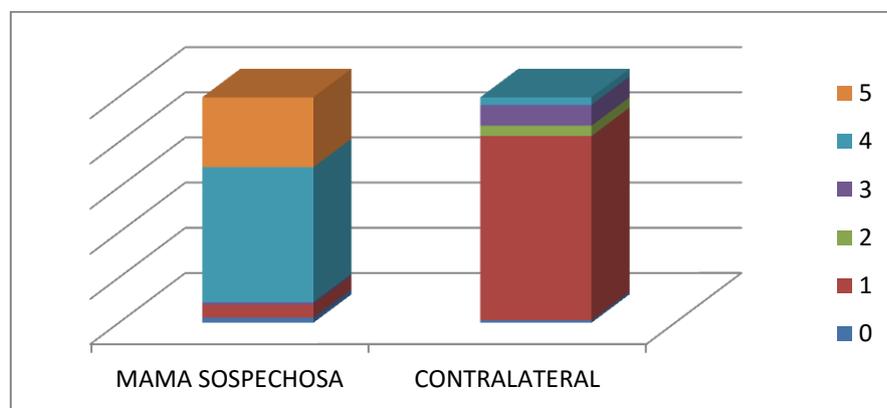


Figura 22. Nueva categorización BI-RADS® tras ecografía, aumentan los BI-RADS® 5 en la mama sospechosa y en la contralateral los BI-RADS® 3.

### Tamaño:

El tamaño medio de las lesiones sospechosas de malignidad fue 16mm (RIQ: 10-21) (figura 23).

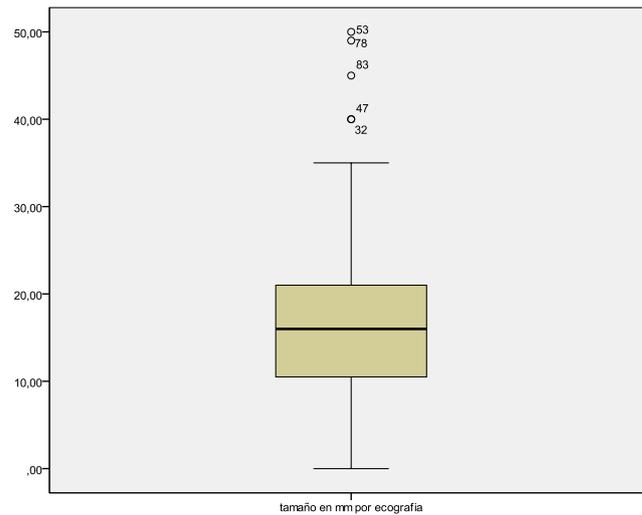


Figura 23. Tamaño medio en ecografía inicial, medido el eje máximo en milímetros.

### Valoración axilar tras las imágenes iniciales:

Debutaron con afectación axilar 5 de las pacientes sin hallazgos en el estudio de ambas mamas, como carcinoma oculto de mama, confirmado por BAG de los mismos y estudio con RM negativo.

Tras la primera ecografía en la estadificación ganglionar se detectó 26.4 % pacientes con afectación axilar (tabla 7, figura 24).

|     | SIGNOS DE AFECTACIÓN AXILAR | NO    |
|-----|-----------------------------|-------|
| MX  | 4.6%                        | 95.4% |
| ECO | 26.4%                       | 73.6% |
| RM  | 17.2%                       | 82.8% |

Tabla 7



Figura 24. Hallazgos ecográficos desglosados de la sospecha de afectación axilar en ecografía (lo más frecuente es el engrosamiento cortical mayor de 3.5mm).

Del porcentaje de sospecha de afectación axilar por ecografía se demostró que el 86.95% de los mismos fue positivo tras cirugía<sup>50,51</sup> (biopsia del ganglio centinela o vaciamiento axilar<sup>52</sup>).

### 4.2.3. Resultados tras RM de estadificación en pacientes con cáncer de mama

#### Localización:

La localización de la lesión principal sospechosa sigue siendo más frecuente en MD (38%) (Tabla 8). Pero llama la atención la cantidad de lesiones sospechosas de nueva aparición en la mama contralateral<sup>53-55</sup> (37%), haciendo la paciente subsidiaria de ecografía dirigida posterior. Donde fueron los verdaderamente bilaterales 9 casos tras la RM y el estudio histológico de confirmación, el 2.5%, y donde únicamente en dos casos se había visualizado una lesión probablemente benigna (categoría 3) en la mama contralateral en la ecografía previa.

| LATERALIDAD   | MAMOGRAFIA | ECOGRAFIA | RESONANCIA |
|---------------|------------|-----------|------------|
| SIN HALLAZGOS | 15%        | 6%        | 0          |
| DERECHA       | 45%        | 52%       | 38%        |
| IZQUIERDA     | 39%        | 40%       | 25%        |
| BILATERAL     | 1%         | 2%        | 37%        |

Tabla 8

Siendo la localización más frecuente por orden descendente de CSE, LICS, LICE, CSI, LICInf, CIE, con lesiones de localización dispersa y distante (en distintos cuadrantes), y CII, pero dichas alteraciones en la localización pueden ser originadas por la diferente técnica como se comentará más adelante (tabla 9, figura 25).

| LOCALIZACIÓN         | ECOGRAFIA | RESONANCIA MAGNÉTICA |
|----------------------|-----------|----------------------|
| Sin focalidad        | 8%        | 0                    |
| CSE                  | 29.9%     | 32.2%                |
| LICS                 | 20.7%     | 24.1%                |
| LICE                 | 8%        | 11.5%                |
| CSI                  | 12.6%     | 9.2%                 |
| LICINF               | 8%        | 8%                   |
| CIE                  | 6.9%      | 5.7%                 |
| DISPERSO<br>DISTANTE | 2.3%      | 5.7%                 |
| CII                  | 2.3%      | 3.4%                 |
| LICINT               | 1.1%      | 0                    |

Tabla 9

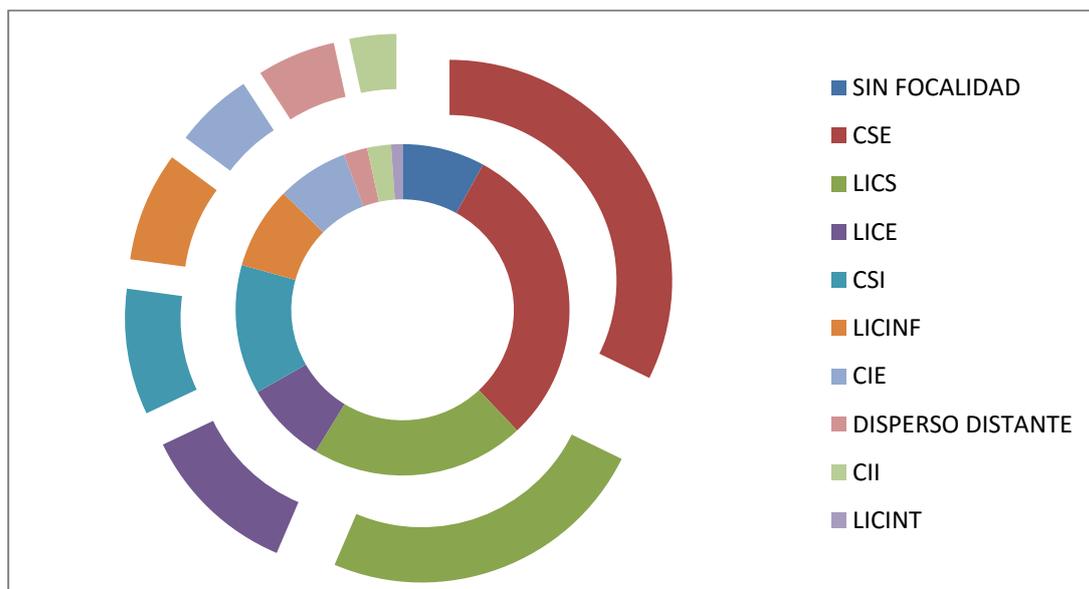


Figura 25 \*(Aro interno localizaciones en ecografía y aro externo en RM)

Hallazgos descriptivos:

Hallazgos en RM de las lesiones principales en mama sospechosa: de las 358 pacientes diagnosticadas se detectaron 78.2% nódulos irregulares, 14.9% realces no nodulares, 4.6% nódulos bien definidos y 2.3% focos también sospechosos; así como 17.2% casos con adenopatías sospechosas en la RM (hay que recordar que en ecografía se habían detectado 26.4% casos con afectación axilar).

Se compara con los hallazgos en la mama contralateral en la tabla que sigue a continuación. Destacando que en RM la mama contralateral existe hallazgos sospechosos (nódulos irregulares) hasta en 16% de los casos, siendo con las técnicas iniciales mamas normales. Solo se describen como mamas normales, sin hallazgos, en un 48%. Así como se comparan los hallazgos descriptivos en todas las técnicas efectuadas (tabla 10).

| TÉCNICAS DE IMAGEN |                      | MAMA SOSPECHOSA MALIGNIDAD | MAMA CONTRALATERAL |
|--------------------|----------------------|----------------------------|--------------------|
| MX                 | NÓDULO BIEN DEFINIDO | 8%                         | 6.9%               |
|                    | ASIMETRÍAS           | 19.5%                      | 0                  |
|                    | MICROCALCIFICACIONES | 12.6%                      | 0                  |
|                    | DISTORSIÓN           | 12.6%                      | 1.1%               |
|                    | NÓDULO IRREGULAR     | 28.7%                      | 0                  |
|                    | GLÁNDULA NORMAL      | 18.4%                      | 92%                |

|     |                      |       |       |
|-----|----------------------|-------|-------|
| ECO | NÓDULO BIEN DEFINIDO | 5.7%  | 10.3% |
|     | ÁREA MAL DEFINIDA    | 1.1%  | 0     |
|     | NÓDULO IRREGULAR     | 85.1% | 2.3%  |
|     | GLÁNDULA NORMAL      | 8%    | 87.4% |
| RM  | FOCO                 | 2.3%  | 13.8% |
|     | ÁREA CAPTACIÓN       | 14.9% | 11.5% |
|     | NÓDULO BIEN DEFINIDO | 4.6%  | 10.3% |
|     | NÓDULO IRREGULAR     | 78.2% | 16.1% |
|     | GLÁNDULA NORMAL      | 0     | 48.3% |

