

TESIS DOCTORAL



VNIVERSITAT  
ID VALÈNCIA (ò ʘ ʘ)

Facultat de Medicina i Odontologia

Departamento de Medicina  
Programa de doctorado 3139 de Medicina

**CORRELACIÓN RADIOPATOLÓGICA DEL  
TAMAÑO TUMORAL EN EL CÁNCER DE MAMA.  
IMPLICACIONES TERAPÉUTICAS**



VNIVERSITAT  
ID VALÈNCIA

María Carmen Barber Hueso

2022

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

**María Carmen Barber Hueso**

Dirigida por:

**Dr. Carlos A. Fuster Diana**

**Dra. M<sup>a</sup> Amalia Talens Ferrando**

**Dra. Estrella Fernández Fabrellas**

Valencia, diciembre 2022





VNIVERSITAT  
D VALÈNCIA (è 人)  
Facultat de Medicina i Odontologia

Departamento de Medicina

Programa de doctorado 3139 de Medicina

**CORRELACIÓN RADIOPATOLÓGICA DEL  
TAMAÑO TUMORAL EN EL CÁNCER DE MAMA.  
IMPLICACIONES TERAPÉUTICAS**

**Tesis Doctoral**

Presentada por:

**María Carmen Barber Hueso**

Dirigida por:

**Dr. Carlos A. Fuster Diana**

**Dra. M<sup>a</sup> Amalia Talens Ferrando**

**Dra. Estrella Fernández Fabrellas**

Valencia, ~~XIV~~<sup>XV</sup> de Mayo de 2022



DON CARLOS A. FUSTER DIANA, Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Valencia. Jefe Clínico en el Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo de la Fundación Instituto Valenciano de Oncología.

DOÑA M<sup>a</sup> AMALIA TALENS FERRANDO, Doctora en Medicina y Cirugía por la Universidad de Valencia. Jefa clínica en el Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital General Universitario de Valencia.

DOÑA ESTRELLA FERNÁNDEZ FABRELLAS, Doctora en Medicina y Cirugía por la Universidad de Valencia. Profesora asociada en la Universidad de Valencia. Jefa del Servicio de Neumología del Hospital General Universitario de Valencia.

Como directores del trabajo titulado: "CORRELACIÓN RADIOPATOLÓGICA DEL TAMAÑO TUMORAL EN EL CÁNCER DE MAMA. IMPLICACIONES TERAPÉUTICAS.", realizado por DOÑA CARMEN BARBER HUESO, certificamos que cumple los requisitos necesarios para su presentación y defensa para optar al título de Doctora en Medicina por la Universidad de Valencia.

Y para que conste, expedimos el presente certificado en Valencia, septiembre de 2022.



Fdo. D. Carlos A. Fuster Diana.



Fdo. D<sup>a</sup> M<sup>a</sup> Amalia Talens Ferrando.



Fdo. D<sup>a</sup>. Estrella Fernández Fabrellas.



*A ti Salva, a nuestros hijos Aitana y Salva.*

*A mis padres, a mis hermanos, Laura y Lorenzo.*





# AGRADECIMIENTOS

---



A los directores de tesis, Carlos Fuster, Amalia Talens y Estrella Fernández.

A Rebeca Mirón por su guía en el inicio de este proyecto.

A Nuria Santonja, José Ángel García y Liria Terrádez por su aportación en las cuestiones histopatológicas.

A mi amigo Francisco Bonilla Bartret por su inestimable colaboración.



# ÍNDICE

---



1. INTRODUCCIÓN.....	45
1. Proceso diagnóstico del cáncer de mama.....	45
1.1 Anamnesis y exploración física.....	48
1.2 Indicaciones de las pruebas de imagen.....	49
1.2.1 Nódulo palpable.....	50
1.2.2 Secreción por pezón.....	50
1.2.3 Alteración cutánea, areolar y del pezón.....	51
1.2.4 Cáncer oculto de mama.....	51
1.2.5 La resonancia magnética de mama.....	51
1.3 Sistema Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS).....	52
1.4 Indicaciones de biopsia percutánea.....	55
1.5 Estadificación tumoral.....	55
2. Diagnóstico por imagen del cáncer de mama.....	59
2.1 Definición de tamaño tumoral.....	59
2.2 Informe radiológico.....	59
2.3 Técnicas de imagen.....	60
2.3.1 Mamografía.....	61
2.3.2 Ecografía.....	63
2.3.3 Resonancia magnética.....	65
2.4 Correlación radiopatológica del tamaño tumoral.....	66
2.5 Implicaciones clínicas de la valoración radiológica del tamaño tumoral .....	82
3. Diagnóstico histopatológico del cáncer de mama.....	84
3.1 Manejo de la pieza quirúrgica.....	84
3.2 Informe histopatológico.....	85
3.2.1 La descripción macroscópica.....	85
3.2.2 La observación microscópica.....	86
3.2.3 Técnicas inmunohistoquímicas.....	91
4. Validez y fiabilidad de las pruebas diagnósticas.....	96

4.1 Definición.....	96
4.2 Técnicas de análisis estadístico en el estudio de la concordancia.....	98
4.2.1 Coeficiente de correlación concordancia de Lin.....	98
4.2.2 Método de Bland-Altman.....	99
5. Justificación del trabajo.....	100
6. Hipótesis de trabajo.....	100
2. OBJETIVOS.....	103
3. METODOLOGÍA.....	107
3.1 Sujetos del estudio.....	107
3.1.1 Criterios de inclusión.....	107
3.1.2 Criterios de exclusión.....	107
3.2 Diseño del estudio.....	109
3.3 Variables a estudio.....	111
3.3.1 Variable principal.....	111
3.3.2 Variables secundarias.....	112
• Datos demográficos.....	112
• En la modalidad de imagen mamografía.....	112
• En la modalidad de imagen de ecografía.....	115
• En la modalidad de imagen de resonancia magnética...118	
• Categoría BI-RADS de la lesión.....	121
• En el estudio de la pieza de quirúrgica.....	121
• Tipo de cirugía aplicada.....	123
3.4 Métodos de medida.....	123
3.4.1 Pruebas de imagen índice: mamografía, ecografía y resonancia magnética.....	123



3.4.2 Prueba de referencia: medición histopatológica en milímetros.....	130
3.5 Análisis estadístico.....	132
3.5.1 Análisis exploratorio de las variables incluidas en el estudio.....	132
3.5.2 Correlación radiopatológica del diámetro máximo tumoral en cada una de las tres técnicas diagnósticas índice.....	133
3.5.3 Concordancia intermétodo del diámetro máximo tumoral.....	135
3.5.4 Concordancia interobservador en la medición tumoral en las tres técnicas de imagen.....	136
3.5.5 Análisis de factores relacionados con el procedimiento quirúrgico aplicado.....	136
3.5.6 Técnicas estadísticas.....	136
<b>4. RESULTADOS.....</b>	<b>143</b>
4.1. Datos demográficos, clínicoradiológicos e histopatológicos de la muestra....	143
4.2. Análisis de los parámetros de la mamografía.....	151
4.2.1. Patrón de composición tisular.....	151
4.2.2. Tipo de lesión (sistema BI-RADS 5ª edición).....	151
4.3. Análisis de los parámetros de la ecografía.....	152
4.3.1. Patrón de composición tisular.....	152
4.3.2. Tipo de lesión (sistema BI-RADS 5ª edición).....	152
4.4. Análisis de los parámetros de la resonancia magnética.....	153
4.4.1. Composición global de las mamas y hallazgos (sistema BI-RADS 5ª edición).....	153
4.5. Correlación radiopatológica (243 pacientes con mamografía y ecografía)...	154
4.5.1. Correlación entre diámetro mamográfico e histopatológico.....	154
4.5.1.1. Impacto de las características histopatológicas y radiológicas sobre el grado de concordancia.....	156

4.5.2. Correlación entre diámetro ecográfico e histopatológico.....	158
4.5.2.1. Impacto de las características histopatológicas y radiológicas sobre el grado de concordancia.....	160
4.6. Correlación radiopatológica (90 pacientes con mamografía, ecografía y resonancia magnética).....	162
4.6.1. Mamografía.....	163
4.6.2. Ecografía.....	163
4.6.3. Resonancia magnética.....	163
4.6.3.1. Impacto de las características histopatológicas y radiológicas sobre el grado de concordancia.....	166
4.6.4. Grado de acuerdo de la combinación de las tres pruebas con el diámetro histológico.....	168
4.6.4.1. Impacto del tamaño tumoral.....	171
4.6.4.2. Impacto de las características histopatológicas y radiológicas .....	173
4.7. Concordancia intermétodos diagnósticos.....	175
4.7.1. Correlación del diámetro máximo tumoral entre mamografía y ecografía (243 pacientes).....	175
4.7.2. Correlación del diámetro máximo tumoral entre mamografía, ecografía y resonancia magnética (90 pacientes).....	176
4.8. Concordancia interobservador del diámetro tumoral en las tres técnicas de imagen.....	178
4.8.1. Concordancia interobservador en mamografía.....	178
4.8.1.1. Criterio de mensurabilidad.....	178
4.8.1.2. Diámetro máximo tumoral.....	179
4.8.2. Concordancia interobservador en ecografía.....	180
4.8.2.1. Criterio de mensurabilidad.....	180
4.8.2.2. Diámetro máximo tumoral.....	180
4.8.3. Concordancia interobservador en resonancia magnética.....	182

4.8.3.1. Criterio de mensurabilidad.....	182
4.8.3.2. Diámetro máximo tumoral.....	183
4.9. Factores relacionados con el procedimiento quirúrgico aplicado.....	185
<b>5. DISCUSIÓN.....</b>	<b>191</b>
5.1 Principales resultados.....	191
5.2 Correlación radiopatológica en la medición tumoral.....	193
5.2.1 Correlación radiopatológica (243 pacientes con mamografía y ecografía).....	194
5.2.1.1 Correlación del diámetro mamográfico e histopatológico ...	194
• Impacto de las características histopatológicas y radiológicas sobre el grado de concordancia.....	195
5.2.1.2 Correlación del diámetro ecográfico e histopatológico .....	200
• Impacto de las características histopatológicas y radiológicas sobre el grado de concordancia.....	202
5.2.2 Correlación radiopatológica (90 pacientes con mamografía, ecografía y resonancia magnética).....	205
5.2.2.1 Mamografía y ecografía.....	205
5.2.2.2 Resonancia magnética.....	206
• Impacto de las características histopatológicas y radiológicas sobre el grado de concordancia.....	207
5.2.2.3 Grado de acuerdo de la combinación de las tres pruebas con el diámetro histopatológico.....	211
• Impacto del tamaño tumoral y de las características histopatológicas y radiológicas.....	211
5.3 Concordancia intermétodos (mamografía, ecografía y resonancia magnética).....	213
5.4 Concordancia interobservador (mamografía, ecografía y resonancia magnética).....	213

5.5 Factores relacionados con el procedimiento quirúrgico aplicado.....215

5.6 Limitaciones del estudio.....216

6.CONCLUSIONES.....221

7.BIBLIOGRAFÍA.....225

8.ANEXO.....239

# ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

---



## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.1</b> Estimación de la incidencia por tipo de cáncer en mujeres en 2020 en España.....	45
<b>Figura 1.2</b> Estimación de la prevalencia (5 años) por tipo de cáncer en mujeres en el año 2020 en España.....	46
<b>Figura 1.3</b> Estimación de la mortalidad por tipo de cáncer en mujeres en el año 2020 en España.....	46
<b>Figura 1.4</b> Estimación de los tipos de cánceres más frecuentemente diagnosticados en el mundo en el año 2020, ambos sexos.....	47
<b>Figura 1.5</b> Características radiológicas del carcinoma ductal infiltrante.....	69
<b>Figura 1.6</b> Características radiológicas del carcinoma lobulillar infiltrante.....	71
<b>Figura 1.7</b> Características radiológicas del carcinoma papilar intraductal.....	72
<b>Figura 1.8</b> Características radiológicas del carcinoma mucinoso infiltrante.....	74
<b>Figura 1.9</b> Características radiológicas tipo molecular luminal A.....	76
<b>Figura 1.10</b> Características radiológicas tipo molecular luminal B.....	77
<b>Figura 1.11</b> Características radiológicas tipo molecular HER2.....	78
<b>Figura 1.12</b> Características radiológicas tipo molecular triple negativo.....	79
<b>Figura 1.13.</b> Fases del procesado de la pieza quirúrgica.....	85
<b>Figura 1.14</b> Tallado en secciones paralelas de pieza quirúrgica de mastectomía....	86
<b>Figura 1.15</b> Cortes microscópicos: tipo histológico tumoral.....	87
<b>Figura 1.16</b> Medición microscópica del tumor.....	88
<b>Figura 1.17</b> Grado histológico tumoral.....	89
<b>Figura 1.18</b> Receptores estrogénicos positivos (inmunohistoquímica).....	92
<b>Figura. 1. 19</b> Clasificación inmunohistoquímica de la expresión HER2.....	93
<b>Figura 1.20</b> Inmunohistoquímica Ki67%.....	94
<b>Figura 1.21</b> Diagrama de la validez y fiabilidad de los resultados de un método de medición.....	97
<b>Figura 3.1</b> Diagrama de flujo de la muestra a estudio.....	108

<b>Figura 3.2</b> Patrón de densidad mamaria mamográfico, escala del Colegio Americano de Radiología.....	113
<b>Figura 3.3</b> Mamografía, proyección OML y CC: nódulo espiculado con calcificaciones en CII de mama izquierda.....	114
<b>Figura 3.4.</b> Mamografía, proyección OML y CC: nódulo espiculado con microcalcificaciones y distorsión de la arquitectura asociada localizados en CSE de mama izquierda.....	114
<b>Figura 3.5</b> Mamografía, proyección OML y CC: asimetría de densidad con distorsión de arquitectura asociada en cuadrantes superiores de mama derecha.....	115
<b>Figura 3.6</b> Patrón de composición tisular ecográfico, escala del Colegio Americano de Radiología.....	116
<b>Figura 3.7</b> Ecografía, dos planos: Nódulo de márgenes irregulares y espiculados en CSI de mama izquierda.....	117
<b>Figura 3.8</b> Ecografía, dos planos: distorsión de la arquitectura con microcalcificaciones localizada en CSI de mama derecha.....	117
<b>Figura 3.9</b> Grado de realce parenquimatoso de fondo en resonancia magnética .....	119
<b>Figura 3.10.</b> RM: Masa de márgenes irregulares y realce heterogéneo en CSE de mama izquierda.....	119
<b>Figura 3.11</b> RM: Realce no nodular segmentario en CSE de mama derecha.....	120
<b>Figura 3.12</b> Medición en mamografía de nódulo en CSE de mama izquierda, proyección OML y CC.....	125
<b>Figura 3.13</b> Medición ecográfica de nódulo en LICs de mama izquierda, 2 planos. ....	126
<b>Figura 3.14</b> Medición en RM de nódulo en CSE de mama derecha.....	129
<b>Figura 3.15</b> Medición en RM de realce no masa en cuadrantes superiores de mama derecha.....	129