Tabla 10

### Categorías BI-RADS®:

Los diferentes BI-RADS® obtenidos según las técnicas de imagen se recogen a continuación. Hasta un 89.7% de las pacientes estaba confirmada la anatomía patológica previa a la realización de la RM lo que equivale a BI-RADS® 6. Existiendo un 4.6% de lesiones moderadamente sospechosas y un 3.4% con alta sospecha de malignidad.

| BI RADS© | MAMA PATOLOGICA |       |       | MAMA CONTRALATERAL |       |       |
|----------|-----------------|-------|-------|--------------------|-------|-------|
|          | MX              | US    | RM    | MX                 | US    | RM    |
| 0        | 2.3%            | 2.3%  | 0     | 3.4%               | 1.1%  | 0     |
| 1        | 16.1%           | 5.7%  | 0     | 87.4%              | 81.6% | 48.3% |
| 2        | 0               | 0     | 0     | 1.1%               | 4.6%  | 0     |
| 3        | 10.3%           | 1.1%  | 2.3%  | 6.9%               | 9.2%  | 13.8% |
| 4        | 64.4%           | 59.8% | 4.6%  | 1.1%               | 3.4%  | 31%   |
| 5        | 6.9%            | 31%   | 3.4%  | 0                  | 0     | 6.9%  |
| 6        | 0               | 2.3%  | 89.7% | 0                  | 0     | 0     |

Tabla 11

La RM fue la técnica para detectar lesiones adicionales bilaterales (tabla 11). En 33 pacientes donde se tuvo que descartar bilateralidad tras RM de estadificación con ecografía dirigida, porque presentaban un BI-RADS©  $\geq 4$  en la mama contralateral. Se confirmó la bilateralidad en 10 pacientes mediante AP (30.3%).

Con el análisis por subgrupos observamos que las lesiones bilaterales fueron igual de frecuentes en pacientes con mamas densas que con un patrón de densidad normal, y menos frecuentes en pacientes con patrón de densidad tipo grasa.

#### Tamaño:

Si se comparan los tamaños de las lesiones principales en ecografía previa observamos que se tiende a infraestimar el tamaño de las lesiones respecto a la RM.

Se comparan los distintos tamaños según las técnicas empleadas obteniendo los datos a continuación. Para dos muestras relacionadas y no normales, se usó el test de Wilcoxon (test no paramétrico).

| TAMAÑOS (milímetros) | ECOGRAFIA | RM |
|----------------------|-----------|----|
| MEDIANA              | 16        | 23 |
| PRIMER CUARTIL       | (10)      | 15 |
| TERCER CUARTIL       | (21)      | 33 |

Tabla 12

Existen diferencias significativas entre ambas pruebas con una  $p < 0,001$ . Es decir, que el tamaño entre ambas pruebas muestra diferencias estadísticamente significativas (tabla 12, figura 26).

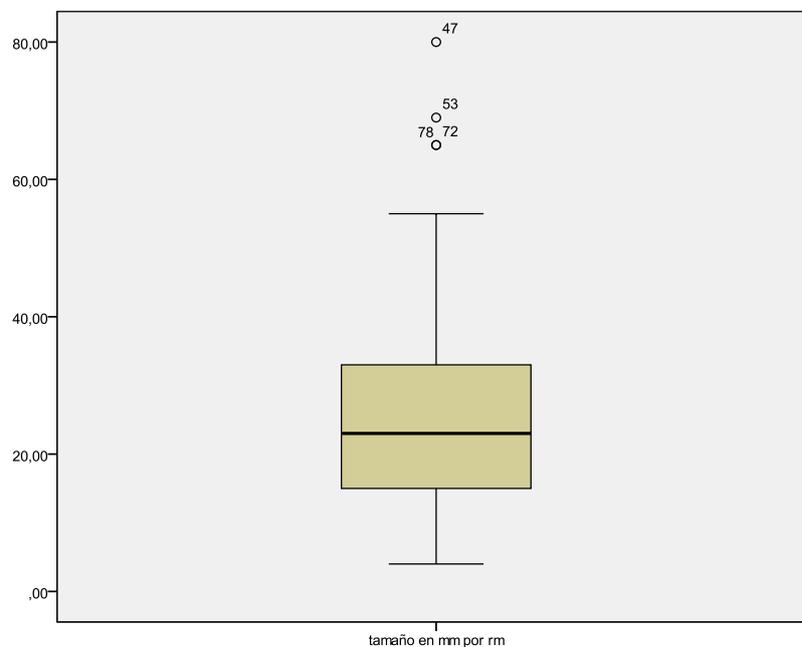


Figura 26. Diferencias en los tamaños de la neoplasia inicial en ecografía y tras RM.

#### 4.2.3.1. Análisis de las lesiones adicionales tras RM de estadificación de cáncer de mama

##### Número de lesiones adicionales:

En el caso de pacientes con lesiones adicionales sospechosas tras RM estadificación (87) se contabilizaron en un 41.4% una lesión adicional, en 21.8% dos lesiones adicionales y en 6.9% hasta 3 lesiones subsidiaria de nueva valoración. Siendo el 29.9% de las pacientes sin otros hallazgos en esa mama pero sí en la contralateral.

Siendo el 48.3% de la mamas con cáncer sin otras lesiones adicionales y estando el 12.6% de las lesiones adicionales sospechosas localizadas distantes y dispersas en la mama afecta por cáncer de mama.

##### Localización:

La localización de las lesiones adicionales detectadas en la mama afecta por cáncer se sitúan en 19.5% en el CSE (misma localización que la lesión maligna detectada inicialmente) y las lesiones adicionales en la mama contralateral han resultado en su mayoría dispersas y distantes (tabla 13).

| LOCALIZACIÓN  | ECOGRAFIA | RESONANCIA<br>MAGNÉTICA<br><br>Lesión principal | RESONANCIA<br>MAGNÉTICA<br><br>Lesiones<br>adicionales en<br>mama<br>sospechosa | RESONANCIA<br>MAGNETICA<br><br>Lesiones<br>adicionales en<br>mama<br>contralateral |
|---------------|-----------|---|---|--|
| Sin focalidad | 7 (8%)    | 0   | 25 (28.7%)  | 42 (48.3%)   |

|                      |            |            |            |            |
|----------------------|------------|------------|------------|------------|
| CSE                  | 26 (29.9%) | 28 (32.2%) | 17 (19.5%) | 8 (9.2%)   |
| LICS                 | 18 (20.7%) | 21 (24.1%) | 6 (6.9%)   | 7 (8%)     |
| LICE                 | 7 (8%)     | 10 (11.5%) | 9 (10.3%)  | 2 (2.3%)   |
| CSI                  | 11 (12.6%) | 8 (9.2%)   | 4 (4.6%)   | 8 (9.2%)   |
| LICINF               | 7 (8%)     | 7 (8%)     | 3 (3.4%)   | 1 (1.1%)   |
| CIE                  | 6 (6.9%)   | 5 (5.7%)   | 7 (8%)     | 2 (2.3%)   |
| DISPERSO<br>DISTANTE | 2 (2.3%)   | 5 (5.7%)   | 12 (13.8%) | 11 (12.6%) |
| CII                  | 2 (2.3%)   | 3 (3.4%)   | 2 (2.3%)   | 3 (3.4%)   |
| LICINT               | 1 (1.1%)   | 0          | 2 (2.3%)   | 3 (3.4%)   |

Tabla 13

Hallazgos descriptivos de las lesiones adicionales en RM<sup>57</sup>:

En un 31% de los casos se identificaron nódulos irregulares adicionales en la mama con cáncer de mama. En 27.6% no se identificaron mas lesiones.

En un 17% se identificaron focos adicionales inferiores a 5mm subsidiarios de nueva valoración ecográfica.

El tipo de hallazgos en RM de la mama contralateral más frecuente es la glándula normal con 48%, seguido de los nódulos irregulares 16%, los focos en 14%, 11.5% áreas de captación focal, y 10% de nódulos bien definidos pero con captación dudosa (figura 27).

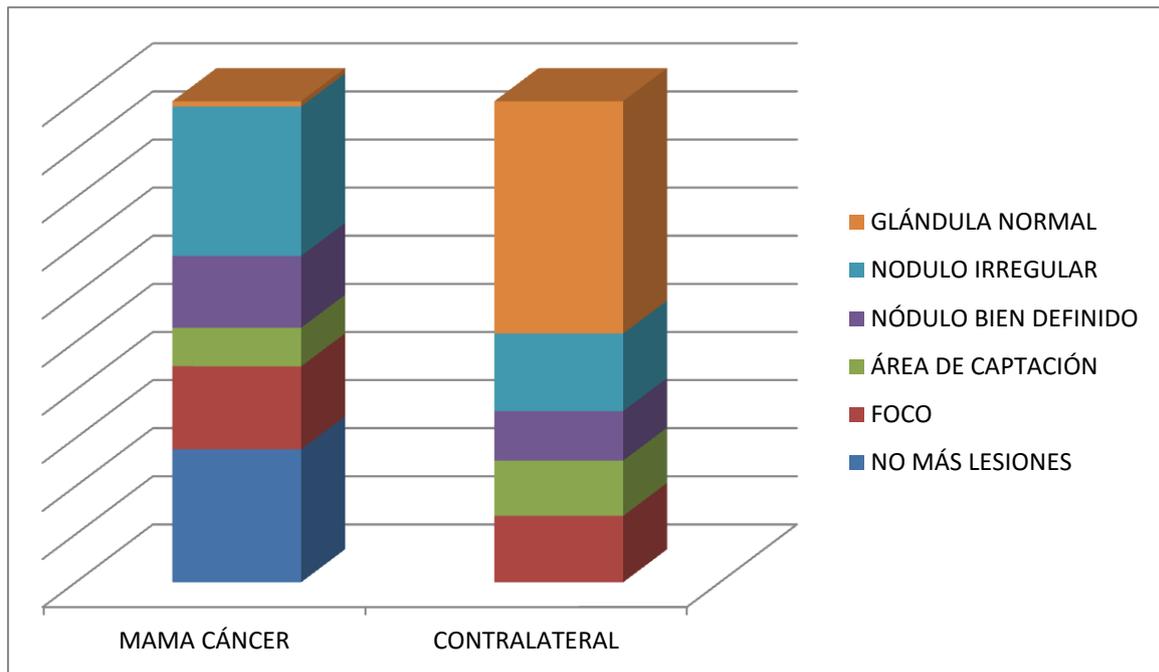


Figura 27. Hallazgos descriptivos de las lesiones adicionales en RM.