**Figura 3.16** Diagrama de flujo de la muestra obtenida en la correlación del diámetro tumoral entre mamografía y ecografía.....134

**Figura 3.17** Diagrama de flujo de la muestra obtenida en la correlación del grado de acuerdo de la combinación de las tres pruebas con el diámetro tumoral histológico.....134

**Figura 3.18** Diagrama de flujo de la muestra obtenida en la correlación del diámetro tumoral entre mamografía, ecografía y resonancia magnética.....135

**Figura 4.1** Distribución de los pacientes por edad.....143

**Figura 4.2** Localización y lateralidad del cáncer de mama.....144

**Figura 4.3.** Clasificación de las lesiones según el sistema BI-RADS en el conjunto de 243 pacientes analizados.....145

**Figura 4.4.** Clasificación BI-RADS de la lesión mamaria en función de la realización de RM.....145

**Figura 4.5.** Diámetro máximo quirúrgico (DMQ) medio de las lesiones mamarias según la clasificación BI-RADS.....146

**Figura 4.6** Tipo de cirugía aplicada a los pacientes.....146

**Figura 4.7.** Clasificación molecular de los tumores.....148

**Figura 4.8.** Distribución TNM clínico de los tumores.....150

**Figura 4.9** Distribución de los patrones de densidad mamaria en el total de 243 mamografías.....151

**Figura 4.10.** Tipos de lesiones detectadas en las mamografías.....151

**Figura 4.11.** Distribución de los patrones radiológicos en el total de las 243 ecografías.....152

**Figura 4.12** Tipos de lesiones detectadas en la ecografía.....152

**Figura 4.13** Distribución de los pacientes en función de la cantidad de tejido fibroglandular en el estudio de resonancia magnética.....153

<b>Figura 4.14</b> Comparación del diámetro máximo estimado mediante mamografía con el observado en la pieza quirúrgica.....	154
<b>Figura 4.15</b> Gráfico de Bland-Altman de las diferencias de diámetro tumoral entre la mamografía y la pieza quirúrgica.....	156
<b>Figura 4.16</b> Comparación coeficientes de correlación-concordancia de Lin entre medición tumoral mamográfica e histológica en función de características histopatológicas y radiológicas.....	158
<b>Figura 4.17</b> Diferencias entre los valores estimados mediante ecografía y los observados en pieza quirúrgica.....	159
<b>Figura 4.18</b> Gráfico de Bland-Altman de las diferencias de diámetro tumoral entre la ecografía y la pieza quirúrgica.....	160
<b>Figura 4.19</b> Comparación coeficientes de correlación-concordancia de Lin entre diámetro ecográfico e histopatológico en función de variables radiológicas e histopatológicas.....	162
<b>Figura 4.20.</b> Diferencias entre los valores estimados mediante resonancia magnética y los observados en la pieza quirúrgica.....	164
<b>Figura 4.21.</b> Gráfico de Bland-Altman: comparación de la diferencia entre el diámetro tumoral quirúrgico y el diámetro en la resonancia magnética frente al diámetro quirúrgico.....	165
<b>Figura 4.22.</b> Comparación coeficientes de correlación-concordancia de Lin entre diámetro en resonancia magnética e histopatológico en función de variables radiológicas e histopatológicas.....	167
<b>Figura 4.23.</b> Concordancia de la RM con el diámetro quirúrgico según clasificación BI-RADS.....	168
<b>Figura 4.24.</b> Gráfico de Bland-Altman sobre la comparación de las diferencias de las tres técnicas de imagen frente al diámetro máximo en la pieza quirúrgica...	170

**Figura 4.25** Porcentaje de acuerdo de las tres técnicas de imagen en función de la distancia en valor absoluto al valor de la cirugía.....171

**Figura 4.26** Concordancia de la medición tumoral por imagen con el diámetro máximo quirúrgico según tamaño tumoral.....172

**Figura 4.27** Comparación del grado de concordancia de las tres técnicas de imagen según diferentes factores histopatológicos y radiológicos.....174

**Figura 4.28** Comparación del diámetro máximo estimado de la lesión mediante mamografía y ecografía (n=217).....175

**Figura 4.29** Comparación diámetro máximo estimado de la lesión mediante ecografía y mediante mamografía (n=70).....176

**Figura 4.30** Comparación del diámetro máximo estimado de la lesión mediante ecografía y mediante RM.....177

**Figura 4.31** Comparación del diámetro máximo estimado de la lesión mediante mamografía y mediante RM.....177

**Figura 4.32** Diámetros máximos estimados (en mm) mediante mamografía por los dos observadores.....179

**Figura 4.33** Diámetros máximos estimados (en mm) mediante ecografía por los dos observadores.....181

**Figura 4.34** Gráfico de Bland-Altman de las diferencias de las estimaciones de las ecografías (obs1-obs2) frente a la media de cada estimación para ambos observadores.....182

**Figura 4.35** Diámetros máximos estimados (en mm) mediante RM por los dos observadores.....184

**Figura 4.36** Gráfico de Bland-Altman de las diferencias de las mediciones tumorales en las resonancias magnéticas por ambos observadores (obs1-obs2) frente a la media de cada medida para ambos observadores.....184

**Figura 4.37** Curva ROC de predicción de cirugía no conservadora.....188

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.1.</b> Clasificación radiológica BI-RADS y manejo recomendado.....	54
<b>Tabla 1.2</b> Definición de tumor primario (T) clínico y patológico.....	57
<b>Tabla 1.3</b> Definición del estado de los ganglios linfáticos (N) clínico.....	57
<b>Tabla 1.4</b> Definición de metástasis a distancia (M).....	58
<b>Tabla 1.5</b> Clasificación histopatológica del cáncer de mama.....	90
<b>Tabla 1.6</b> Clasificación molecular del cáncer de mama.....	95
<b>Tabla 3.1</b> Etapas del estudio.....	111
<b>Tabla 3.2</b> Etapas de análisis de los datos.....	133
<b>Tabla 4.1</b> Características demográficas de los pacientes.....	143
<b>Tabla 4.2</b> Localización del cáncer de mama.....	144
<b>Tabla 4.3.</b> Diámetros máximos (mm) de los tumores en la pieza quirúrgica.....	146
<b>Tabla 4.4.</b> Diagnóstico y grado histológico de los tumores.....	147
<b>Tabla 4.5.</b> Expresión de los marcadores inmunohistoquímicos en los tumores..	147
<b>Tabla 4.6</b> Características histopatológicas de los tumores.....	149
<b>Tabla 4.7</b> TNM clínico de los tumores.....	150
<b>Tabla 4.8.</b> Descripción de los hallazgos de la resonancia magnética.....	153
<b>Tabla 4.9</b> Concordancia entre la medición tumoral mamográfica e histopatológica en función de distintas características histopatológicas y radiológicas.....	157
<b>Tabla 4.10</b> Coeficiente de correlación-concordancia de Lin entre medida tumoral ecográfica e histopatológica en función de características histopatológicas.....	161
<b>Tabla 4.11.</b> Comparación de la concordancia entre tamaño tumoral en resonancia magnética y tamaño histopatológico en función de características histopatológicas y radiológicas.....	166

**Tabla 4.12** Comparación del grado de acuerdo de las tres técnicas de imagen con el valor quirúrgico.....169

**Tabla 4.13** Comparación del grado de acuerdo entre las tres técnicas de imagen según diámetro máximo quirúrgico (DMQ) observado.....172

**Tabla 4.14** Grado de concordancia de las tres técnicas según características histopatológicas.....173

**Tabla 4.15** Comparación de la medición tumoral en las mamografías por dos observadores.....178

**Tabla 4.16** Comparación de la medición tumoral en ecografía por dos observadores.....180

**Tabla 4.17** Comparación de la medición tumoral en resonancia magnética por dos observadores.....183

**Tabla 4.18** Factores relacionados con la presencia de cirugía no conservadora (modelo univariante).....186

**Tabla 4.19** Modelo multivariante para la presencia de cirugía no conservadora .....187



# LISTA DE SIGLAS Y ABREVIATURAS

---





## ABREVIATURAS

- AJCC: American joint committee on cancer
- BAG: Biopsia con aguja gruesa
- BAV: Biopsia asistida por vacío
- BI-RADS: Breast Imaging Reporting and Data System
- BSGC: Biopsia selectiva del ganglio centinela
- CCC: Coeficiente de correlación concordancia de Lin
- CDI: Carcinoma ductal infiltrante
- CDIS: Carcinoma ductal in situ
- CHGUV: Consorcio Hospital general universitario de Valencia
- CIE: Cuadrante ífero externo
- CII: Cuadrante ífero interno
- CLI: Carcinoma lobulillar infiltrante
- CSE: Cuadrante supero externo
- CSI: Cuadrante supero interno
- DMQ: diámetro máximo quirúrgico
- EAM: Error absoluto medio
- H-E: Hematoxilina-eosina
- IHQ: Inmunohistoquímica
- LICE: Línea intercuadrántica externa
- LICInf: Línea intercuadrántica inferior
- LICInt: Línea intercuadrántica interna
- LICS: Línea intercuadrántica superior
- r: Coeficiente de correlación de Pearson
- RE: Receptor de estrógeno
- RH: Receptores hormonarles
- RM: Resonancia magnética
- RP: Receptor de progesterona

$\cdot \frac{Y_i^{1-\alpha} \mu_i^\alpha}{\mu_i^\alpha}$

SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica

VPP: valor predictivo positivo

# FUNDAMENTO Y PLANTEAMIENTO DE LA TESIS DOCTORAL

---



## RESUMEN

### Antecedentes:

Las técnicas de imagen utilizadas en el cáncer de mama para determinar inicialmente el tamaño tumoral (T) son la mamografía y la ecografía, aceptándose como valor T inicial el mayor tamaño tumoral determinado por las dos técnicas. Tras la estimación del tamaño mediante técnicas convencionales, se realiza la biopsia de la lesión y a continuación se completa la estadificación con resonancia magnética (RM) en las pacientes indicadas. En la actualidad, la RM mamaria tiene indicaciones limitadas. Ante el aumento de indicación de la RM prequirúrgica, diferentes estudios han evaluado el impacto de sus hallazgos sobre el manejo de las pacientes y apoyan su mayor precisión frente a las técnicas de imagen convencionales.

El objetivo al definir el tamaño tumoral con técnicas de imagen así como en el estudio histopatológico posterior de la pieza quirúrgica es obtener la dimensión máxima del componente tumoral infiltrante.

Los estudios publicados sobre concordancia entre tamaño tumoral histopatológico y tamaño mediante técnicas de imagen muestran que la ecografía y la mamografía tienen tendencia a infraestimar el tamaño tumoral. En cuanto a la precisión de las mediciones, al comparar mamografía y ecografía algunos estudios indican la superioridad de la ecografía frente a la mamografía y otros hallan el resultado opuesto.

En el caso de la RM, los estudios publicados concluyen que se trata de la técnica con mejor correlación del tamaño tumoral con la medición histopatológica frente a la mamografía y ecografía pero con tendencia a la sobreestimación.

Sin embargo, se han publicado al menos dos estudios que indican uno la superioridad de la mamografía y otro la superioridad de la ecografía en la precisión de la medición frente a la RM. Ante la variabilidad de resultados también se han



- Evaluar la concordancia intermétodos (mamografía-ecografía; resonancia magnética-ecografía; resonancia magnética-mamografía) en la medición del tamaño tumoral.
- Evaluar la concordancia interobservador para cada una de las técnicas de imagen diagnósticas.
- Evaluar los factores asociados al tipo de tratamiento quirúrgico aplicado (conservador o radical).

## Metodología:

Se ha realizado un estudio observacional retrospectivo en el Consorcio Hospital General Universitario de Valencia (CHGUV), durante el periodo comprendido entre enero de 2015 y septiembre de 2018. Se revisaron los pacientes presentados en el comité multidisciplinar de la Unidad de Mama con diagnóstico radiológico BIRADS 4A, 4B, 4C y 5 a los que se realizó biopsia con aguja gruesa. A continuación, se incluyeron en una base de datos aquellos pacientes con diagnóstico histopatológico de neoplasia epitelial primaria maligna de mama.

El siguiente paso fue identificar en la historia clínica electrónica del paciente la actitud terapéutica decidida en el comité multidisciplinar. Cuando el primer paso en el tratamiento era la cirugía, el paciente se aceptaba en el estudio. En caso de estar indicada la quimioterapia neoadyuvante, el paciente se excluía.

Se identificaron 749 pacientes con diagnóstico radiológico BI-RADS 4A, 4B, 4C y 5. Se aceptaron 469 pacientes, 468 con diagnóstico histológico de carcinoma infiltrante de mama y 1 con diagnóstico de tumor phyllodes maligno. Se excluyeron 280 pacientes con diagnóstico histopatológico de carcinoma ductal in situ, carcinoma lobulillar in situ, diagnóstico histopatológico de benignidad, metástasis y linfoma. A continuación, se excluyeron 226 pacientes que recibieron tratamiento con quimioterapia neoadyuvante, aquellos con pruebas de imagen realizadas total o parcialmente en otro hospital, pacientes con recaída de

enfermedad tumoral previa y aquellos pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico en otro hospital. Finalmente, se aceptaron en el estudio 243 pacientes.

A partir de la historia electrónica de cada paciente, se obtuvieron los datos demográficos, clínicos e histopatológicos. A partir de los informes de anatomía patológica de las piezas quirúrgicas, se recogió el diagnóstico histopatológico, el diámetro tumoral del componente infiltrante en milímetros (siendo éste el valor de referencia estándar para posterior comparación con las medidas radiológicas) y las características inmunohistoquímicas del tumor.

Al realizar el análisis estadístico, se dividió la muestra de pacientes en aquellos que disponían de mamografía y ecografía (243 pacientes) y por otro lado en aquellos que disponían de mamografía, ecografía y resonancia magnética (90 pacientes). En ambos subgrupos, se comparó el diámetro máximo tumoral obtenido por el investigador principal con el diámetro tumoral histopatológico.

## Principales resultados:

### **4.1. Correlación radiopatológica del tamaño tumoral (muestra de 243 pacientes con mamografía y ecografía).**

La mamografía subestima el diámetro de la lesión tumoral respecto al valor quirúrgico con una subestimación media de 2,65 mm (IC95% 1,24–4,06mm). El grado de concordancia entre la medición mamográfica e histológica es CCC=0,721 (IC95% 0,655–0,777) (coeficiente correlación concordancia de Lin). Dicho grado de acuerdo se modifica con el diagnóstico histopatológico, el tipo molecular, la presencia de CDIS y el patrón mamario denso mamográfico.

La ecografía subestima el diámetro de la lesión tumoral respecto al valor quirúrgico, con una subestimación media de 2,98 mm (IC95% 1,73–4,23 mm). La concordancia entre los valores observados en la pieza quirúrgica y las mediciones por ecografía es CCC= 0,744 (IC95% 0,687 - 0,793). Dicho grado de acuerdo se



modifica con el diagnóstico histopatológico y en presencia de CDIS (carcinoma ductal in situ).