Categorías BI-RADS®:

Los hallazgos adicionales tanto en la mama con cáncer como en la mama contralateral fueron los más frecuentes los BI RADS® 1 con 28.7% y 48.3%, seguido de los BI RADS® 4 32.2%, y un 31% respectivamente (figura 28). En 8% de las mamas con cáncer se catalogó erróneamente como focos adicionales y luego tras revisar el hallazgo se confirmó que correspondían a lesiones dependientes de la neoplasia principal (multifocales).

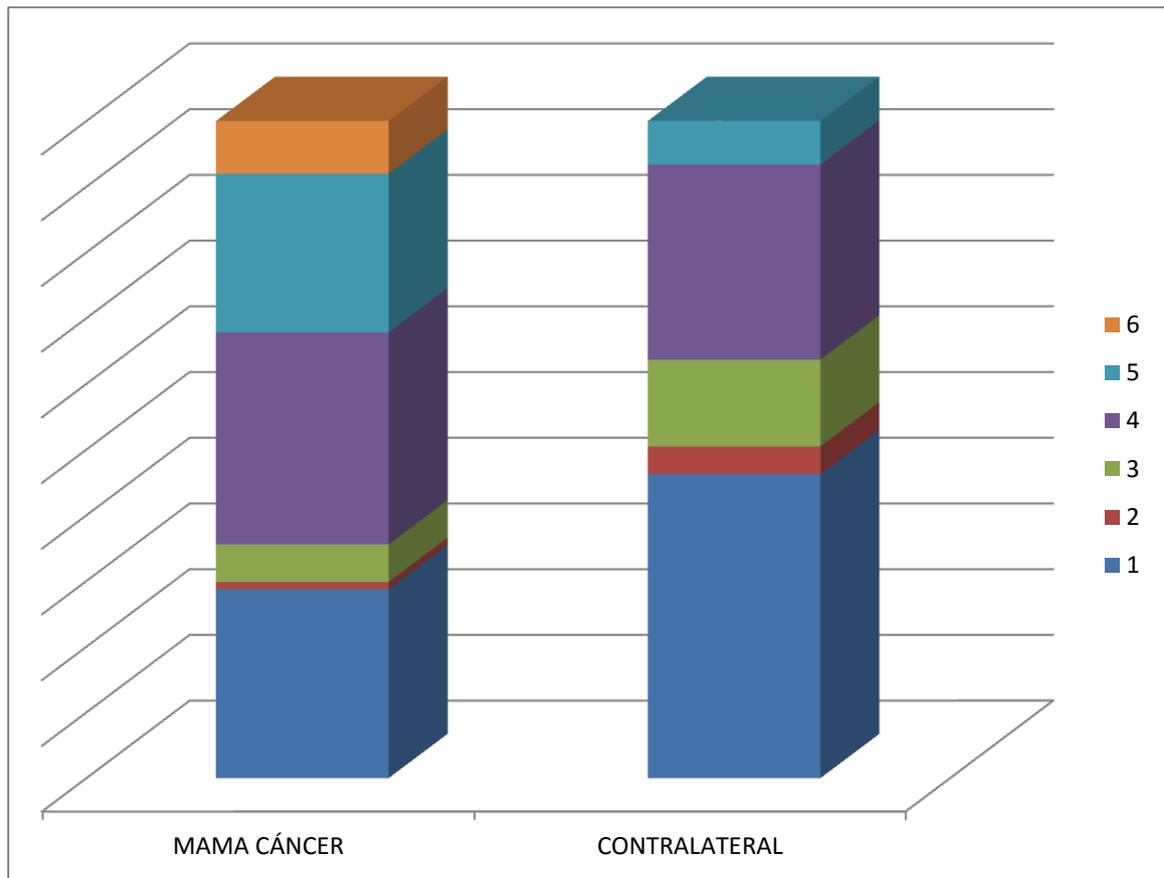


Figura 28. Categorías BI-RADS® de las lesiones adicionales detectadas en RM.

#### Tamaño:

Siendo la mediana del tamaño de las lesiones adicionales en la mama con cáncer de 8 mm (RIQ: 5-10). La mediana del tamaño de las lesiones adicionales en la mama contralateral es de 9 mm (RIQ: 5,50-13,65).

#### **4.2.4. Resultados tras ecografía dirigida.**

Se realizó estudio ecográfico dirigido tras la interpretación del informe, visualizar las imágenes y localizar los hallazgos de RM en búsqueda de lo descrito<sup>56</sup>.

El número de pacientes en las que se detectaron otras lesiones fue de 65 (75%), existiendo 14 casos de categoría 0, refiriéndose a que es necesario completar estudio con otra técnica, que se requiere nueva RM y BAV guiada con la misma. Obtuvimos 44 lesiones adicionales benignas y probablemente benignas (BI-RADS© 1-3).

En 18 casos, de las 87 con lesiones adicionales en RM, no se observaron hallazgos ecográficos relevantes (20.7%).

Localización:

Si se compara con las localizaciones más frecuentes previamente observadas seguimos teniendo como más frecuente el CSE (tabla 14).

| LOCALIZACIÓN  | ECOGRAFIA  | RESONANCIA<br>MAGNÉTICA<br><br>Lesión<br>principal | RESONANCIA<br>MAGNÉTICA<br><br>Lesiones<br>adicionales<br>en mama<br>sospechosa | RESONANCIA<br>MAGNETICA<br><br>Lesiones<br>adicionales<br>en mama<br>contralateral | ECOGRAFIA<br>DIRIGIDA |
|---------------|------------|--|---|--|-----------------------|
| Sin focalidad | 7 (8%)     | 0  | 25 (28.7%)  | 42 (48.3%)   | 18 (20.7%)            |
| CSE           | 26 (29.9%) | 28 (32.2%)   | 17 (19.5%)  | 8 (9.2%)   | 20 (23%)              |
| LICS          | 18 (20.7%) | 21 (24.1%)   | 6 (6.9%)  | 7 (8%)   | 12 (13.8%)            |

|                      |            |            |            |            |          |
|----------------------|------------|------------|------------|------------|----------|
| LICE                 | 7 (8%)     | 10 (11.5%) | 9 (10.3%)  | 2 (2.3%)   | 4 (4.6%) |
| CSI                  | 11 (12.6%) | 8 (9.2%)   | 4 (4.6%)   | 8 (9.2%)   | 5 (5.7%) |
| LICINF               | 7 (8%)     | 7 (8%)     | 3 (3.4%)   | 1 (1.1%)   | 4 (4.6%) |
| CIE                  | 6 (6.9%)   | 5 (5.7%)   | 7 (8%)     | 2 (2.3%)   | 7 (8%)   |
| DISPERSO<br>DISTANTE | 2 (2.3%)   | 5 (5.7%)   | 12 (13.8%) | 11 (12.6%) | 6 (6.9%) |
| CII                  | 2 (2.3%)   | 3 (3.4%)   | 2 (2.3%)   | 3 (3.4%)   | 1 (1.1%) |
| LICINT               | 1 (1.1%)   | 0          | 2 (2.3%)   | 3 (3.4%)   | 3 (3.4%) |
| Axila<br>adenopatías |            |            |            |            | 7 (8%)   |

Tabla 14

Categoría BI-RADS®:

En función del BI-RADS® que se obtuvo en RM y el de la ecografía dirigida, se procedió a un cambio en el manejo: en los mayores de categoría  $\geq 4$  en RM y  $\geq 3$  en la ecografía posterior se decidió un estudio histológico de la lesión, dado que siempre predomina por encima de todo el BI-RADS® más alto para decidir un manejo.

En los casos de presencia de adenopatías no visualizadas en la ecografía con anterioridad y sospechosas de patología en RM, se procedió a realizar que confirmó todos ganglios histopatológicamente normales salvo uno que resulto afecto (CLI).

| BI-RADS® | LESIÓN ADICIONAL EN RM | TRAS ECOGRAFIA DIRIGIDA |
|----------|------------------------|-------------------------|
| 0        | 0                      | 14 (16.1%)              |
| 1        | 42 (48.3%)             | 4 (4.6%)                |
| 2        | 0                      | 10 (11.5%)              |
| 3        | 12 (13.8%)             | 30 (34.5%)              |
| 4        | 27 (31%)               | 25 (28.7%)              |
| 5        | 6 (6.9%)               | 0                       |
| 6        | 0                      | 4 (4.6%)                |

Tabla 15

Tras la valoración ecográfica dirigida de las lesiones adicionales detectadas obtenemos mayor cantidad de lesiones intermedias, probablemente benignas siendo lo siguiente más frecuente la moderada sospecha de malignidad (tabla 15).

Se identificaron 25 hallazgos sugestivos de malignidad en la ecografía dirigida y 30 nódulos probablemente benignos, 10 quistes y 5 adenopatías.

#### Tamaño:

La mediana de lesiones adicionales por ecografía es de 6,75mm (RIQ: 5-10,62).