#### 4.2. Correlación radiopatológica del tamaño tumoral (muestra de 90 pacientes con mamografía, ecografía y resonancia magnética).

El grado de concordancia entre la medición mamográfica e histopatológica es CCC=0,633 (IC95% 0,484-0,747).

El grado de concordancia entre la medición ecográfica e histológica es CCC=0,700 (IC95% 0,586-0,787).

El grado de concordancia entre la medición por RM e histopatológica es igual a 0,871 (IC95% 0,811 - 0,913). El grado de acuerdo para la RM se modifica en función de la clasificación radiológica BI-RADS establecida por técnicas de imagen convencional, tipo molecular del tumor y patrón de realce de fondo del parénquima mamario observado en la RM.

Al comparar el grado de acuerdo de la medición en las tres técnicas de imagen con la medición histopatológica en la pieza quirúrgica, se observa que la resonancia magnética presenta una concordancia muy superior a los otros dos métodos de estimación mediante imagen.

### Conclusiones:

1-La concordancia radiopatológica en la medición tumoral mamográfica y ecográfica es moderada con tendencia a la subestimación de la medición, mayor al aumentar el diámetro tumoral.

2-La exactitud de la medición mamográfica y ecográfica tumoral depende de factores radiológicos e histopatológicos. La concordancia radiopatológica es:

- muy débil en el carcinoma lobulillar infiltrante.
- débil en presencia de CDIS asociado y en los tumores HER2+.
- moderada en el carcinoma ductal infiltrante y en los tumores con receptores hormonales positivos.
- excelente en los carcinomas con presentación en forma de nódulos bien definidos (carcinoma papilar, mucinoso, tumor phyllodes maligno), en los tumores de alto grado histológico y en el tipo molecular triple negativo.
- el patrón mamográfico denso empeora la concordancia en la medición tumoral.

3- La concordancia radiopatológica en la medición tumoral con RM es casi excelente (CCC=0,871), con una sobreestimación media no significativa de 1,30mm.

4- La concordancia radiopatológica en la medición tumoral por RM:

- aumenta cuanto mayor es la clasificación BI-RADS del tumor en las técnicas convencionales y al aumentar el grado histológico del tumor.
- disminuye al aumentar el grado de realce de fondo del parénquima mamario y en el caso de los tumores HER2+ respecto al resto de tipos moleculares.
- no se modifica en función del tipo histológico, ni de la presencia de CDIS, o de infiltración linfovascular.

5- La medición tumoral con RM presenta una concordancia radiopatológica superior respecto a la ecografía y mamografía en la estimación de tumores

mayores de 2cm, en el subtipo histológico CLI, en presencia de CDIS y en tipo molecular luminal B y HER2+.

6- La realización de RM prequirúrgica no es un factor predictivo de cirugía no conservadora desde el punto de vista univariante.

Elaborado un modelo multivariante, se observa que la realización de RM prequirúrgica es un factor predictor de cirugía no conservadora junto con la categoría BI-RADS, el patrón ecográfico y el diámetro máximo en la ecografía.



# Capítulo 1.

---

## INTRODUCCIÓN

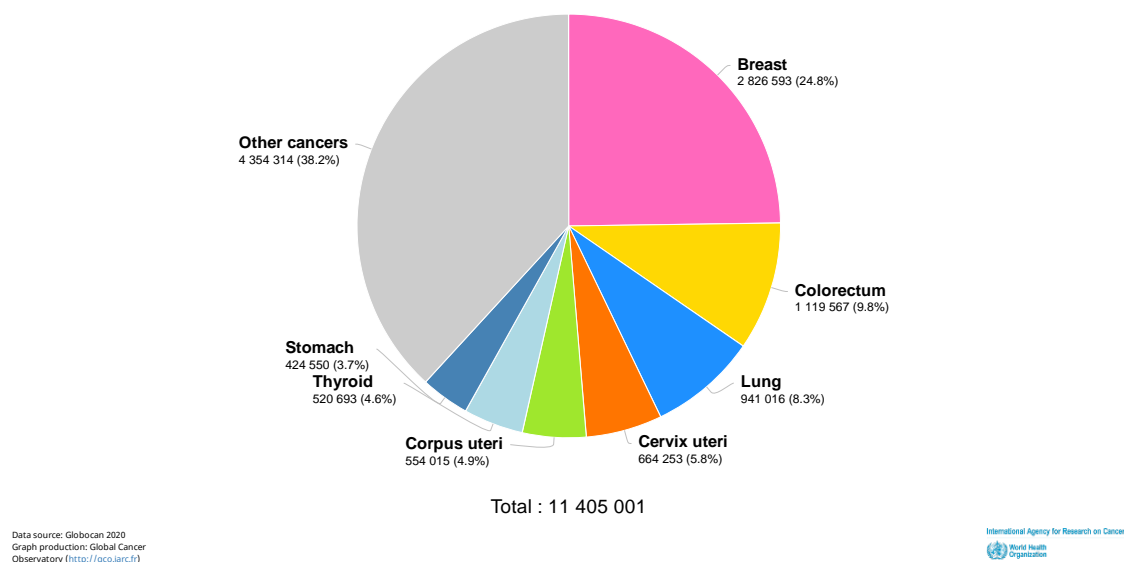


# INTRODUCCIÓN

## 1. PROCESO DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE MAMA

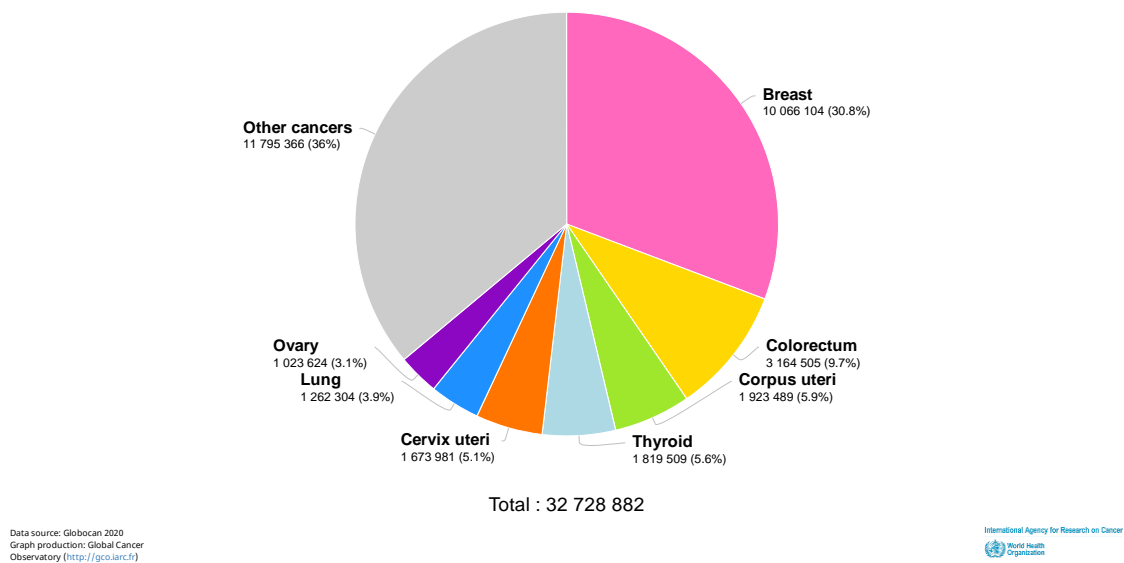
El cáncer de mama es en la actualidad un problema de salud pública debido a su alta incidencia, prevalencia y mortalidad. En España, es el cáncer más frecuente en la mujer observando en el año 2020 una incidencia de 24,8%, prevalencia de 30,8% y mortalidad de 15,6%, tal como publicó GCO (Global Cancer Observatory) en base a los datos de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) que es el organismo especializado para el cáncer de la Organización Mundial de la Salud (figuras 1.1,1.2,1.3,1.4). GCO aporta los datos más actualizados a nivel mundial para cada país sobre incidencia, prevalencia y mortalidad de los principales tipos de cáncer.

Estimated number of new cases in 2020, Europe, worldwide, Spain, females, all ages



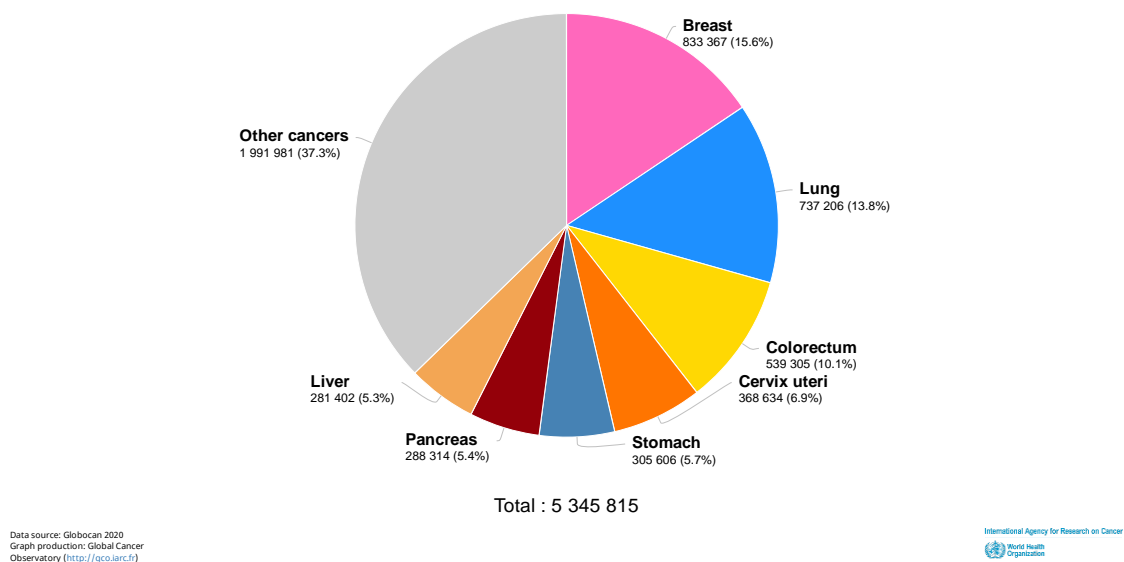
**Figura 1.1** Estimación de la incidencia por tipo de cáncer en mujeres en 2020 en España.

Estimated number of prevalent cases (5-year) in 2020, Europe, worldwide, Spain, females, all ages



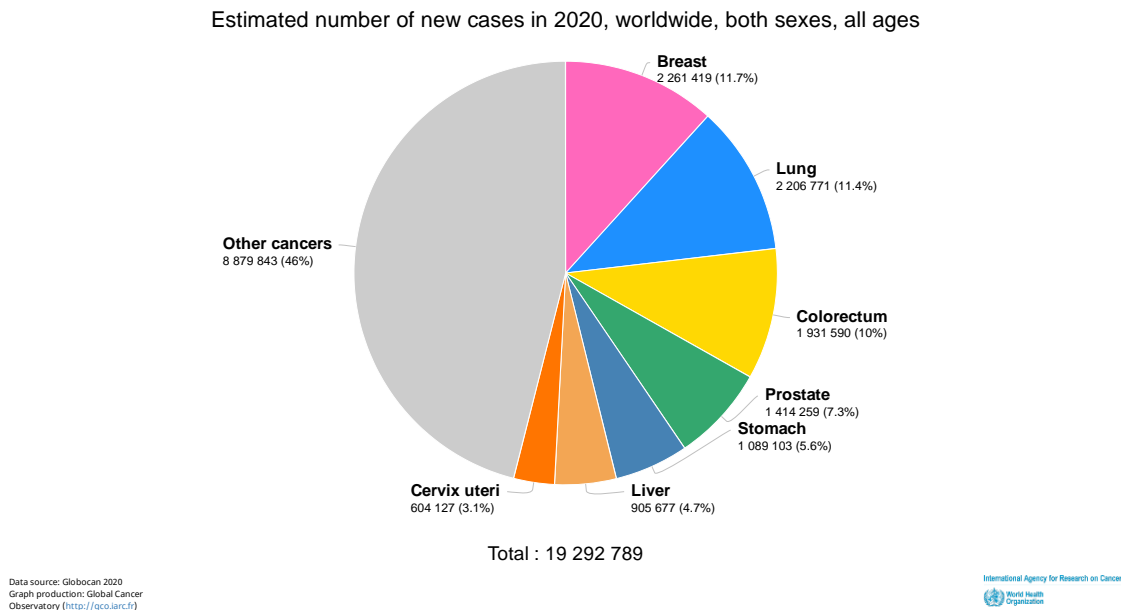
**Figura 1.2** Estimación de la prevalencia (5 años) por tipo de cáncer en mujeres en el año 2020 en España

Estimated number of deaths in 2020, Europe, worldwide, Spain, females, all ages



**Figura 1.3** Estimación de la mortalidad por tipo de cáncer en mujeres en el año 2020 en España





**Figura 1.4** Estimación de los tipos de cánceres más frecuentemente diagnosticados en el mundo en el año 2020, ambos sexos.

En el ámbito nacional, estos datos también son recogidos por la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) que edita un informe anual donde recoge la incidencia, mortalidad, supervivencia y prevalencia. La SEOM también publicó una guía de práctica clínica en el año 2018 con el objetivo de establecer un diagnóstico correcto y una aproximación pronóstica ante la sospecha de un tumor mamario (1). También la Sociedad Española de Senología y Patología mamaria publicó en el año 2020 una Vía Clínica con el objetivo de estructurar los procesos de confirmación diagnóstica y el tratamiento según la evidencia disponible.

En este contexto, el proceso diagnóstico del cáncer de mama se origina desde situaciones distintas. Puede iniciarse en consulta especializada hospitalaria (cirugía, oncología médica o ginecología según el circuito establecido en cada centro) para valoración de personas con signos clínicos de cáncer de mama (derivadas desde Atención Primaria o del Servicio de Urgencias) o personas con riesgo incrementado de cáncer de mama (antecedentes personales y factores de riesgo) para valoración y manejo del riesgo genético. El diagnóstico también puede

iniciarse en la sección de mama del servicio de Radiodiagnóstico del centro cuando se trata de pacientes derivadas desde el programa de detección precoz del cáncer de mama. En esta situación, las pacientes son derivadas debido al hallazgo por imagen de lesiones sospechosas de malignidad detectadas mediante mamografía analógica, digital o tomosíntesis.

Ante una persona con sospecha de cáncer de mama, el proceso diagnóstico se inicia con la anamnesis y el examen físico requiriendo a continuación de una evaluación mediante estudios de imagen. En caso de hallazgos sospechosos en los estudios de imagen, está indicada la realización de biopsia. Finalmente, tras el estudio histopatológico de la muestra de biopsia, se obtiene confirmación diagnóstica. A partir de este momento, se inicia la estadificación clínica y se establece el procedimiento terapéutico.

## **1.1 Anamnesis y exploración física.**

El diagnóstico se inicia con la anamnesis y la exploración física. Interesa conocer el motivo de consulta y la enfermedad actual. Se indican el momento y forma de aparición de los síntomas y signos, así como su variación con el ciclo menstrual. Se anotan también los antecedentes familiares (parentesco y edad de las neoplasias), médicos (fármacos relacionados con síntomas mamarios como los anticonceptivos, antipsicóticos y antidepresivos), quirúrgicos (tipo de cirugía, tipo de biopsias y su resultado, plastias) y ginecológicos (aquellos datos que modifican el riesgo de cáncer de mama como la edad de menarquía, menopausia, edad del primer hijo, número de partos, duración de la lactancia, tratamiento con anovulatorios y tratamiento hormonal sustitutivo).

La exploración física consiste en la valoración de la mama, las axilas y las fosas supraclaviculares. Se divide la mama en 4 cuadrantes, la unión de los mismos (cuadrantes superiores, inferiores, internos y externos) y la zona central (complejo

areola-pezón) con el fin de localizar las lesiones identificadas, indicando también número y características de las lesiones.

La inspección se realiza con la paciente sentada y de frente con los brazos en adducción, posteriormente en abducción y finalmente con la posición de “brazos en jarras” haciendo fuerza de adducción. El objetivo es valorar si existe asimetría, retracción, edema y eritema.

La palpación se inicia en sedestación explorando ambas mamas con el pulpejo de los dedos comprimiendo la mama hacia la pared torácica, primero de forma suave y luego firme. También se debe palpar la cola de Spencer, la axila y las fosas supraclaviculares. A continuación, se realiza una palpación superficial y profunda de los cuatro cuadrantes de la mama con la paciente en decúbito supino con los brazos en abducción. La exploración finaliza con la valoración de los pezones (localización, tamaño, consistencia, forma, movilidad y sensibilidad al tacto).

El cáncer de mama puede manifestarse clínicamente como nódulo-masa palpable, adenopatía axilar, secreción mamaria patológica (unilateral, uniorificial, y espontánea), o bien como cambios en la piel o en el complejo areola-pezón (retracción, ulceración). También puede presentarse en forma de cáncer de mama oculto definido como cáncer de mama primario con metástasis en ganglio axilar palpable, sin lesión mamaria detectada en la exploración clínica o en el estudio mamográfico inicial.

## **1.2 Indicación de las pruebas de imagen (2)**

Ante la presencia de signos exploratorios de sospecha para cáncer de mama, se deben solicitar pruebas de imagen para confirmación diagnóstica. La prueba diagnóstica inicial vendrá determinada por el hallazgo exploratorio y la edad de la

paciente. Al interpretar el estudio por imagen se buscará la correlación clínico-radiológica.

### **1.2.1 Nódulo palpable**

Cuando el hallazgo exploratorio es el nódulo palpable, la indicación de la prueba de diagnóstico inicial dependerá de la edad y del antecedente familiar de cáncer de mama:

-en pacientes menores de 35 años, entre 30 y 35 años sin antecedentes de cáncer de mama, embarazadas y lactantes, se realizará una ecografía de inicio. La mamografía en única proyección se añadirá si los hallazgos por ecografía son de alta sospecha o no se identifica lesión ecográfica.

-en pacientes mayores de 35 años o entre 30-35 años con antecedentes familiares de cáncer de mama, se realizará mamografía bilateral con doble proyección inicialmente. La ecografía se realizará en función de los hallazgos mamográficos y cuando la lesión no se identifique en mamografía.

### **1.2.2 Secreción por pezón**

Cuando el hallazgo exploratorio sea la secreción uniorificial, serohemática, también la prueba de inicio dependerá de la edad:

-en pacientes de edad inferior a los 30 años, embarazadas y lactantes, se debe iniciar el estudio con ecografía. En caso de ser normal, se debe completar estudio con mamografía.

-en pacientes de más de 30 años, se inicia el estudio con una mamografía pero dada su baja sensibilidad y especificidad en esta situación, en caso de ser normal, no se descarta lesión subyacente y se debe realizar ecografía.

En ambas situaciones, en caso de no observar hallazgos patológicos, se realiza una galactografía, si bien, un resultado dentro la normalidad tampoco excluye totalmente patología subyacente. En esta situación, la RM ha demostrado alta sensibilidad para detectar lesiones subyacentes.

### **1.2.3 Alteración cutánea, areolar y del pezón**

La técnica inicial será la ecografía debiendo realizar también mamografía bilateral en doble proyección (si la paciente es mayor de 35 años) y correlacionando los hallazgos.

La RM no es de elección de inicio en esta situación clínica. Se realizará cuando persista la sospecha de malignidad (sospecha de enfermedad de Paget, carcinoma inflamatorio dada la alta sensibilidad de la RM (98-100%) para detectar lesiones) y la mamografía y ecografía no muestren alteraciones patológicas.

### **1.2.4 Cáncer oculto de mama**

De forma secuencial y en función de la presencia o ausencia de hallazgos patológicos, se realizará una mamografía bilateral, una ecografía mamaria y axilar, resonancia magnética y 18-Fluorodeoxyglucose-PET (18FDG PET CT) (2).

### **1.2.5 La resonancia magnética de mama (RM)**

Actualmente, como publicó EUSOMA (European Society of Breast Cancer Specialists) en el año 2010, las indicaciones de establecidas para realizar una RM mamaria son (3)

- En pacientes con lesiones sospechosas de malignidad a estudio:

- detección precoz en mujeres de alto riesgo (mutaciones comprobadas de BRCA y familiares de primer grado no testados, historia de irradiación torácica

entre los 10 y 30 años, riesgo de desarrollar cáncer de mama igual o superior al 20%, según modelos de estimación de riesgo)

- cáncer de mama oculto

- secreción por pezón sospechosa con estudio convencional negativo.

- caracterización de hallazgos equívocos observados en estudios convencionales y que no son accesibles a biopsia mediante dichos estudios

- En pacientes con diagnóstico establecido de cáncer de mama como estudio prequirúrgico:

- cuando existe discrepancia de tamaño > a 1cm entre las pruebas de imagen convencionales (mamografía -ecografía)

- paciente con diagnóstico de carcinoma lobulillar infiltrante

- pacientes candidatas a irradiación parcial de la mama según exploración clínica y hallazgos en pruebas de imagen convencional (mamografía y ecografía)

- carcinoma diagnosticado en mujer de alto riesgo

### **1.3 Sistema Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) (4)**

BI-RADS es un sistema de informes y registro de datos de imagen mamaria. En 1992, el Colegio Americano de Radiología (ACR) publicó la primera edición para clasificar los hallazgos mamográficos. En el año 2013, publicó la quinta edición del sistema BI-RADS que incluye la descripción de los hallazgos por imagen de la mama en las técnicas de ecografía, mamografía y RM. Aporta unos descriptores para los hallazgos visualizados en cada técnica de imagen contribuyendo de este modo a la estandarización del informe radiológico. En función de los hallazgos, asigna

categorías diagnósticas (de 0 a 6) con un grado de sospecha de benignidad/malignidad y su valor predictivo positivo (VPP) de padecer cáncer, recomendando a continuación la actitud a seguir en cada categoría. La tabla 1-1 recoge las seis categorías diagnósticas, su respectivo grado de sospecha y la actuación aconsejada en cada situación. Se recomienda emplear el sistema BI-RADS al redactar los informes radiológicos.

CATEGORÍA BI-RADS	SOSPECHA DIAGNÓSTICA	RECOMENDACIÓN
0	Exploración con resultados no concluyentes por defectos técnicos	Son necesarias otras pruebas diagnósticas para su evaluación
1	Exploración con hallazgos dentro de la normalidad	Mamografía en 2 años
2	Exploración con hallazgos benignos (probabilidad de cáncer similar a la población general)	Mamografía en 2 años
3	Hallazgos probablemente benignos. VPP $\leq 2\%$	Control 6, 12 y 24 meses desde estudio inicial. Si en sucesivo control no se identifican hallazgos patológicos: revisión bienal con mamografía
4	Probablemente maligna Categoría 4-A: baja sospecha de malignidad. VPP $>2\% - \leq 10\%$ Categoría 4-B: sospecha moderada de malignidad. VPP $>10 - 50\%$ Categoría 4-C: sospecha alta de malignidad VPP $>50 - 95\%$	Realización de prueba de diagnóstico histológico: BAG/BAV
5	Altamente sugerente de malignidad VPP $>95\%$	Realización de prueba de diagnóstico histológico: BAG/BAV
6	Lesión maligna confirmada con biopsia	Estadificación

**Tabla 1.1** Clasificación radiológica BI-RADS y manejo recomendado

BAG: Biopsia aguja gruesa; BAV: Biopsia asistida por vacío.  
VPP: Valor Predictivo Positivo.



## 1.4 Indicaciones de biopsia percutánea (5)

Tras identificar una lesión sospechosa por técnica de imagen, tendrán indicación de biopsia percutánea aquellas lesiones categorizadas por el radiólogo BI-RADS 4 y 5 y las lesiones BI-RADS 3 cuando la paciente sea de alto riesgo, no se pueda hacer seguimiento de la lesión y cuando sea preferencia de la paciente frente al seguimiento por imagen.

Existen dos técnicas de biopsia percutánea, la biopsia con aguja gruesa (BAG) y la biopsia asistida por vacío (BAV). Ambas pueden realizarse bajo control ecográfico, estereotáxico y por resonancia previa la administración de anestésico local.

La BAG es la técnica de elección para el nódulo y la adenopatía axilar. Se utilizan agujas automáticas o semi automáticas con mecanismo de corte de tipo trucut. Se recomienda una aguja con calibre mínimo 14G.

La BAV es una técnica que obtiene mayor volumen de muestra y reduce los falsos negativos. El calibre de la aguja es entre 8 y 14 G. Está indicada cuando el hallazgo por imagen sean las microcalcificaciones, distorsiones y como segundo método cuando el resultado de una BAG previa sea no concluyente.

La muestra obtenida mediante biopsia percutánea se remite al servicio de anatomía patológica para diagnóstico histopatológico e inmunohistoquímico.

## 1.5 Estadificación tumoral

Una vez establecido el diagnóstico histopatológico de carcinoma de mama a partir de la biopsia mamaria y/o axilar, se clasifica la enfermedad en base al sistema TNM (6). Éste se publicó inicialmente en el año 1959 por AJCC (American Joint Committee of Cancer) y tras revisiones periódicas se halla en su 8ª edición en 2017. Este sistema recoge el tamaño tumoral (T), el estado de los ganglios linfáticos

regionales (N) y la existencia de metástasis a distancia (M). A partir de la combinación de las subcategorías T, N y M se definen cuatro estadios (I, II, III, y IV) en orden decreciente de supervivencia.

El sistema TNM establece distintas clasificaciones en función de la situación del proceso diagnóstico terapéutico: TNM clínico, anatomopatológico, postratamiento neoadyuvante, recidiva y autopsia.

En el TNM clínico (cTNM), las técnicas de imagen tienen un papel importante dado que aportan la información necesaria para el correcto manejo del paciente y son determinantes en la indicación del tratamiento primario. En esta clasificación el pronóstico viene determinado por el T, N, M (tablas 1.2 a 1.4), el grado histológico del tumor, la presencia del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2), del receptor de estrógenos (RE) y del receptor de progesterona (RP).

El TNM patológico (pTNM) se elabora en base a los datos histopatológicos tras la cirugía. Aporta información sobre la extensión de la enfermedad y se utiliza para la indicación del tratamiento sistémico y la radioterapia, así como para establecer un pronóstico.

CATEGORÍA T	CRITERIO
TX	Tumor primario no valorable
T0	Sin evidencia de tumor primario
Tis (CDIS)	Carcinoma in situ
T1	Tumor de hasta 2cm en su diámetro mayor
T1 mi	Tumor $\leq 1$ mm
T1a	Tumor $>1$ mm e $\leq 5$ mm
T1b	Tumor $>5$ mm e $\leq 10$ mm
T1c	Tumor $>10$ mm e $\leq 20$ mm
T2	Tumor $>20$ mm e $\leq 50$ mm en su diámetro mayor
T3	Tumor $>50$ mm en su diámetro mayor
T4	Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica y/o a la piel
T4a	Extensión a la pared torácica (costillas, músculos intercostales o serrato anterior)

T4b	Edema y/o ulceración y/o nódulos cutáneos satélites
T4c	T4a+T4b
T4d	Carcinoma inflamatorio

**Tabla 1.2** Definición de tumor primario (T) clínico y patológico, fuente AJCC (6)

La medición del parámetro T radiológico se realiza mediante mamografía, ecografía y resonancia magnética.

CATEGORÍA N	CRITERIO
cNX	Ganglios linfáticos regionales no valorables
cN0	Ausencia de ganglios linfáticos regionales en técnicas de imagen o exploración física
cN1	Ganglio axilar metastásico ipsilateral móvil (nivel I, II)
cN2	Ganglio axilar metastásico ipsilateral fijo o ganglio metastásico en cadena mamaria interna ipsilateral
cN3	Ganglio metastásico infraclavicular ipsilateral o en cadena mamaria interna ipsilateral+ axilar o supraclavicular ipsilateral

**Tabla 1.3** Definición del estado de los ganglios linfáticos (N) clínico, fuente AJCC (6)

El estudio ganglionar regional prequirúrgico debe valorar los ganglios axilares bilaterales y los ganglios infra y supraclaviculares siendo la prueba de mayor validez la ecografía seguida de BAG ecoguiada en los casos de sospecha de enfermedad metastásica ganglionar (7) (8).

CATEGORÍA M	CRITERIO
cM0	Sin evidencia clínica o radiológica de metástasis a distancia
cM1	Metástasis a distancia detectada clínica o radiológicamente

**Tabla 1.4** Definición de metástasis a distancia (M), fuente AJCC (6)

La indicación de pruebas radiológicas de extensión para la detección de metástasis está determinada por las categorías T y N, el grado histológico y los biomarcadores (receptores hormonales y proteína HER2). También estarán indicadas cuando se identifiquen hallazgos sospechosos a la exploración y/o cuando estén alterados los marcadores serológicos hepáticos u óseos (6).

En los estadios clínicos I-II B, se indicarán pruebas de imagen adicionales en las siguientes situaciones:

- rastreo óseo si dolor óseo o elevación de fosfatasas alcalinas

- TC abdominal y pélvico si elevación de fosfatasas alcalinas, alteración de los parámetros analíticos hepáticos, síntomas o signos abdominales y pélvicos.

- TC pulmonar si presencia de síntomas

En el estadio IIIA, se realizarán las pruebas de imagen arriba mencionadas en ausencia de síntomas o signos acompañados.

En estadio IIIB y superiores, se puede realizar además 18-Fluorodeoxyglucose-PET (18F-FDG-PET) para detección de metástasis a distancia.