Se ha realizado el test Wilcoxon para comparar el tamaño por ecografía dirigida y la RM para las lesiones adicionales y no existen diferencias estadísticamente significativas para ambas pruebas en lo que concierne al tamaño de las lesiones ( $p = 0,149$ ) (tabla 16).

| TAMAÑOS Lesiones adicionales (milímetros) | RM MAMA CA MAMA | RM CONTRALATERAL | Eco dirigida |
|---|-----------------|------------------|--------------|
| MEDIANA                                   | 8               | 9                | 6,75         |
| RIQ                                       | 5-10            | 5,50-13,65       | 5-10,62      |

Tabla 16

#### 4.2.5. Resultados tras biopsia de las lesiones adicionales en pacientes con cáncer de mama.

Subtipos histológicos de las lesiones principales (iniciales) fueron carcinomas ductales infiltrantes en un 84%, carcinomas lobulillares infiltrantes en un 13% y carcinomas ductales in situ 3% de los casos (figura 29).

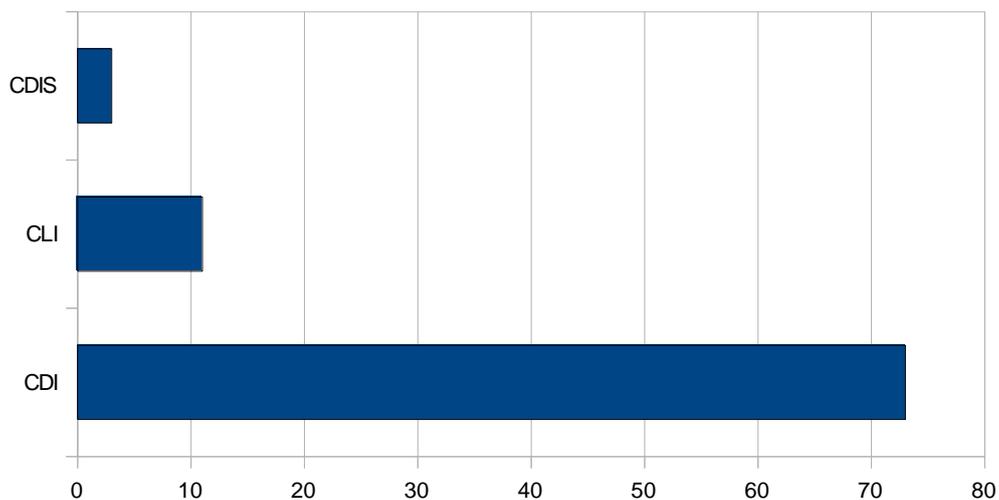


Figura 29. Subtipos histológicos de las neoplasias diagnosticadas inicialmente.

En total se biopsiaron 65 pacientes guiados por ecografía o mediante RM en Hospital de La Ribera, Alzira. No se realizó estudio anatomopatológico en 22 casos (25.3%). Los motivos de no biopsiar fueron: estudio ecográfico dirigido

negativo en 7 casos, en 9 casos hallazgos benignos y/o probablemente benignos en seguimiento (BI RADS© 2-3), y en 2 casos la lesión desapareció tras la planificación de la RM para la biopsia o en la RM de control neoadyuvancia (tabla 17). Además, en 3 casos las lesiones correspondían a focos adyacentes a la neoplasia inicia y, en un caso, la lesión adicional fue una adenopatía aparentemente sospechosa en RM que tras estudio ecográfico no presentaba signos de sospecha.

Las lesiones adicionales detectadas en la RM que condicionaban cambios en la actitud terapéutica<sup>62</sup> (distantes a la lesión principal o contralaterales) fueron estudiadas y biopsiadas mediante ecografía dirigida. El diagnóstico anatomopatológico se realizó mediante biopsia con aguja gruesa Acecut® de corte automático 14G y la técnica más frecuentemente empleada para guiar la biopsia fue la ecografía, en más del 65% de ecografías dirigidas.

Ante lesiones sin traducción ecográfica, lo ideal la BAV guiada por RM<sup>58, 59</sup> en la propia unidad de mama. Sin embargo, esta técnica únicamente estaba establecida para pacientes de la Comunidad Valenciana durante el periodo de nuestro estudio en el Hospital de la Ribera, donde disponen de BAV – 9G desde 2008, si bien solo se llegó a realizar en 9.2% de las biopsias tras hallazgo adicional. En 2 casos (2.3%) se desestimó la realización de BAV porque en el momento de la planificación para la biopsia el hallazgo visualizado previamente no se encontró, correspondiendo a un falso positivo.

| REALIZACIÓN DE BIOPSIA DIRIGIDA TRAS HALLAZGO ADICIONAL | <u>BAG POR ECOGRAFIA</u> | <u>BAV POR RM (ALZIRA)</u> |
|---|--------------------------|----------------------------|
| SI  | 57 (65.5%)               | 8 (9.2%)                   |

|  |            |            |
|--|------------|------------|
| NO   | 30 (34.5%) | 77 (87.4%) |
| Se desestimó porque desapareció en la segunda RM planificación |            | 2 (2.3%)   |

Tabla 17

Los hallazgos histopatológicos de las biopsias de las lesiones adicionales detectadas mediante RM y realizadas con guía ecográfica o RM resultaron tal y como se muestran en la tabla a continuación (tabla 18).

|         |                          | Frecuencia | Porcentaje |
|---------|--------------------------|------------|------------|
| Válidos | NO REALIZADO             | 22         | 25,3       |
|         | GLÁNDULA                 | 14         | 16,1       |
|         | HIPERPLASIA SIN ATÍPIAS  | 3          | 3,4        |
|         | HIPERPLASIA ATÍPICA      | 4          | 4,6        |
|         | ADENOSIS                 | 8          | 9,2        |
|         | ADENOSIS ESCLEROSANTE    | 1          | 1,1        |
|         | FIBROADENOMAS            | 2          | 2,3        |
|         | PAPILOMA <sup>60</sup>   | 3          | 3,4        |
|         | CARCINOMA DUCTAL IN SITU | 3          | 3,4        |

|                                  |    |       |
|----------------------------------|----|-------|
| CDI                              | 17 | 19,5  |
| CARCINOMA LOBULILLAR INFILTRANTE | 4  | 4,6   |
| GANGLIO NORMAL                   | 6  | 6,9   |
| Total                            | 87 | 100,0 |

Tabla 18

Por lo que la mayor parte de las ecografía dirigidas fueron negativos sin realizar biopsia hasta en un 25.3%. Se detectaron 19.5% de focos adicionales con CDI. Y correspondían a glándula normal 16.1% de las biopsias realizadas. En total se obtuvieron 24 lesiones adicionales malignas y 4 premalignas (32% de las pacientes con lesiones adicionales).

Se biopsiaron 6 ganglios axilares la sospecha de afectación en RM y resultaron no afectados. Se identificaron 1 caso con adenopatías posterior a la RM, que no se había detectado en la ecografía previa.

Las lesiones adicionales biopsiadas con resultado de carcinoma presentaban todas un BI RADS© por RM  $\geq 4$ , siendo los BI-RADS© tras ecografía dirigida de categoría 4 en 16 pacientes. Los BI-RADS© 3 tras ecografía dirigida de 2 pacientes, e incluso un BI- RADS© 2.

Y una paciente categoría BI-RADS© 6 por corresponder por continuidad a la misma neoplasia.

En sólo dos de los pacientes con lesiones adicionales correspondientes a carcinoma fueron biopsiadas por RM-BAV tras no ser localizadas en ecografía y presentar un BI RADS© sospechoso.

Y un caso fue una biopsia de una adenopatía que resulto afecta, que se categorizó como BI-RADS© 4 y se biopsió con ecografía.

#### **4.3. Cambio en estrategia quirúrgica o en el tratamiento global según dichos hallazgos**

De la población estudiada mediante RM de estadificación del cáncer de mama se realizaron 43 (12%) cambios en el tratamiento según los hallazgos tras reevaluación con RM<sup>62</sup> y ecografía dirigida (figura 30).

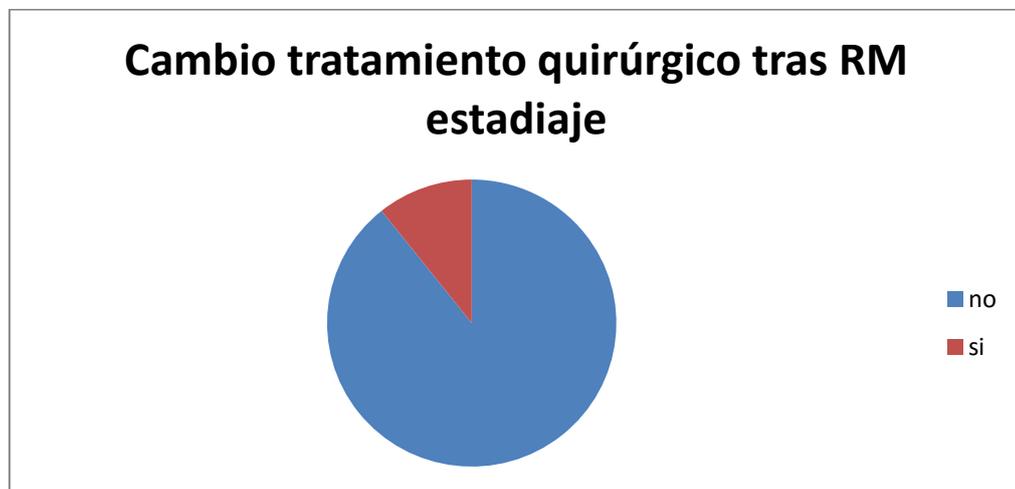


Figura 30. Cambio en la estrategia quirúrgica.

Tipos de cirugías en las pacientes con lesiones adicionales:

En 28 pacientes se optó por un opción *radical*, 15 de las cuales fue la opción inicial y 13 de las mismas motivada por la RM (3.6% se mastectomizaron por hallazgos incidentales en RM).

Se realizaron mayoritariamente cirugías *conservadoras* en 51 pacientes de las cuales en 24 conservadoras previa localización radiológica de la lesión adicional (conservadora ampliada) (guiadas con arpón) (figura 31).