## 2 DIAGNÓSTICO POR IMAGEN DEL CÁNCER DE MAMA

### 2.1 Definición de tamaño tumoral

El sistema T, N, M clínico permite la clasificación inicial de la enfermedad integrando los hallazgos de la exploración física con los hallazgos por imagen. Las técnicas de imagen utilizadas para determinar inicialmente el tamaño tumoral son la mamografía y la ecografía. En la actualidad, la RM mamaria no es prueba de rutina y tiene indicaciones limitadas dado que los estudios actuales no demuestran beneficio para el paciente y se asocia su uso a cirugía más amplia (9.)

El objetivo al definir el tamaño tumoral con técnicas de imagen, así como en el estudio histopatológico es obtener la dimensión máxima del componente tumoral infiltrante. Sin embargo, el tamaño tumoral por imagen no será siempre preciso debido a las propias características del tumor y a la imposibilidad de las técnicas para distinguir entre la extensión del componente infiltrante y no infiltrante.

El tamaño tumoral correspondiente al diámetro tumoral máximo en cada técnica de imagen debe medirse al milímetro y debe incluirse en el informe radiológico.

### 2.2 Informe radiológico

En el estudio de la patología mamaria, se recomienda mantener una estructura de informe similar al resto de estudios radiológicos y utilizando el sistema BI-RADS, sin que existan normas legales que obliguen a su uso.

La estructura del informe debe incluir la justificación clínica del estudio, la descripción de la técnica de imagen, el cuerpo del informe y la impresión diagnóstica. La justificación clínica determina la prueba de imagen inicial y la

interpretación de los hallazgos. En la descripción de la técnica de imagen, se incluyen las características de la prueba realizada, sus ajustes, secuencias y administración de contraste en el caso de la RM y las proyecciones en caso de la mamografía. El cuerpo del informe incluye el patrón mamario, los hallazgos patológicos utilizando el léxico BI-RADS y el resultado de la comparación con exploraciones previas. La descripción de la composición tisular mamaria en cada técnica de imagen está reflejada en el sistema BI-RADS. Este sistema describe el grado de densidad mamaria en la mamografía, tres patrones ecográficos y el grado de captación de fondo del parénquima mamario en el estudio de resonancia magnética. Este dato en cada tipo de estudio es esencial pues expresa la limitación diagnóstica de cada una de estas técnicas en función de las características del tejido mamario. Los hallazgos patológicos deben describirse preferentemente utilizando los descriptores BI-RADS propios de cada técnica de imagen, enumerarse, medirse y localizarse por mama y cuadrantes. También se debe indicar la distancia entre la lesión y la piel, pezón y pared torácica. Este conjunto de datos permite una correcta correlación de los hallazgos entre las distintas técnicas de imagen y una correcta correlación radiopatológica. Finalmente, se debe concluir con una impresión diagnóstica y asignar una categoría de sospecha BI-RADS acompañada de una recomendación de manejo posterior.

## **2.3 Técnicas de imagen**

Actualmente, la mamografía, ecografía y resonancia magnética son las tres técnicas de imagen no invasivas de uso clínico establecido y deben realizarse tras una valoración clínica. A continuación, se revisan las características de dichas técnicas de estudio.

### **2.3.1 Mamografía (10)**

Es el método diagnóstico más utilizado para el estudio de la mama tanto en las mujeres asintomáticas en grupos de edad específicos (cribado poblacional de cáncer de mama) como en las pacientes sintomáticas.

Es una técnica de imagen bidimensional que utiliza radiaciones ionizantes. La exploración requiere compresión de la glándula mamaria dado que esta maniobra dispersa el tejido fibroglandular, disminuye el grosor mamario, reduce la radiación dispersa, aumenta la nitidez y evita la borrosidad por movimiento para obtener estudios de calidad. Existen tres métodos para obtener las imágenes: la mamografía analógica, la digital indirecta y la digital directa siendo ésta última la más utilizada. En la mamografía analógica, el detector de imagen consta de un portachasis con parrilla antidifusora y en el chasis se sitúa la película radiográfica específica para mamografía y una pantalla luminiscente que convertirá la radiación en fotones de luz que impresionarán la película. A continuación, se revela la película obteniendo la mamografía.

La mamografía digital indirecta utiliza el mismo mamógrafo que para obtener una mamografía convencional, pero en este caso el chasis es una lámina luminiscente fotoestimulable. A continuación, se introduce la lámina en el digitalizador para ser leída por un haz de láser rojo. Este láser captará los diferentes cambios de energía latentes en la lámina, y éstos serán convertidos en impulsos eléctricos y transmitidos a una matriz donde se formará la imagen digital mamográfica. Este tipo de mamografía tiene el inconveniente de emplear una dosis de radiación superior a la de los detectores directos. La mamografía digital directa emplea un mamógrafo dotado de un detector ubicado debajo de la mama y durante la exposición se puede previsualizar la imagen. Los datos del paciente y su exploración quedan ligadas y se gestionan en un software denominado RIS (radiology information system). Las imágenes obtenidas mediante tecnología digital han reemplazado a la convencional debido a sus ventajas. Con la

mamografía digital mejora la resolución de contraste, se consigue fácil almacenamiento y disponibilidad de imágenes previas, existiendo la posibilidad de enviar imágenes a otros centros, de manipular la imagen para mejorarla, eliminar posibles artefactos de la placa y se requiere menor dosis de radiación.

El estudio mamográfico básico incluye dos proyecciones por cada mama, craneocaudal y oblicua mediolateral (a 45°) y se realizan en bipedestación. La proyección cráneo-caudal debe incluir el pezón de perfil apuntando a línea media, el tejido medio y lateral, la grasa posterior a la glándula y el músculo pectoral. Para obtener la proyección oblicua mediolateral (OML), se debe rotar el tubo a 45° colocando la axila a nivel del ángulo superior externo de la bandeja y elevar la mama tirando hacia delante para incluir el ángulo inframamario. La proyección OML debe mostrar el ángulo inframamario, el pezón de perfil y el músculo pectoral cruzando la mama con un ángulo adecuado y la región axilar. Se debe obtener una proyección simétrica de ambas mamas. Al realizar las dos proyecciones, podemos localizar la lesión en la mama y no dejamos de identificar lesiones sólo visibles en una proyección. Además, estas dos proyecciones se pueden complementar con otras (compresión localizada, magnificada, lateral estricta, rodada, exagerada externa, proyección del valle) que nos permiten mejorar la detección, caracterización y localización de las lesiones. Se estima que la mamografía tiene una sensibilidad entre 71.5% y 93% aproximadamente para detectar cáncer de mama. No obstante, entre un 10-15% de los cánceres no son detectables en mamografía siendo las causas una inadecuada calidad técnica, errores en detección o análisis de la imagen y la no detectabilidad del cáncer generalmente en contexto de alta densidad mamaria (10).

La lectura mamográfica debe realizarse con baja iluminación y en estaciones de trabajo con monitores de alta resolución. Requiere una sistemática en la que se evalúe la calidad técnica de las proyecciones obtenidas, lectura en dos fases (detección y análisis), valorar la indicación de proyecciones complementarias y/o ecografía y finalmente elaboración del informe diagnóstico. El radiólogo identifica



en este proceso signos morfológicos que pueden ser sospechosos de malignidad como el nódulo-masa, calcificaciones, asimetrías de densidad y áreas de distorsión de arquitectura.

### **2.3.2 Ecografía**

Se trata de una técnica que permite obtener imágenes anatómicas diagnósticas por la reflexión de ultrasonidos en las distintas estructuras cuyos ecos reflejados son captados en la superficie del cuerpo por un transductor. Sus ventajas conocidas son la ausencia de radiación ionizante, su gran disponibilidad y su naturaleza no invasiva. Sin embargo, queda limitada por el hecho de ser operador dependiente.

Una correcta técnica ecográfica en patología mamaria requiere el uso de un transductor lineal con frecuencias comprendidas entre 7 y 12 MHz y una adecuada posición de la paciente en decúbito supino con brazos elevados, flexionados y apoyados por encima de la cabeza. Esta posición permite una adecuada valoración de los cuadrantes mamarios internos siendo necesaria la posición ligeramente oblicua contralateral para explorar las axilas y las lesiones localizadas en los cuadrantes externos dado que elimina los posibles artefactos por compresión inadecuada del parénquima. Una vez identificada una lesión, ésta debe ser evaluada en múltiples planos obteniendo planos de corte radial (siguiendo una orientación galactofórica) y antirradial. Es preferible la exploración radial y antirradial al pezón frente a los planos axial y sagital utilizados en otros órganos pues implica evaluar el tejido mamario siguiendo el eje ductal de las lesiones y su posible extensión ductal, mejorando también la interpretación de los posibles diagnósticos diferenciales. Se realizan imágenes indicando la mama y el cuadrante en que se localiza la lesión así como su distancia al pezón. Al capturar las imágenes, se obtendrán en primer lugar imágenes sin medición con el fin de identificar las características de los márgenes, morfología y ecoestructura de la lesión. A

continuación, se debe medir la lesión en tres planos anotando en primer lugar el diámetro máximo de la lesión. Distintos estudios han mostrado que la ecografía infraestima el tamaño tumoral por lo que sugieren que se debe medir el halo hiperecogénico circundante al tumor infiltrante para disminuir dicha infraestimación (11).

La ecografía es una técnica que permite una evaluación en tiempo real, aportando información sobre la movilidad de las lesiones y su dependencia con las estructuras adyacentes. Diferentes estudios han demostrado la capacidad de la ecografía para caracterizar las lesiones como benignas o malignas porque define los márgenes de la lesión a estudio, la posición de su eje mayor, su ecoestructura, la presencia de espículas o microcalcificaciones así como la existencia de sombra acústica posterior (12) (13).

Las características por imagen establecidas típicas de una lesión maligna son la orientación vertical del tumor, el contorno irregular, la ecoestructura heterogénea y la sombra acústica posterior (12). El signo del halo hiperecogénico peritumoral es otra de las características aunque menos estudiada (14).

La ecografía está indicada ante el hallazgo de lesiones palpables, cuadro clínico sugestivo de absceso o infección, valoración de implantes mamarios, como guía de procedimientos intervencionistas, en la evaluación de hallazgos mamográficos o hallazgos adicionales en resonancia magnética prequirúrgica así como en la estadificación prequirúrgica del cáncer de mama (10). En el caso de ser utilizada para evaluar una lesión previamente visualizada en mamografía o resonancia magnética, se debe correlacionar la profundidad de la lesión y su posición respecto a las estructuras anatómicas que la rodean (grasa, tejido celular subcutáneo, glándula mamaria) en las distintas técnicas de imagen. Esto es relevante debido a la distinta posición en que se obtienen la ecografía, la mamografía y la resonancia magnética siendo ésta respectivamente el decúbito supino, la bipedestación-compresión y el decúbito prono.

### **2.3.3 Resonancia magnética**

Esta técnica fue aprobada por la “U.S. Food and Drug Administration” en 1991, inicialmente como exploración complementaria a la mamografía. En la actualidad, la resonancia magnética es el método más sensible para el diagnóstico de cáncer de mama.

Tiene una sensibilidad del 95% y, sin embargo, su especificidad se halla en 71% aunque aumenta cuando los hallazgos se interpretan de forma integrada con la ecografía y mamografía. Por este motivo tiene limitaciones en sus indicaciones clínicas.

Se trata de una técnica tomográfica que aporta información morfológica y funcional sin utilizar radiaciones ionizantes. Se basa en la interacción de los núcleos de hidrógeno del organismo en el seno de un campo magnético (imán) junto con la aplicación de pulsos de radiofrecuencia. En el estudio de la glándula mamaria, la exploración se realiza con la paciente posicionada en la camilla de la máquina en decúbito prono. Ambas mamas quedan suspendidas en la bobina específica para su exploración simultánea. El estudio consta de secuencias morfológicas potenciadas en T1 y T2, en planos axiales, coronales y sagitales. A continuación, es necesaria la administración de contraste intravenoso basado en gadolinio para obtener un estudio dinámico con secuencias de adquisición rápida (al menos 6 series tras el inicio de la administración del contraste) con el objetivo de analizar las características vasculares de las lesiones estudiadas (3,15,16). Al igual que en el resto de técnicas diagnósticas, se debe seguir una sistemática de interpretación: detección de lesiones, análisis y correlación con los hallazgos obtenidos en la mamografía y ecografía, así como en la exploración física.

Inicialmente, el radiólogo hace una valoración morfológica de los hallazgos (distribución, contorno, morfología) y posteriormente analiza el comportamiento cinético de éstos en el estudio postcontraste. También valora el comportamiento

vascular de las lesiones reflejándolo en curvas de tiempo-intensidad y además procesa las imágenes para obtener reconstrucciones multiplanares y proyecciones de máxima intensidad que mejoran tanto la evaluación de la lesión como su distribución. Para obtener los diámetros de la lesión a estudio, el estudio de Rominger et al (2015) (17), muestra que la medición tumoral en los planos axial, sagital y coronal al eje del cuerpo es superior en concordancia con la medición histopatológica frente a la medición en las proyecciones de máxima intensidad (MIP).

Al igual que en la mamografía y ecografía, los hallazgos visualizados se describen utilizando el léxico BIRADS.

En la estadificación prequirúrgica del cáncer de mama, la RM se utiliza para identificar la extensión de la enfermedad, así como para detectar lesiones adicionales en el mismo cuadrante mamario (mulifocal) o en un cuadrante diferente (multicéntrico) así como para identificar posible enfermedad en la mama contralateral. Diferentes estudios muestran que la resonancia es más útil que la mamografía y la ecografía para estadificar cuando existe componente de carcinoma ductal in situ (CDIS) o cuando la enfermedad es multifocal o multicéntrica (18).

## **2.4 Correlación radiopatológica del tamaño tumoral.**

La evaluación inicial del tamaño tumoral y su extensión se basan en las técnicas de imagen y éstas determinarán el tratamiento quirúrgico. Como se mencionó previamente, el sistema TNM clínico basado en los hallazgos radiológicos definirá el tratamiento primario del cáncer de mama. La valoración del parámetro T se realiza mediante las tres técnicas de imagen mencionadas (mamografía, ecografía y resonancia magnética) aceptándose como valor T inicial el mayor tamaño tumoral determinado por la mamografía y ecografía.

Los estudios publicados sobre concordancia entre tamaño tumoral y técnicas de imagen muestran que la ecografía y mamografía tienen tendencia a infraestimar el tamaño tumoral. El rango de infraestimación es variable entre 14-37% para la mamografía y 18-40% para la ecografía (19) (20). En cuanto a la precisión de las mediciones, al comparar mamografía y ecografía algunos estudios indican la superioridad de la ecografía frente a la mamografía (21) (22) (23) (19) y otros hallan el resultado opuesto (24) (25).

Tras la estimación del tamaño mediante técnicas convencionales, se realiza la biopsia de la lesión y a continuación se completa la estadificación con la RM. Esta técnica es la que mejor correlación muestra con el tamaño tumoral frente a la mamografía y ecografía pero con tendencia a la sobreestimación(26) (19) (27).Sin embargo, se han publicado al menos dos estudios que indican uno la superioridad de la mamografía (28) y otro la superioridad de la ecografía (29) en la precisión de la medición frente a la RM. Ante la variabilidad de resultados también se deben observar otros factores que determinan la medición en cada una de las técnicas de imagen. Estos factores que determinan la precisión de la medición tumoral, incluyen características del tumor tanto histopatológicas (tipo y grado histológico tumoral, tipo molecular, presencia o ausencia de CDIS) como radiológicas (patrón mamario, patrón de realce de fondo del parénquima en RM, forma de presentación del tumor y diámetro del tumor) y condicionan la estimación del tamaño tumoral).

- Características radiológicas.

La medición del tumor está condicionada por **el patrón mamario** de la paciente en las distintas técnicas de imagen. El patrón mamario denso en la mamografía reduce la sensibilidad para detectar la lesión mamaria en un 10-20%. Berg et al, 2004 (30) observaron en mamas con patrón denso, que la ecografía y resonancia magnética eran más sensibles que la mamografía en la valoración del carcinoma infiltrante. Por otra parte, se han publicado estudios que concluyen que

la densidad mamaria no interfiere en la medición tumoral (31,32).

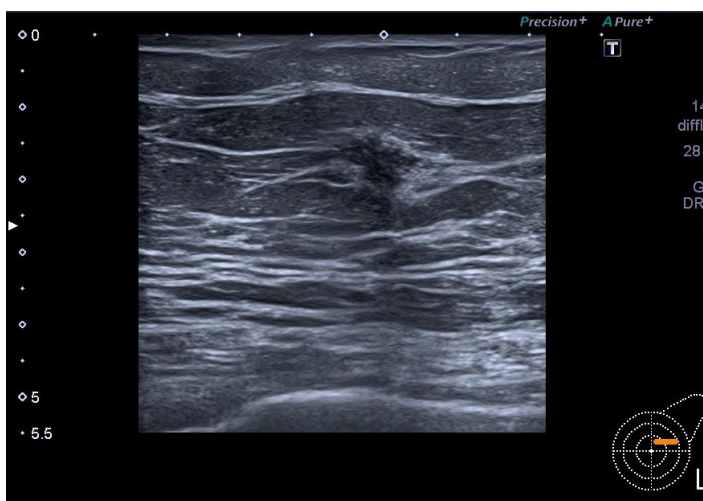
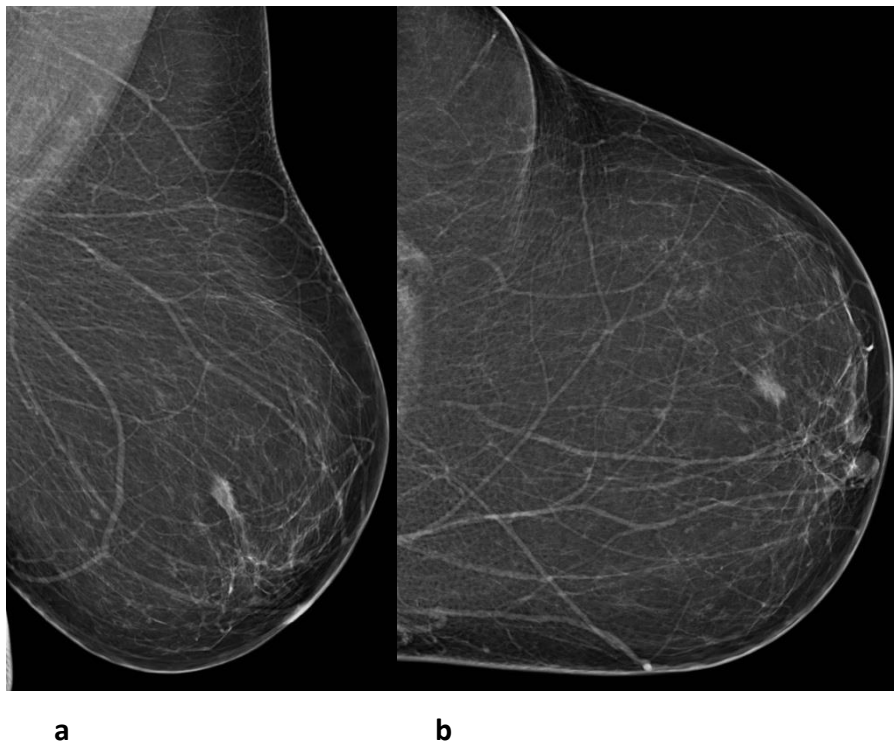
Igualmente, **el patrón de realce de fondo del parénquima mamario** observado en RM parece ser motivo en determinados estudios de sobreestimación del tamaño tumoral frente a otros que concluyen que éste carece de impacto sobre la medición (33).

**La forma de presentación del tumor** es un factor estudiado habiéndose observado que el nódulo es el hallazgo con mejor correlación radiopatológica en ecografía y mamografía, sobre todo en el patrón mamario graso (34). La presencia de microcalcificaciones se valora correctamente mediante mamografía pues no siempre se identifican mediante ecografía y al ser ésta la forma de presentación del carcinoma ductal “in situ” puede ser estadificado de manera precisa mediante mamografía cuando ésta es su forma de presentación. Sin embargo, la RM es superior a la mamografía y ecografía para determinar el componente CDIS no asociado a microcalcificaciones, permitiendo una valoración del tamaño tumoral más precisa. Finalmente, la presentación tumoral en forma de distorsión de la arquitectura se valora de forma más precisa en la mamografía frente a la ecografía y debe medirse considerando la extensión de las espículas.

**El tamaño tumoral** en sí mismo también condiciona la precisión de la medición por las distintas técnicas de imagen. Tresserra et al, 1999 (35) concluyeron en su estudio que las mediciones realizadas utilizando la ecografía son más precisas cuando el tumor tiene un tamaño  $\leq 20\text{mm}$ . Otros autores han indicado que la medición en el caso de la RM es más precisa cuando el tamaño tumoral supera los 5cm (29).

### **Correlación entre los hallazgos por imagen y el tipo histológico (36)**

El *carcinoma ductal infiltrante* nos es el tipo histológico más frecuente (70-80% de casos) y se presenta en las pruebas de imagen como un nódulo irregular, espiculado, como una distorsión de la arquitectura, microcalcificaciones y menos frecuentemente como un nódulo redondo (figura 1.5).

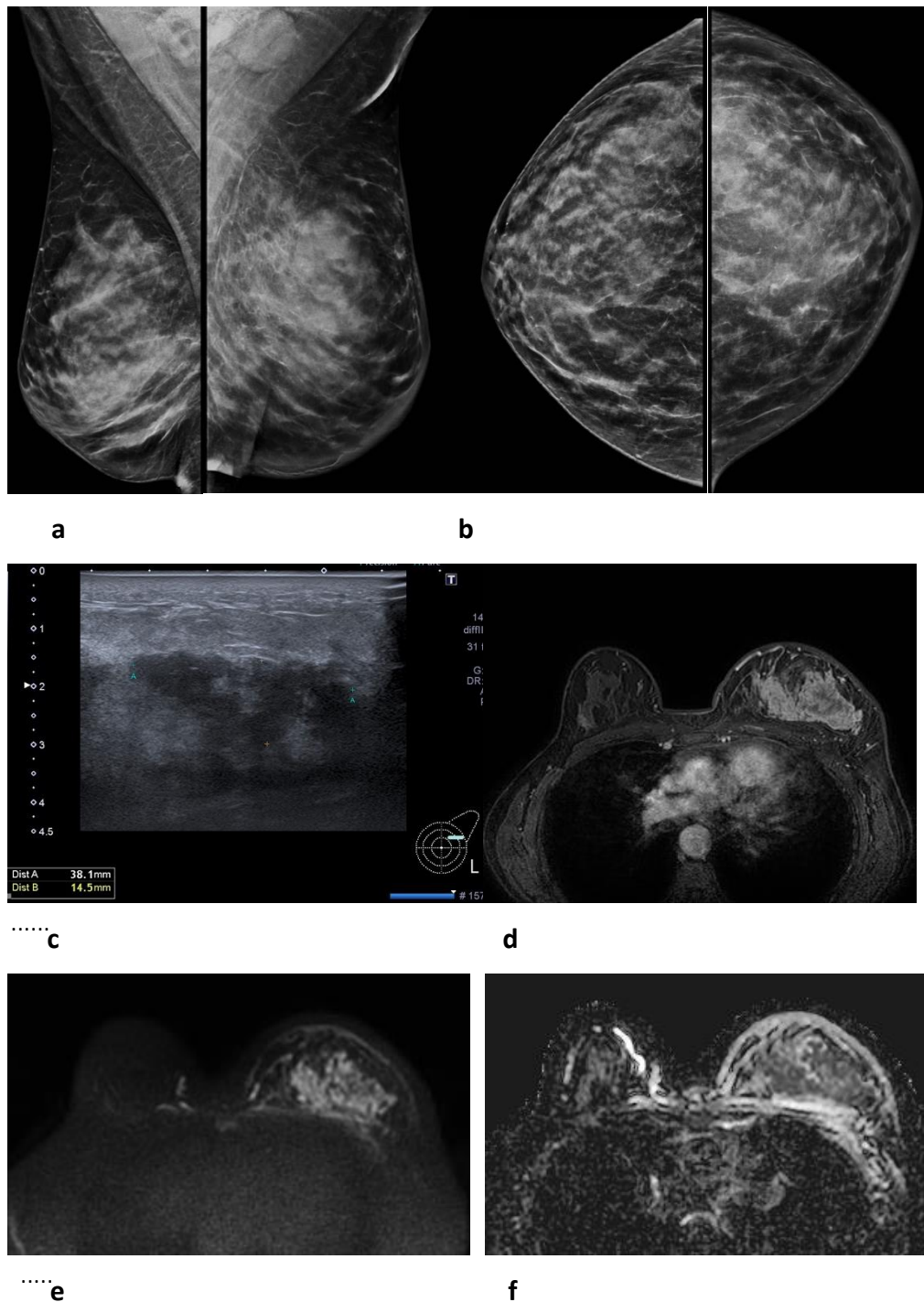


.....c

**Figura 1.5** Características radiológicas del carcinoma ductal infiltrante nos.  
Proyección OML (a) y CC (b): nódulo de márgenes irregulares en CSE de mama izquierda.  
c) Ecografía: nódulo hipoeicoico de márgenes irregulares con halo hiperecogénico

El *carcinoma lobulillar infiltrante* corresponde aproximadamente al 5-15% de tumores infiltrantes. Se trata de una lesión más palpable que visible (disociación clínico-radiológica) y cuya forma de presentación más frecuente es en forma de masa-nódulo de márgenes mal definidos. También puede presentarse como una distorsión aislada de la arquitectura o como una asimetría de densidad focal, frecuentemente detectada en una única proyección, cráneo caudal. La mejor prueba de imagen para su detección y estudio de extensión es la RM (93) (figura 1.6).

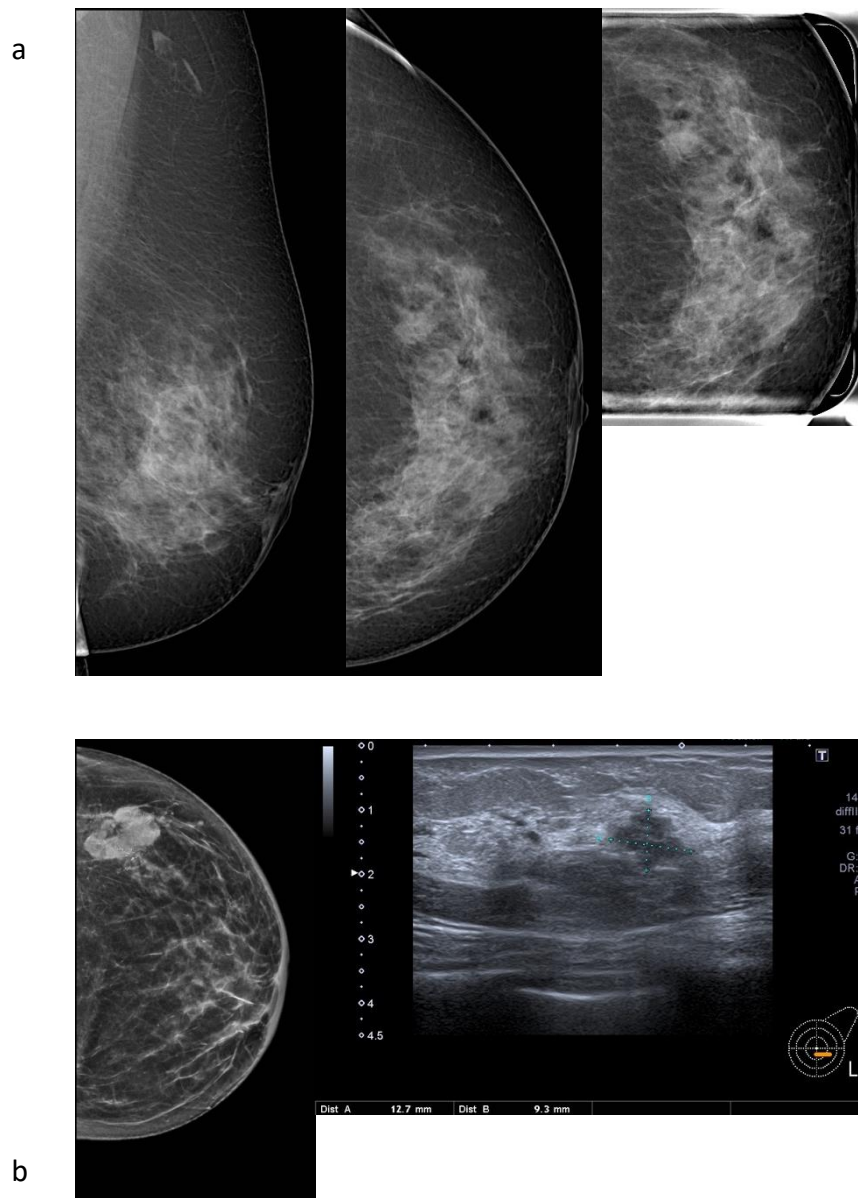




**Figura 1.6** Características radiológicas del carcinoma lobulillar infiltrante.

Proyección OML (a) y CC (b): masa de márgenes mal definidos en mama izquierda con respecto del CII. c) Ecografía: masa con alteración de la ecoestructura en CSE de mama izquierda. d) RM, secuencia axial T1 con supresión grasa: masa con realce en mama izquierda con restricción en secuencia de difusión (e: b 800 y f: ADC)