En 6 pacientes se realizaron ambas cirugías, por presentarse en la mama contralateral la lesión adicional de BI-RADS<sup>®</sup>  $\geq 4$ . En 1.6% de los estudios de estadificación con RM se realizó una cirugía bilateral tras detectar una lesión adicional sospechosa de malignidad en la mama contralateral.

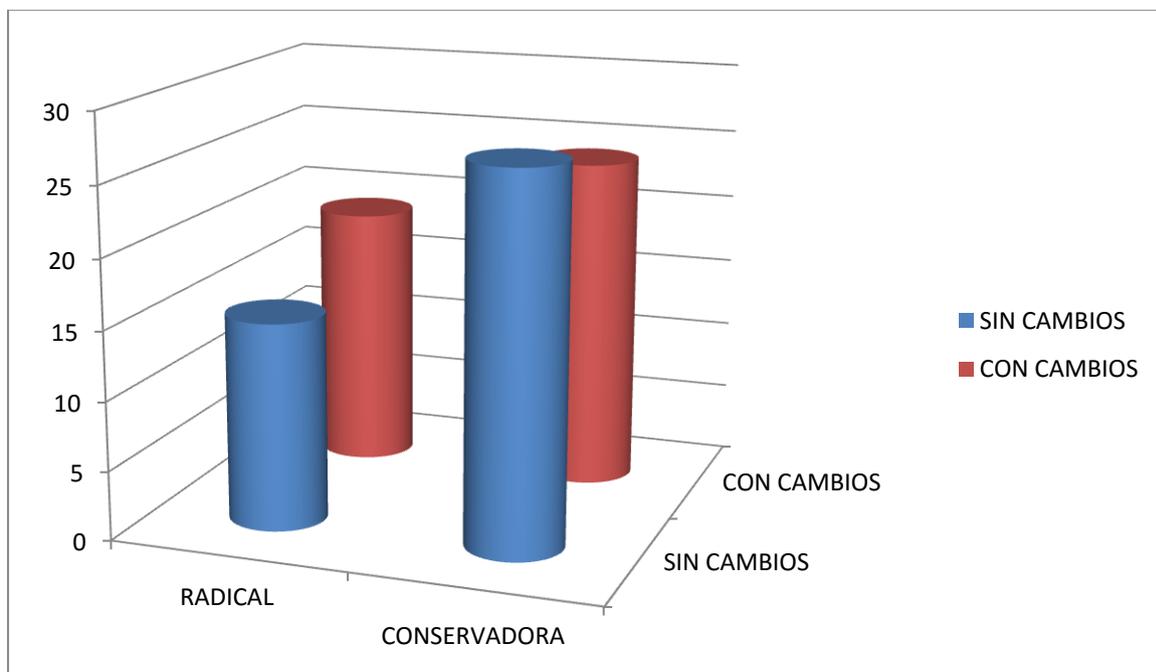


Figura 31. Tipos de cirugías en pacientes con lesiones adicionales.

Cambiando la actitud terapéutica correctamente (por hallazgos anatomopatológicos tras la biopsia de malignos o lesiones premalignas<sup>63-65</sup>) en 21 pacientes (5.86% casos RM estadificación). Siendo en 10 casos de cirugía conservadora a radical (23% de los cambios de tratamiento) y en 10 casos persistió la cirugía conservadora. En un paciente se realizó cirugía radical más conservadora dado la situación contralateral del hallazgo maligno adicional. Aun así prevalece la cirugía conservadora siendo hasta en 58.6%.

Así pues del total de cambios de actitud terapéutica se realizó por lesiones adicionales malignas en 49% casos.

Cambiando la actitud terapéutica tras la biopsia de la lesión adicional benigna y por lo tanto incorrectamente en 10 pacientes con resultado quirúrgico de lesiones benignas (fibroadenomas, adenosis...) (23% de los cambios de tratamiento).

Los hallazgos benignos en la AP de la biopsia que finalmente se decidió biopsia excisional durante la cirugía en 17 pacientes, tras consenso en la unidad multidisciplinar, se obtuvieron 10 casos de benignidad en la pieza quirúrgica y 7 de malignidad como beneficio terapéutico (figura 32).

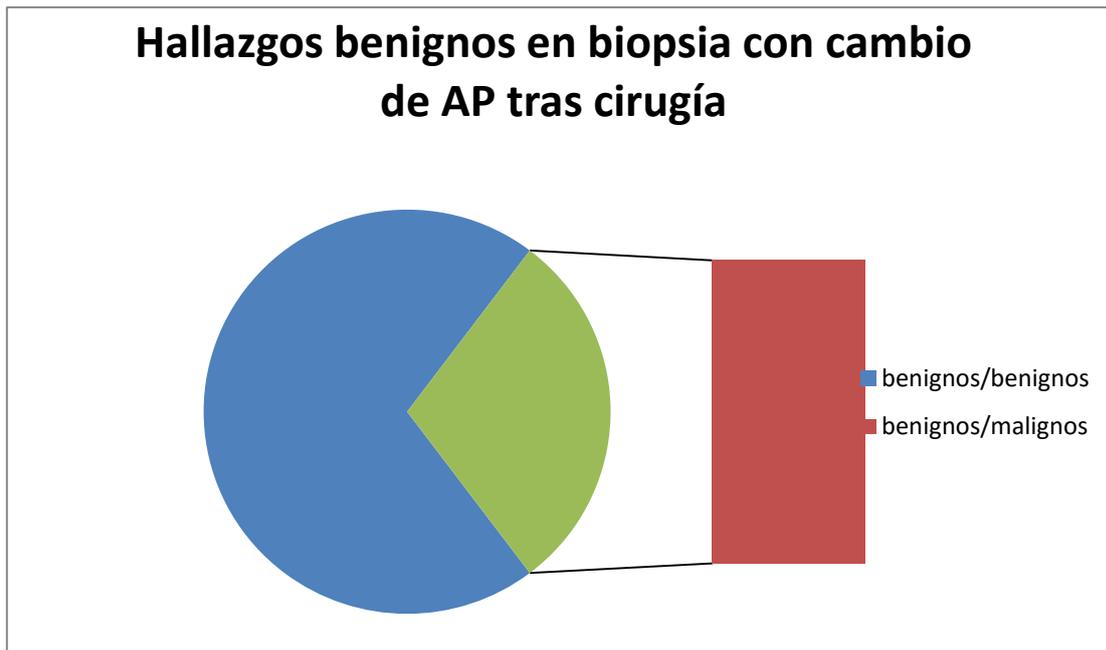


Figura 32. Hallazgos benignos en biopsias con cambios en la anatomía patológica final tras biopsia quirúrgica. Beneficio terapéutico.

Se obtuvo un beneficio terapéutico en un total de 9 pacientes, por cambios en los diagnósticos definitivos en la AP de la pieza quirúrgica (donde de hiperplasia atípica paso a carcinomas en 2 casos, en 3 casos con muestra en la biopsia de tejido glandular, 1 adenosis resultó ser un carcinoma en la pieza quirúrgica y otra adenosis presentó hiperplasia ductal atípica. Y 2 biopsias no realizadas (por indicación de mastectomía radical) resultaron carcinomas infiltrantes.

Existe la controversia de lesiones con potencial maligno, como los papilomas intraductales, hiperplasia ductal atípica, o hiperplasias lobulillares encontradas en 6 pacientes, que no sabemos si habrían desarrollado cáncer de mama posteriormente.

Las biopsias tras reevaluación tanto con ecografía como con guía RM positivas con biopsia quirúrgica positiva fueron consideradas los verdaderos positivos (22). Las lesiones que si quedaron incluidas en la pieza quirúrgica pero no tuvieron biopsias previas y no constan en el informe AP fueron falsos positivos (11). Los falsos negativos (9) fueron considerados las biopsias benignas que tras cirugía resultaron malignas. Como los verdaderos negativos (45) hemos considerado todas las lesiones probablemente benignas y seguidas sin resultado de malignidad a lo largo del tiempo. Obteniendo así una sensibilidad del dicho proceso del 0.7, una especificidad del 0.8, un VPP del 0.84 y un VPN de 0.83.

| BIOPSIA EN RX | CIRUGIA |    |       |
|---------------|---------|----|-------|
|               | +       | -  | TOTAL |
| +             | 22      | 11 | 33    |
| -             | 9       | 45 | 54    |

## 5. DISCUSIÓN

### 5.1. Consideraciones sobre los resultados

Se detectaron un 75% de las lesiones adicionales sospechosas en RM (BI-RADS<sup>®</sup>≥4) mediante ecografía dirigida, lo que nos indica que es una técnica diagnóstica muy válida.

En la mayoría de pacientes (61, 5%) en quienes se realizó la ecografía dirigida y se detectó patología, la lesión presentó características benignas o probablemente benignas (BI-RADS<sup>®</sup>2-3), mientras que un 38,5% casos demostró características malignas con BI-RADS<sup>®</sup>≥4.

No se llegó a realizar biopsia en un 25% de los casos dado que no se encontró alteración significativa, fue nimia la sospecha en RM o bien la lesión desapareció en los controles efectuados tras neoadyuvancia. Por tanto, la biopsia puede quedar excluida en los casos en los que no se confirma la presencia de lesión o ésta desaparece en los sucesivos controles.

La guía habitual para la biopsia (65%) es la ecografía, que se muestra como una técnica cómoda, económica, accesible e inocua.

En un porcentaje menor del 50%, las biopsias de las lesiones adicionales resultaron malignas o lesiones premalignas (24 y 4 pacientes respectivamente).

Después de la reevaluación con RM y ecografía dirigida, dependiendo de los hallazgos, se realizaron variaciones en el tratamiento en un 12% de los casos. Derivada de la información anatomopatológica tras la biopsia y relacionada con la presencia de lesiones malignas o premalignas, la actitud terapéutica se modificó en 21 pacientes (5.86% de casos de estadificación de RM).