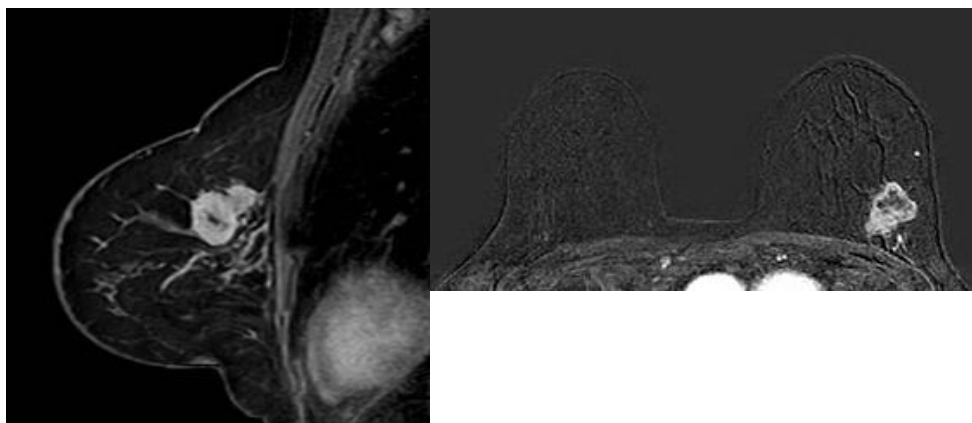
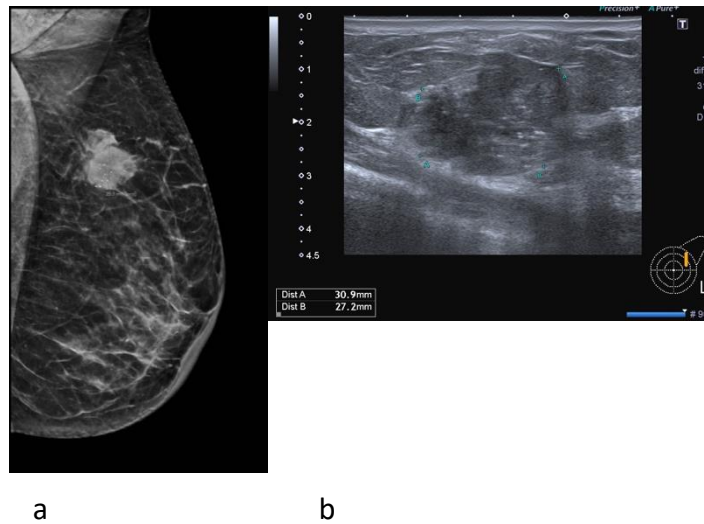
El *carcinoma papilar* corresponde al 1-2% de todos los carcinomas mamarios. En la mamografía los hallazgos son una o varias masas con morfología redondeada, oval o lobulada y con bordes parcialmente mal definidos. En la ecografía y RM, se presentan como nódulos sólidos circunscritos o como nódulos sólido quísticos (figura 1.7).



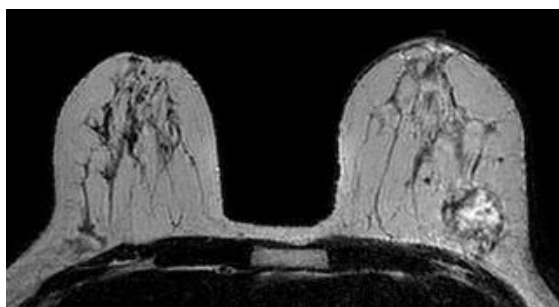
**Figura 1.7:** Características radiológicas del carcinoma papilar intraductal.

a) Proyección OML, CC y placa de compresión focal: nódulo de márgenes parcialmente circunscritos en CIE de mama izquierda. b) Ecografía: nódulo polilobulado en CIE de mama izquierda.

El *carcinoma mucinoso* es un tipo histológico de buen pronóstico que en su forma pura es productor de mucina y corresponde al 2% de casos. Se caracteriza por su apariencia como un nódulo redondo de márgenes circunscritos en mamografía y ecografía siendo en ecografía isoecogénico y con refuerzo acústico posterior. Las microcalcificaciones son frecuentes. En el estudio de RM, es hiperintenso en secuencia T2 debido a su contenido en mucina (figura 1.8).



c



d

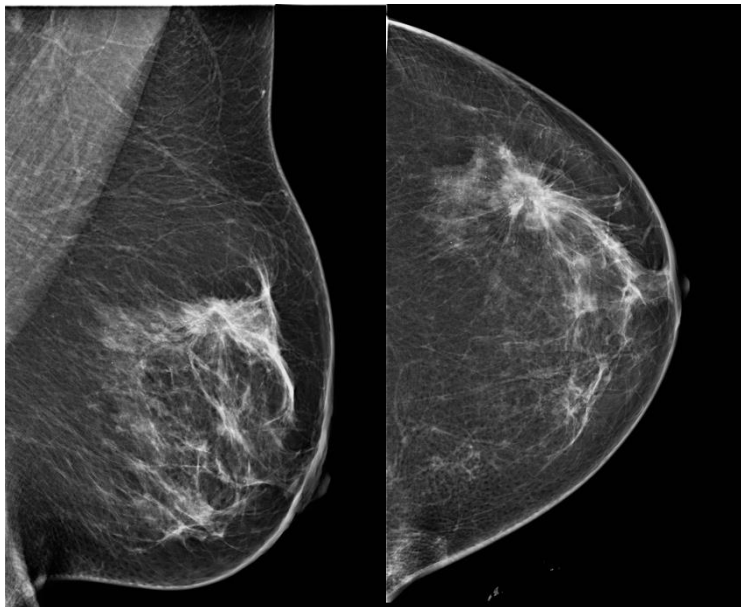
**Figura 1.8** Características radiológicas del carcinoma infiltrante mucinoso. a) Proyección OML y CC de mama izquierda: nódulo circunscrito con microcalcificaciones en CSE de mama izquierda. b) Ecografía: nódulo isoecogénico de márgenes definidos con microcalcificaciones. c) RM, secuencia T1 con supresión grasa, sagital y axial. d) RM secuencia T2, nódulo hiperintenso por su contenido mucinoso.

El *carcinoma medular* también tiene una frecuencia de presentación del 2% entre los carcinomas infiltrantes y se asocia frecuentemente a la mutación BRAC1. En la mamografía, aparece como un nódulo denso, redondo y de márgenes circunscritos.

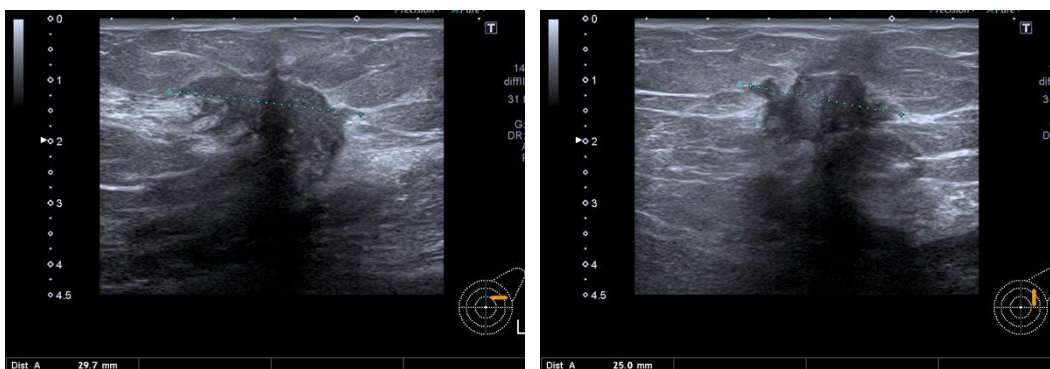
El *carcinoma tubular* es raro (1%) y se presenta en imagen como un nódulo espiculado con centro denso, también como una distorsión de la arquitectura. Es más raro que se presente como un nódulo redondo.

### **Correlación entre los hallazgos por imagen y el tipo**

El *tipo molecular luminal A* se caracteriza por alta expresión de receptores de estrógenos, baja proliferación celular y ausencia de expresión HER2. En la mamografía se presenta más frecuentemente como un nódulo-masa espiculado y en ecografía como una lesión de márgenes irregulares, espiculados y con halo ecogénico junto a sombra acústica posterior (36)(Figura 1.9).



a

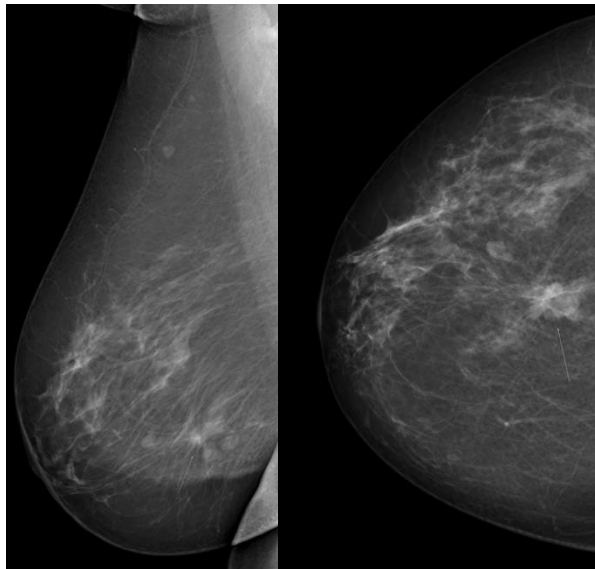


b

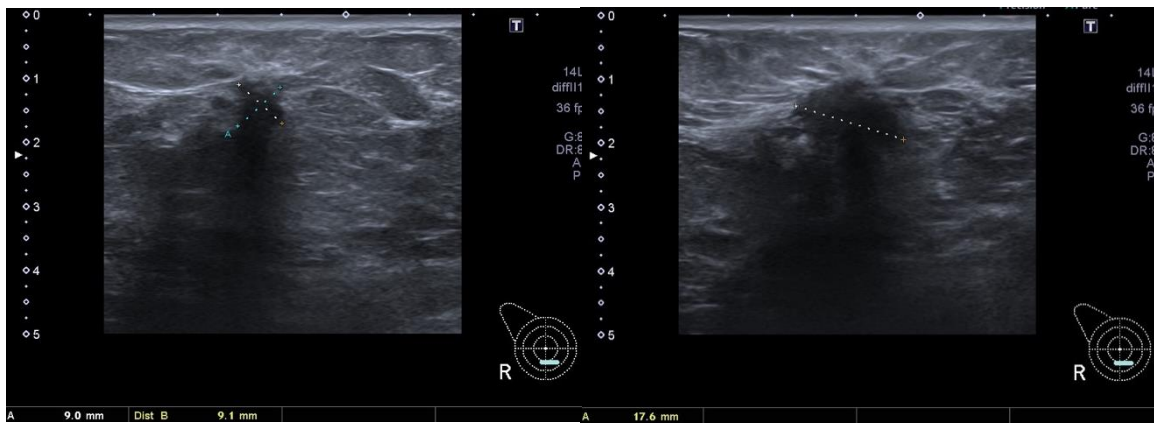
**Figura 1.9** Características radiológicas tipo molecular luminal A

a) Proyección OML y CC de mama izquierda. b) Ecografía, 2 planos: nódulo espiculado con distorsión de arquitectura y microcalcificaciones en CSE de mama izquierda. Halo hiperecogénico en ecografía. Diagnóstico histopatológico: carcinoma ductal infiltrante RE +, HER2-, Ki 67: <10%. Luminal A.

*El tipo molecular luminal B* corresponde a carcinomas infiltrantes que expresan niveles bajos de receptores de estrógeno y presentan alta proliferación celular. En este tipo de tumor, la forma de presentación más frecuente en imagen es la distorsión de la arquitectura. En la ecografía, se manifiesta como una lesión de márgenes irregulares con sombra acústica posterior (36) (figura 1.10).



a

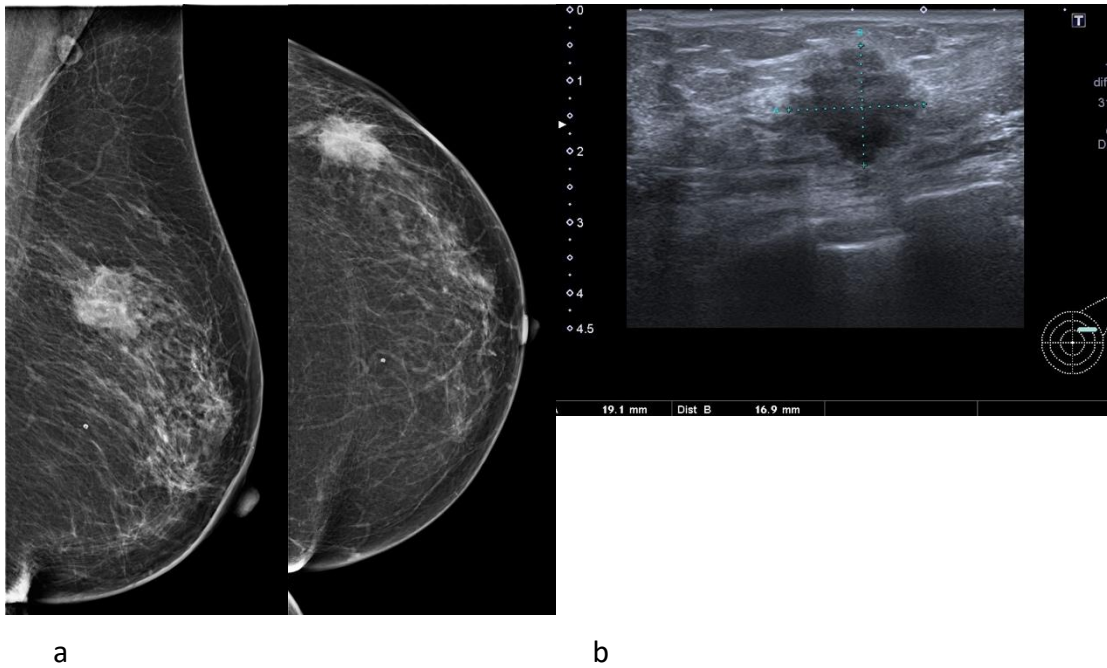


b

**Figura 1.10** Características radiológicas tipo molecular luminal B.

a) Proyección OML y CC de mama derecha: nódulo de márgenes imprecisos en línea intercuadrántica inferior y b) ecografía: el nódulo tiene sombra acústica posterior y márgenes imprecisos. Diagnóstico histopatológico: carcinoma ductal infiltrante, Estrógenos positivos (++); Progesterona negativos (0); C erb B2 (3+). Luminal B.

*El tipo molecular HER2* expresa genes que codifican dicha proteína y no expresa receptores de estrógenos. En las pruebas de imagen, aparece más frecuentemente como una masa de márgenes imprecisos (36) (Fig. 1.11).