Es relevante destacar que la ecografía es capaz de detectar lesiones subcentimétricas con cierta facilidad siempre que la localización de la patología esté orientada por la RM. En nuestro estudio, el tamaño medio de dichas

lesiones adicionales en ecografía fue de 6.75mm y correspondían principalmente a nódulos irregulares.

Los focos adicionales malignos son más frecuentes en el CDI.

## **5.2. Comparación de nuestros resultados con la bibliografía actual**

Estudios recientes han confirmado que la RM<sup>31, 33, 40</sup> detecta nuevas lesiones tumorales con un rango entre un 6-34% de las pacientes (media de 16%), estos datos coinciden con los nuestros donde se completo con ecografía dirigida por lesiones adicionales tras RM de estadiaje en 87 casos (29%).

Estos autores indican que les cambia la actitud terapéutica<sup>40</sup> correctamente entre un 12-32% de los casos e incorrectamente en un 3-30%.

Siendo en nuestra población solo 43 cambios en el tratamiento (12%) según los hallazgos tras reevaluación con RM y ecografía dirigida. Se derivó a cirugías *radical* en 13 de las mismas motivada por la RM y las lesiones adicionales detectadas (3.6% se mastectomizaron por hallazgos incidentales en RM). En 1.6% de los estudios de estadificación con RM se realizó una cirugía bilateral tras detectar una lesión adicional sospechosa de malignidad en la mama contralateral.

Cambiando la actitud terapéutica tras la biopsia de la lesión adicional benigna y por lo tanto incorrectamente en 10 pacientes con resultado quirúrgico de lesiones benignas (fibroadenomas, adenosis...) (23% de los cambios de tratamiento). Similar a las cifras de otros autores que ronda entre 3-30%.

Los hallazgos benignos en la AP de la biopsia que finalmente se decidió biopsia excisional durante la cirugía en 17 pacientes, tras consenso en la unidad multidisciplinar, se obtuvieron 10 casos de benignidad en la pieza quirúrgica y 7 de malignidad como beneficio terapéutico.

Se obtuvo un beneficio terapéutico en un total de 9 pacientes, por cambios en los diagnósticos definitivos en la AP de la pieza quirúrgica (donde de hiperplasia atípica paso a carcinomas en 2 casos, en 3 casos con muestra en la biopsia de tejido glandular, 1 adenosis resultó ser un carcinoma en la pieza quirúrgica y otra adenosis presentó hiperplasia ductal atípica). Y 2 biopsias no realizadas (por indicación de mastectomía radical) resultaron carcinomas infiltrantes.

Existe la controversia de lesiones con potencial maligno<sup>25, 26, 34, 48,60</sup>, como los papilomas intraductales, hiperplasia ductal atípica, o hiperplasias lobulillares encontradas en 6 pacientes, que no sabemos si habrían desarrollado cáncer.

Cambiando la actitud terapéutica correctamente por resultados anatomopatológicos malignos o lesiones premalignas<sup>14,15,26</sup> tras la biopsia adicional en 21 pacientes (5.86% casos RM estadificación) o incorrectamente en 4 pacientes con lesiones benignas (fibroadenomas, adenosis...) (error terapéutico sólo en 1.11% casos con estadificación de RM).

Al comparar con las series publicadas<sup>66, 68,71</sup>, se observa que no existe en nuestro estudio tantos cambios en el tratamiento quirúrgico, quizás porque nuestra muestra es más pequeña y menos representativa.

La cantidad de lesiones sospechosas de nueva aparición tras la RM en la mama contralateral fue 37% pero tras confirmación histológica se obtuvo solo malignidad en 9 casos el 2.5% de la población total.

Respecto a el análisis de los ganglios sospechosos de afectación con ecografía inicial se demostró que el 86.95% de los mismos fue positivo tras cirugía (biopsia del ganglio centinela o vaciamiento axilar).

Se biopsiaron 6 ganglios axilares por la sospecha de afectación en RM<sup>51</sup> y resultaron no afectos. Se identifica un caso con adenopatías posterior a la RM, que no se había detectado en la ecografía previa.

Para evaluar mejor el impacto de la estadificación preoperatoria<sup>66</sup> en pacientes con cáncer de mama, Houssami acumuló los datos de 19 estudios de los que incluyó finalmente 12. El cambio de actitud terapéutica se produjo en un 16,6% de las pacientes: 8,1% de cirugía conservadora a mastectomía y 3% de conservadora a escisión más amplia, lo que supone un 11,1% de cambios favorables, además, en un 1,1% los cambios fueron desfavorables por mastectomías incorrectas y también por 4,4% de escisiones amplias innecesarias. Es importante tener en cuenta que el 11,1% de cambios correctos condicionados por la RM debe ser correlacionado con las tasas de recurrencia actuales (publicadas de 0,5-1% por año). El uso de técnicas de biopsia específicas para lesiones detectadas solo con RM disminuiría el porcentaje de sobret ratamiento por falsos positivos<sup>44, 47, 58,78</sup>.

Otros aspectos que se han evaluado en relación con el impacto terapéutico de la aplicación de la RM en estas pacientes son la disminución o no en la tasa de reintervenciones precoces y sus influencias en la tasa de recidivas. No existen estudios prospectivos publicados hasta el momento actual, que determinen su impacto real en el tratamiento del carcinoma<sup>66</sup> de mama en base a las tasas de recurrencia a medio y largo plazo<sup>79-80</sup>.

Hay 3 estudios retrospectivos, no aleatorizados que evalúan el porcentaje de recurrencias en pacientes con RM de estadificación y presentan resultados muy diferentes, el publicado por Fischer (2004) es un estudio retrospectivo en 224 mujeres sometidas a tratamiento conservador que presenta una tasa de recurrencias de 1,2% en el grupo con RM frente a un 6,5% en el grupo sin RM

con un seguimiento a 40 meses; la ausencia de aleatorización de este estudio condiciona sesgos al incluir tumores más pequeños y menos agresivos en el grupo que se sometieron a la RM.

Solin y cols. publican otro estudio con 756 mujeres (215 con RM y 541 sin RM) y no encuentra diferencias significativas en el seguimiento; la tasa de recurrencias a 8 años fue de 3% para pacientes con RM y de 4% para pacientes sin RM. Este estudio también tiene limitaciones, excluyen pacientes tratadas con mastectomía por enfermedad extensa diagnosticada con RM y no explican claramente porque en unas pacientes han realizado la RM y porque en otras no lo han hecho además, el 50% de los estudios de RM fueron postquirúrgicos y su tasa de reescisión es del 58%, muy elevada con respecto a la práctica habitual.

Se han publicado ya los resultados iniciales de un gran estudio aleatorizado, prospectivo y multicéntrico -COMICE (2010)<sup>81</sup>- que incluye más de 800 pacientes en cada brazo (con o sin RM). Según este trabajo la RM tendría un VPP del 62%, un VPN del 84% y condicionó un cambio de manejo terapéutico de un 6% de las pacientes. Hay que reseñar que en este estudio un 28% de las lesiones multifocales sospechadas no fueron confirmadas patológicamente y aunque la RM detectó lesiones adicionales en un 5% de las pacientes, no se objetivó impacto en la tasa de reintervenciones. La tasa de reintervención fue semejante tanto para las pacientes evaluadas con RM como sin ella (18,8% vs 19,3 %).

Por lo tanto podemos concluir que existe una polémica todavía presente en la literatura sobre la aplicación de la RM en el contexto de estadificación<sup>33, 40, 54, 55, 57,66</sup>. A priori, las que más se beneficiarían serían las pacientes jóvenes, con mamas densas o heterogéneamente densas, con histologías difíciles como el carcinoma lobular, carcinoma in situ o pacientes con extenso componente intraductal, no obstante estos aspectos no están suficientemente estudiados.

Las diferentes sociedades científicas, en base a los estudios publicados, han elaborado recomendaciones de uso tanto en el contexto de las pacientes con carcinoma de mama como en cribado, si bien han faltado estudios multicéntricos que avalen su uso, previos a la implantación de la técnica.

El EUSOMA -European Society of Breast Cancer Specialists- recomienda la realización de la RM preoperatoria en los siguientes casos:

- Pacientes diagnosticados de carcinoma lobular invasivo.
- Pacientes de alto riesgo.
- Menores de 60 años con discrepancias de tamaño tumoral entre mamografía y ecografía en más de 1 cm.
- Pacientes elegidas para irradiación parcial de la mama.

Este documento, (<http://www.eusoma.org/doc/guideline.recommendations.EUSOMA.working.group.pdf>) de expertos añade además que las pacientes deben ser informadas de los potenciales riesgos y beneficios de incluir a la RM en su protocolo diagnóstico, la necesidad de que los estudios sean evaluados con los estudios convencionales y exista opción de biopsia de las lesiones detectadas.

El tratamiento no debe posponerse más de 1 mes. Por último recomienda que los cambios de tratamiento condicionados por la RM deban ser decididos en un comité multidisciplinar.

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 solo detectables con RM requerirá de la realización de biopsias

guiadas por esta técnica lo que supondrá un incremento importante de costes (los sistemas de biopsia no están disponibles en todos los centros, son complejos de realizar y exigen un entrenamiento y un material costoso). Su aplicación también puede condicionar retrasos en el tratamiento.

Por todo lo expuesto la polémica sobre la aplicación de la RM en estadificación, ya sea de forma generalizada o en situaciones concretas todavía continua. La evidencia acumulada incluye estudios con grandes variabilidades técnicas y no adaptadas al escenario actual (equipos de alto campo, que compatibilizan resolución espacial y temporal y disponibilidad de sistemas de biopsia). En el momento actual está en marcha un estudio europeo (MIPA) que probablemente aclarara estos aspectos.

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, es en este aspecto también deben hacerse esfuerzos en investigación. A priori, las que más se beneficiarían serían las pacientes jóvenes, con mamas densas o heterogéneamente densas, con histologías difíciles como el carcinoma lobular, carcinoma in situ o pacientes con extenso componente intraductal, no obstante estos aspectos no están suficientemente estudiados.

Se hace necesario un estudio multicéntrico con diseño común que evalúe estos aspectos tan frecuentemente invocados como recomendación para la utilización de la RM mamaria en estadificación.

Nuestra serie tiene ciertas debilidades que podemos mencionar:

1. El carácter retrospectivo del estudio.

2. La realización en varios centros la RM de estadificación como la de guía para BAV, lo que limita que sea extrapolable.
3. Durante este periodo de se ha producido el aprendizaje de la técnica por parte de los radiólogos (incluye curva de aprendizaje) y algunos aspectos de los estudios no han podido ser leídos de nuevo y ha sido necesario utilizar los iniciales.
4. El porcentaje tan bajo de falsos positivos en la detección de lesiones adicionales, no totalmente explicados se considera también una limitación.
5. También habría sido importante plantear un seguimiento reglado de las paciente para depurar los falsos negativos.
6. Pese a que nuestro estudio ha incluido un número importante de pacientes, el porcentaje de aquellas donde la RM supuso un valor complementario es relativamente pequeño lo que puede limitar la valoración de los resultados y en ese sentido son necesarios estudios multicéntricos con volumen suficiente de pacientes para aclarar estos aspectos.

### **5.3. Papel de la Resonancia Magnética (RM) en las lesiones premalignas.**

El papel de las técnicas de imagen en el manejo de las lesiones premalignas es contradictorio y no concluyente.

La resonancia magnética (RM) podría jugar un papel en la detección de malignidad asociada a las lesiones de alto riesgo, pero existen pocos estudios al respecto y la mayoría concluyen que no hay hallazgos morfocinéticos característicos de las lesiones de alto riesgo y que no hay hallazgos en la RM que puedan predecir malignidad<sup>18, 20, 23,24</sup>. Tampoco el tamaño de la lesión en la RM es predictor de malignidad asociada. Sin embargo, la RM puede ser útil para detectar o descartar neoplasias sincrónicas o metacrónicas en las pacientes con lesiones premalignas, que como sabemos tienen mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama. Podemos valorar realizar estudio de extensión con RM previo a la cirugía en función del grado de sospecha.

#### **5.4. Unidades de mama en los servicios de radiodiagnóstico.**

Hoy en día la radiología mamaria precisa de que todas las técnicas de imagen e intervencionismo estén disponibles en el mismo hospital e idealmente debe ser el mismo radiólogo o equipo quienes realicen los estudios de una misma paciente para una adecuada correlación entre los hallazgos en las diferentes modalidades de imagen.

Tenemos un importante impacto en todo el proceso asistencial que incluye: diagnóstico, estadificación, tratamiento y seguimiento. Aunque la relación del radiólogo con el paciente en muchas ocasiones es breve, somos los primeros en conocer el resultado del examen y en algunos casos la gravedad del pronóstico. Por ello los radiólogos tenemos que ser capaces de franquear la parte técnica, desarrollando habilidades de comunicación, con un perfil más clínico para enfocar nuestras capacidades en el interés del enfermo.

Las unidades multidisciplinarias de mama se han extendido en los últimos años en Europa y en España, mejorando de forma importante la atención de pacientes con cáncer de mama.

Las unidades de mama han permitido mejorar la atención de pacientes con patología mamaria, responder a las expectativas de pacientes, así como de profesionales, y, por tanto, mejorar su satisfacción.

Sin duda, han sido muy valiosos e indispensables los requisitos y las referencias que determinadas sociedades en el trabajo en grupos cooperativos multicéntricos, estudios de investigación multicéntricos, etc.

Por tanto, es el momento de que esta experiencia se comparta y sirva para completar y mejorar las recomendaciones sobre cómo organizar una unidad de mama y, con independencia de requisitos u objetivos a cumplir, se puedan aportar diferentes estrategias, fórmulas o herramientas de cómo conseguirlos.

Y sobre todo, es el momento de que trabajemos en otras cosas que nos permiten las unidades de mama.

## 6. CONCLUSIÓN

1. La ecografía dirigida a evaluar lesiones adicionales descubiertas en la RM se ha demostrado como una técnica muy efectiva.
2. Las lesiones detectadas en la ecografía dirigida presentan en un mayor porcentaje semiología benigna y en menor medida, características de malignidad.
3. En un 25% de pacientes el estudio ecodirigido permite obviar la biopsia.
4. Después del estudio anatomopatológico menos de la mitad de las lesiones adicionales se muestran como lesiones premalignas o malignas.
5. La reevaluación de las lesiones mediante RM y ecografía dirigida condiciona escasos cambios en la actitud terapéutica, prevaleciendo aun la cirugía conservadora.
6. La ecografía orientada por los estudios RM es eficaz en la detección y caracterización de lesiones subcentimétricas.
7. Los focos adicionales malignos más frecuentes se localizan en el carcinoma ductal infiltrante.
8. Por todo lo expuesto podemos concluir que la RM no ha ocasionado en nuestra población un cambio significativo en la actitud terapéutica.
9. Existe una polémica todavía presente sobre la aplicación de la RM en el contexto de estadificación. En lo que respecta al argumento del sobretratamiento condicionado por los falsos positivos que induce la técnica; el uso de procedimientos intervencionistas guiados por RM disminuye mucho ese problema.
10. En la actualidad, gracias a las unidades de mama, el radiólogo se convierte en el responsable del proceso diagnóstico, produciendo un cambio en la relación radiólogo-paciente y radiólogo con el resto de los profesionales implicados en patología mamaria.



## 7. BIBLIOGRAFIA

1. Cardeñosa, G. Diagnóstico por Imágenes de la mama: Un enfoque Clínico. 1ª ed. Buenos Aires: Journal; 2011.
2. Goldhirsch, A. Winer , EP., Coates AS., et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. *Annals of Oncology*. 2013; 24(9): 2206-2223.
3. Association of Breast Surgery at BASO. Surgical Guidelines for the management of breast cancer. *EJSO (Internet)*. 2009;S1-S22. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com>
4. Guidance for Purchasers. Improving Outcomes in Breast Cancer– The Manual. En: NHS Executive Publication; London, Department of Health.1996.
5. Tavassoli, Fattaneh A., Peter Devilee, eds. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. Vol. 4. IARC WHO Classification of Tumours, Press Lyon: IARC Press. 2003: 63-73.
6. Vos CBJ, Haar NT ter, Rosenberg C et al. Genetic alterations on chromosome 16 and 17 are important features of ductal carcinoma in situ of the breast and are associated with histologic type. *Br J Cancer*, 1999; 81(8):1410-1418.
7. Lakhani, S.R., Ellis. I.O., Schnitt, S.J., et at. WHO Classification of Tumors of the Breast Fourth Edition, WHO Press 2012.p. 87.
8. Alizart, M, Saunas J, Cummings M et al. 2012. Molecular classification of breast carcinoma. *Diagnostic Histopathology* 18(3): 97-103.
9. Moinfar, F. Essencials of Diagnostic Breast Pathology. A practical approach. Berlin. En: Springer-Verlag BerlinHeidelberg, 2007.
10. Tumors of the Mammary Gland. AFIP Atlas of Tumor Pathology, Series 4. American Registry of Pathology and Armed Forces Institute of Pathology. Washington, 2009.

11. Van de Vijver, MJ. Molecular tests as prognostic factors in breast cancer. *Virchows Arch* 464: 283- 291; 2014.
12. Aranda López, F.I., G. Peiró Cabrera, and C. Alenda González. Lesiones De Células Columnares y Atipia Epitelial Plana De La Mama. *Revista Española De Patología* 39, no. 2: 81–85; 2014.
13. Aulmann S, Braun L, Mietzsch F, et al. Transitions between flat epithelial atypia and low-grade ductal carcinoma in situ of the breast. *Am J Surg Pathol* 2012;36(8):1247-1252.
14. Bianchi S, Bendinelli B, Castellano I et al. VANCB Study Group. Morphological parameters of flat epithelial atypia (FEA) in stereotactic vacuum-assisted needle core biopsies do not predict the presence of malignancy on subsequent surgical excision. *Virchows Arch*. 2012; 461:405-417.
15. Bianchi S, Caini S, Renne G, et al. Positive predictive value for malignancy on surgical excision of breast lesions of uncertain malignant potential (B3) diagnosed by stereotactic vacuum-assisted needle core biopsy (VANCB): a large multiinstitutional study in Italy. *Breast* 2011; 20:264-270.
16. Choi BB, Kim SH, Park CS, et al. Radiologic findings of lobular carcinoma in situ: mammography and ultrasonography. *J Clin Ultrasound*. 2011; 39:59-63.
17. Crystal P, Sadaf A, Bukhanov K, et al. High-risk lesions diagnosed at MRI-guided vacuum-assisted breast biopsy: can underestimation be predicted? *Eur Radiol* 2011; 21:582-589.
18. Ellis IO. Intraductal Proliferative Lesions of the Breast: Morphology associated Risk and Molecular Biology. *Mod Pathol* 2010; 23:S1-7.
19. Houssami N, Ciatto S, Bilous M, et al. Borderline breast core needle histology: predictive values for malignancy in lesions of uncertain malignant potential (B3). *Br J Cancer*. 2007; 96:1253-1257.
20. Heller S.L., Moy L. Imaging Features and Management of High-Risk Lesions on Contrast-Enhanced Dynamic Breast MRI. *American Journal of Roentgenology*. 2012; 198: 249-255.

21. Hussain M, Cunnick GH. Management of lobular carcinoma in situ and atypical lobular hyperplasia of the breast--a review. *Eur J Surg Oncol.* 2011; 37:279-289.
22. Kohr JR, Eby PR, Allison KH, et al. Risk of upgrade of atypical ductal hyperplasia after stereotactic breast biopsy: effects of number of foci and complete removal of calcifications. *Radiology* 2010; 255:723-730.
23. Krishnamurthy S, Bevers T, Kuerer H, et al. Multidisciplinary Considerations in the Management of High-Risk Breast Lesions. *AJR Am J Roentgenol.* 2012; 198:132- 140.
24. Solorzano, Silma, Benoît Mesurolle, et al. Flat Epithelial Atypia of the Breast: Pathological-Radiological Correlation. *American Journal of Roentgenology* 197, no. 3, 2011: 740–746.
25. Uzoaru I1, Morgan BR, Liu ZG, et al. Flat epithelial atypia with and without atypical ductal hyperplasia: to re-excise or not. Results of a 5-year prospective study. *Virchows Arch.* 2012; 461(4):419-423.
26. Verschuur-Maes AH, van Deurzen CH, Monninkhof EM, et al. Columnar cell lesions on breast needle biopsies: is surgical excision necessary? A systematic review. *Ann Surg.* 2012; 255:259-265.
27. A Policy Framework for Commissioning Cancer Services: a report by expert advisory group on cancer to the chief Medical Publication; 1995.
28. Assurance guidelines for surgeons in breast cancer screening. 4th ed. NHSBSP Publication; March 2009. N.º 20.
29. European Guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. 4th ed. European Commission; 2006.
30. Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS, American College of Radiology (ACR). 4º th ed. ed. 2003.
31. Camps J. Resonancia magnética de mama: estado actual y aplicación clínica. *Radiología* 2011; 53(1):27-38.
32. Youk JH, Kim EK, Ko KH, et al. Asymmetric mammographic findings based on the fourth edition of BI-RADS: Types, evaluation and management. *Radiographics* 2009, e:33. doi: 10.1148/rg.e33.

33. Boetes C, Mus RD, Holland R, et al. Breast tumors: comparative accuracy of MR imaging relative to mammography and US for demonstrating extent. *Radiology* 1995; 197(3):743-747.
34. Londero V, Zulani C, Linda A, et al. Borderline breast lesions: comparison of malignancy underestimation rates with 14-gauge core needle biopsy versus 11-gauge vacuum- assisted device. *Eur Radiol.* 2011; 21:120-126.
35. Rieber A, Brambs HJ, Gabelmann A, et al. Breast MRI for monitoring response of primary breast cancer to neo-adjuvant chemotherapy. *Eur Radiol* 2002; 12(7):1711-1719.
36. Kim HJ, Im YH, Han BK, et al. Accuracy of MRI for estimating residual tumor size after neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer: relation to response patterns on MRI. *Acta Oncol* 2007; 46(7):996-1003.
37. ACR Breast Magnetic Resonance imaging (MRI) accreditation program requirements.2011. Available at: <http://www.acr.org/media/ACR/Documents/Accreditation/Breast/Requirements.pdf>.
38. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med* 2001; 345(19):1378-1387.
39. DeMartini WB, Rahbar H. Breast Magnetic Resonance Imaging Technique at 1.5 T and 3 T Requirements for Quality Imaging and American College of Radiology Accreditation. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2013; Aug; 21(3):475-482.
40. Fischer DR, Malich A, Wurdinger S, et al. The adjacent vessel on dynamic contrast-enhanced breast MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 187(2):W147-151.
41. Fischer U, Kopka L, Grabbe E. Breast carcinoma: effect of preoperative contrast-enhanced MR imaging on the therapeutic approach. *Radiology* 1999; 213(3):881-888.

42. Gilles R, Guinebretiere JM, Lucidarme O, et al. Nonpalpable breast tumors: diagnosis with contrast-enhanced subtraction dynamic MR imaging. *Radiology* 1994; 191(3):625-631.
43. Partridge SC, McDonald ES. Diffusion Weighted Magnetic Resonance Imaging of the Breast Protocol Optimization, Interpretation, and Clinical Applications. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2013; 21(3):601-624.
44. Saslow D, Boetes C, Burke W, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin* 2007;57(2):75-89.
45. Malich A, Fischer DR, Wurdinger S, et al. Potential MRI interpretation model: differentiation of benign from malignant breast masses. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 185(4):964-970.
46. Henry-Tillman RS, Harms SE, Westbrook KC, et al. Role of breast magnetic resonance imaging in determining breast as a source of unknown metastatic lymphadenopathy. *Am J Surg* 1999; 178(6):496-500.
47. Richards MA, Baum M, Dowsett M, et al. Provision of breast services in UK; the advantages of specialist breast units. Report of a working party of the british breast group. *The Breast Supplement*; 1994.
48. Liberman L, Holland A, Marjan D, et al. Underestimation of atypical ductal hyperplasia at MRI-guided 9-gauge vacuum-assisted breast biopsy. *AJR*. 2007; 188:684–690.
49. Linda A, Zuiani C, Furlan A, 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; 198:272-280.
50. Orel SG, Schnall MD, Powell CM, et al. Staging of suspected breast cancer: effect of MR imaging and MR-guided biopsy. *Radiology* 1995; 196(1):115-122.
51. Gorczyca DP, Sinha S, Ahn CY, et al. Silicone breast implants in vivo: MR imaging. *Radiology* 1992; 185(2):407-410.
52. Blichert-Toft M, Smola MG, Cataliotti L, et al. Principles and guidelines for surgeon's management of symptomatic breast cancer. *Eur Surg Oncol*. 1997; 23:101-109.

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; 244(2):356-378.
54. Kuhl CK. MRI of breast tumors. *Eur Radiol* 2000; 10(1):46-58.
55. Kuhl CK. Current status of breast MR imaging. Part 2. Clinical applications. *Radiology* 2007; 244(3):672-691.
56. Mahoney M, Newell M. Screening MR Imaging Versus Screening Ultrasound Pros and Cons. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2013; 3:495-508.
57. Morris EA. Diagnostic breast MR imaging: current status and future directions. *Radiol Clin North Am* 2007; 45(5):863-80, vii.
58. Wallis M, Tardivon A, Helbich T, et al. Guidelines from the European Society of Breast Imaging for diagnostic interventional breast procedures. *Eur Radiol* 2007; 17(2):581-588.
59. Price E. Magnetic Resonance Imaging Guided Biopsy of the Breast Fundamental and Finer Points. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2013; 571-578.
60. Kramer SC, Rieber A, Gorich J, et al. Diagnosis of papillomas of the breast: value of magnetic resonance mammography in comparison with galactography. *Eur Radiol* 2000; 10(11):1733-1736.
61. Boetes C, Strijk SP, Holland R, et al. False-negative MR imaging of malignant breast tumors. *Eur Radiol* 1997; 7(8):1231-1234.
62. Lord SJ, Lei W, Craft P, et al. A systematic review of the effectiveness of magnetic resonance imaging (MRI) as an addition to mammography and ultrasound in screening young women at high risk of breast cancer. *Eur J Cancer* 2007; 43(13):1905-1917.
63. Liebens F, Cardinael S, Schillings AP, et al. Current management of lobular in situ neoplasia. *JBR-BTR* 2008; 91(4):166-170.
64. Tavassoli FA. Lobular Neoplasia: Evolution of Its Significance and Morphologic Spectrum. *Int J Surg Pathol* 2010; 18:174-177.

65. Siegmann KC, Muller-Schimpfle M, Schick F, et al. MR imaging-detected breast lesions: histopathologic correlation of lesion characteristics and signal intensity data. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 178(6):1403-1409.
66. Houssami N, Ciatto S, Macaskill P, et al. Accuracy and surgical impact of magnetic resonance imaging in breast cancer staging: systematic review and meta-analysis in detection of multifocal and multicentric cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Jul 1; 26(19):3248-3258.
67. Baum J, Smith D. New ways to look at the breast. *Harv Women's Health Watch* 1998; 5(10):5.
68. Siegmann KC, Baur A, Vogel U, et al. Risk-benefit analysis of preoperative breast MRI in patients with primary breast cancer. *Clin Radiol*. 2009 Apr; 64(4):403-413.
69. Park VY, Kim MJ, Kim EK, et al. Second-look US: how to find breast lesions with a suspicious MR imaging appearance *Radiographics*. 2013 Sep-Oct; 33(5):1361-75.
70. Nouri-Neuville M, de Rocquancourt A, Cohen-Zarade S, et al. Correlation between MRI and biopsies under second look ultrasound. *Imaging*. 2014 Feb; 95(2):197-211.
71. Ha GW, Yi MS, Lee BK, et al. *J Breast Cancer*. Clinical outcome of magnetic resonance imaging-detected additional lesions in breast cancer patients. 2011 Sep; 14(3):213-218.
72. Laguna AD, Arranz SJ, Checa VQ, et al. Sonographic findings of additional malignant lesions in breast carcinoma seen by second look ultrasound. *J ClinImagingSci*. 2011; 1:34.
73. Kim TH, Kang DK, Jung YS, et al. Contralateral enhancing lesions on magnetic resonance imaging in patients with breast cancer: role of second-look sonography and imaging findings of synchronous contralateral cancer. *J Ultrasound Med*. 2012 Jun; 31(6):903-913
74. Aracava MM, Chojniak R, Souza JA, et al. 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.

75. Leung JW. Second-look ultrasound: only for biopsy or more? *Eur J Radiol.* 2012 Sep; 81Suppl 1:S87-9.
76. Fausto A, Casella D, Mantovani L, et al. Clinical value of second-look ultrasound: is there a way to make it objective? *Eur J Radiol.* 2012; 81Suppl 1:S36-40.
77. Fiaschetti V, Salimbeni C, Gaspari E, et al. The role of second-look ultrasound of BIRADS-3 mammary lesions detected by breast MR imaging. *Eur J Radiol.* 2012; 81(11):3178-3184.
78. Leung JW. Utility of second-look ultrasound in the evaluation of MRI-detected breast lesions. *SeminRoentgenol.* 2011 Oct; 46(4):260-274.
79. Sardanelli 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* (2004) vol. 183 (4) (pp. 1149-1157)
80. Boetes C, Mus RDM, Holland R et al. Breast tumours: comparative accuracy of MR imaging relative to mammography and US for demonstrating extent. *Radiology* 1995; 197(3):743—747.
81. Turnbull L, Brown S, Harvey I, et al. Comparative effectiveness of MRI in breast cancer (COMICE) trial: a randomized controlled trial. *Lancet.* 2010. 13; 375(9714):563–571.