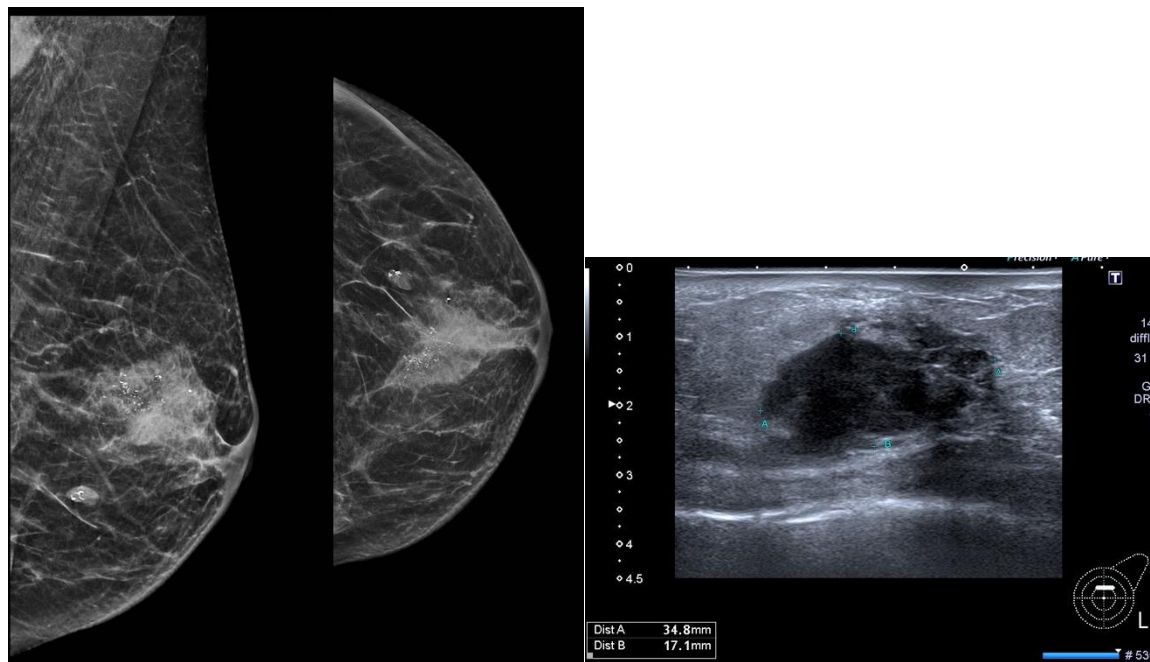


**Figura 1.11** Características radiológicas tipo molecular HER2.

a) Proyección mamográfica MLO y CC de mama izquierda: nódulo en CSE b) ecografía: medición en un plano, nódulo de márgenes no circunscritos. Diagnóstico histopatológico: Carcinoma ductal infiltrante. RE y RP Negativos, C erb B2(3+).

*El tipo molecular triple negativo se caracteriza por la ausencia de expresión de receptores hormonales (de estrógenos y progesterona) y ausencia de expresión de HER2. En la mamografía, la forma más común de presentación es una masa de márgenes circunscritos al igual que en la ecografía donde además se suele observar refuerzo acústico posterior. También en la RM se presenta como un nódulo-masa de márgenes circunscritos y que característicamente tiene un intenso realce precoz con una curva dinámica tipo III, hallazgo concordante con malignidad (36,37) (Fig. 1.12).*

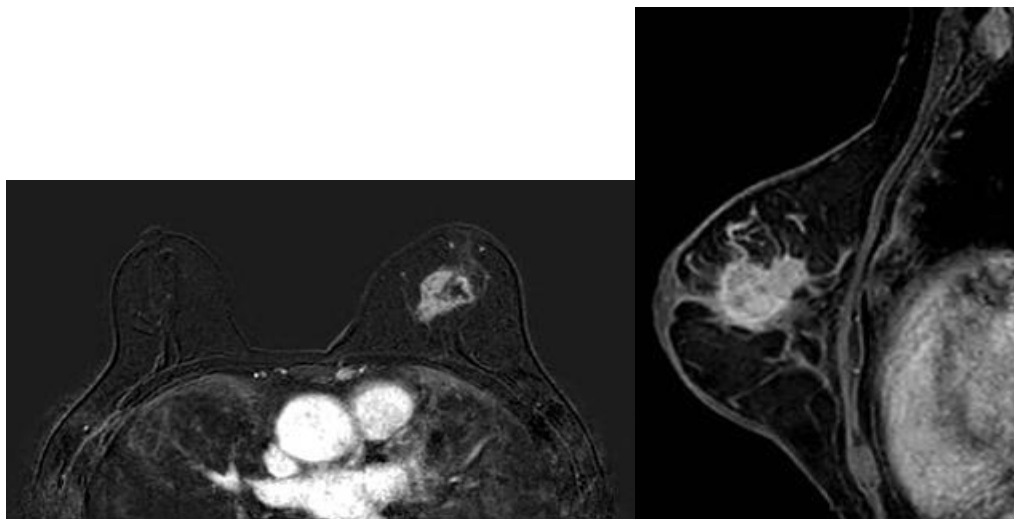




a

b

c



d

e

**Figura 1.12** Características radiológicas tipo molecular triple negativo.

a y b) Proyección mamográfica MLO y CC de mama izquierda: masa retroareolar con microcalcificaciones en su interior. c) ecografía: masa retroareolar de márgenes circunscritos. d y e) RM, corte axial y sagital, secuencia T1 con supresión grasa: masa de márgenes definidos, localizada en unión de cuadrantes -retroareolar en mama izquierda. Adenopatía axilar izquierda. Diagnóstico histopatológico: carcinoma ductal infiltrante (grado 3) "triple negativo basal-like", necrosado. Metástasis ganglionar.

• **Características histopatológicas:**

**El tipo histológico** del tumor afecta a la medición pues tienen distintos patrones de crecimiento y por este motivo distintas formas de presentación en las pruebas de imagen. Los dos tipos histológicos más frecuentes son el carcinoma ductal infiltrante (CDI) y el lobulillar infiltrante (CLI). El CDI es una lesión de márgenes más circunscritos y que suele asociar fibrosis mientras el CLI se presenta con unos márgenes imprecisos debido a su patrón de crecimiento difuso e infiltrante. Varios estudios se han centrado en el impacto que tiene el tipo histopatológico en la medición tumoral concluyendo que la ecografía subestima el tamaño del tumor y la subestimación es más marcada cuando el tipo histológico es el CLI frente al CDI (34) (38). También en la medición del tumor en la mamografía, la precisión es menor cuando el tipo histológico es CLI y con tendencia a la subestimación (24). Tanto la mamografía como la ecografía tienen mejor correlación de la medición con el tamaño tumoral en la pieza quirúrgica cuando el tipo histológico es CDI frente a CLI (39). En el caso de la RM, Grimsby et al, 2009 (40) concluyeron que el tipo histológico del tumor no era un factor de discordancia en la medición del tumor. Sin embargo, estudios previos, mostraron mayor precisión de la RM para estimar la extensión del CLI (11,41,42).

Otro parámetro estudiado que parece repercutir en la precisión de la medición es **el grado histológico** del tumor debido a la influencia que éste tiene en la forma de presentación del tumor por imagen (36). Algunos autores (37,43) han demostrado que los tumores de grado I (bajo grado) y grado II (grado intermedio) dan lugar a una reacción estromal con formación de espículas visibles en la mamografía y de un halo hiperecogénico perilesional visible en la ecografía. Al contrario, los tumores de grado III (alto grado) son más agresivos y crecen rápidamente sin desarrollar por ello reacción estromal y apareciendo en las pruebas de imagen con márgenes circunscritos.

Además, Blair et al, 2006 (44) concluyeron que en el caso de la medición

tumoral con RM, la correlación con la medida histopatológica es mayor en el caso del grado histológico III.

También **la presencia de CDIS** asociado al tumor interfiere en la medición tumoral. El CDIS es una lesión maligna de la mama caracterizada por la proliferación del epitelio ductal sin evidencia de invasión de la membrana basal. Se clasifica histopatologicamente en función del grado nuclear, nivel de diferenciación celular, alteración de la arquitectura del parénquima y presencia o ausencia de comedonecrosis.

La mamografía como técnica de cribado es la más importante para detectarlo y tiene una sensibilidad entre 87-95%. Su forma de presentación más frecuente en esta técnica son las microcalcificaciones. Otra forma de presentación menos frecuente es el nódulo-masa (10% de casos). Sin embargo, la técnica con mayor sensibilidad para su detección es la RM y además es también la técnica más precisa para determinar su extensión. La forma de presentación más frecuente del CDIS en RM es el realce no masa observado en el 60-80% de casos y con una distribución segmentaria (45).

Mennella et al, 2015 (46) concluyeron que la presencia de CDIS influye en la precisión de la medición del tumor por RM y se asocia a un grado de discordancia importante. Asimismo, Tresserra et al, 1999 (35) concluyeron que la presencia de CDIS asociada al tumor disminuye la precisión de la medición tumoral mediante ecografía. Otros estudios (11) (47) (48) indican mayor precisión en la medición tumoral por RM en tipo histológico carcinoma infiltrante de tipo no especial (ductal), también cuando éste se acompaña de CDIS y en el tipo histológico carcinoma lobulillar infiltrante.

Se han publicado estudios sobre el impacto que tiene la presencia o ausencia de **receptores hormonales de estrógenos, de progesterona y la expresión de la proteína HER-2** en el tumor sobre la precisión en la medición tumoral. En el estudio de Heusinger et al, 2005 (24), la ausencia o presencia de RE, de RP y de HER2 en el

tumor no mostraron diferencias significativas en la medición tumoral en mamografía ni ecografía. Sin embargo, Stein et al, 2016 (39), concluyeron que la concordancia radiopatológica de la ecografía es superior a la de la mamografía en la medición de tumores con receptores hormonales negativos y en los tumores HER2 positivo. También mostraron una mayor precisión de la mamografía en la medición de tumores con receptores hormonales positivos y tumores HER2 negativo. Al evaluar la RM frente a la ecografía, el estudio de Soong et al, 2019 (27) obtuvo una correlación en la medición radiopatológica muy superior en el caso de tumores triple negativo en RM frente a la ecografía. Además, obtuvo una pobre correlación para ambas técnicas en los tumores HER2 positivos.

Dada la variabilidad entre algunos de los resultados publicados, el estudio pretende evaluar la concordancia radiopatológica en la medición tumoral para las tres técnicas de imagen (mamografía, ecografía y RM) así como las características tanto radiológicas como histopatológicas que interfieren en la precisión de dicha medición.

## **2.5 Implicaciones clínicas de la valoración radiológica del tamaño tumoral**

El TNM clínico combina los datos obtenidos sobre el tamaño tumoral, estado de los ganglios locorregionales y ausencia o presencia de metástasis a distancia. De la combinación de estos parámetros, establece cinco estadios (0 a IV) proporcionando una estimación del pronóstico de la enfermedad. El factor pronóstico más importante es la afectación axilar seguido del tamaño tumoral de ahí el impacto de la precisión de su medición por imagen. El estadiaje junto con el subtipo molecular del tumor, aportado por el estudio histopatológico, establece la situación clínica y determinará el tratamiento inicial. Tal como expone la guía del European journal of surgical oncology (EJSO de 2009) (49), se establecen tres situaciones clínicas: cáncer de mama primario operable, cáncer de mama

localmente avanzado y cáncer de mama metastásico.

El cáncer de mama operable es la situación más común al estadiar la mayoría de casos y el primer paso en el tratamiento suele ser quirúrgico dependiendo del perfil molecular y del tamaño tumoral. Corresponde a la mayoría de estadíos I y II y el tratamiento indicado es la cirugía conservadora junto a biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC) seguida, en función del resultado, de linfadenectomía axilar de los niveles I y II junto a posterior radioterapia. Es esencial obtener una medición precisa de la T mediante técnicas de imagen para decidir si es aplicable una cirugía conservadora frente a una mastectomía. La estimación del tamaño tumoral tiene un impacto directo sobre el resultado quirúrgico dado que la subestimación tumoral puede implicar márgenes de resección tumoral positivos para tumor y la sobreestimación tumoral conducir a mastectomías innecesarias (50). Las indicaciones del tratamiento quirúrgico conservador son la ausencia de multicentricidad y de microcalcificaciones difusas, una relación tamaño tumor/tamaño de la mama que permita un aceptable resultado estético, la obtención de márgenes libres y no existir contraindicación para aplicar radioterapia. En casos seleccionados, estará indicado el tratamiento sistémico primario (quimioterapia, anticuerpos monoclonales y terapia endocrina) para reducir el tamaño tumoral con el objetivo de realizar una cirugía conservadora.

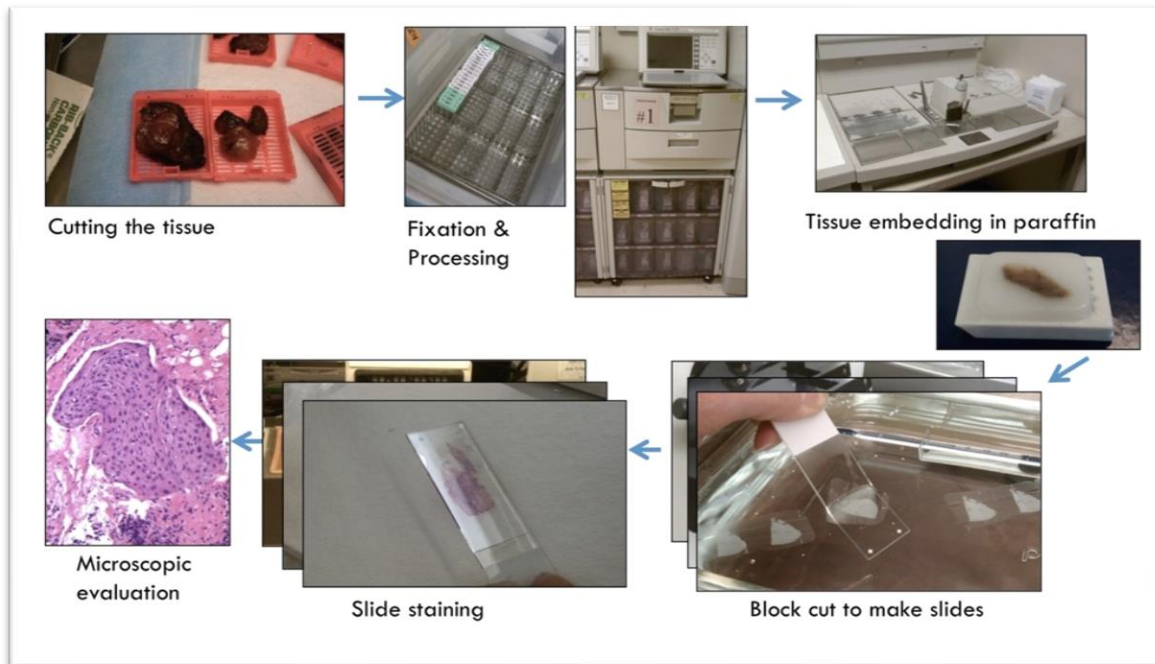
En el cáncer de mama localmente avanzado (algunos estadíos II con  $T > 4\text{cm}/T3$  y estadío IIIa excluido el carcinoma inflamatorio), las pacientes no son candidatas de entrada a cirugía estando indicado de inicio el tratamiento médico.

En el cáncer de mama metastásico (estadío IV), el objetivo es paliar los síntomas y mantener la calidad de vida de la paciente. El tratamiento es médico (inclusión en ensayo clínico, hormonoterapia versus quimioterapia) y se debe valorar la cirugía de rescate para control locorregional de la enfermedad dado que trabajos recientes sugieren beneficios en la supervivencia con el tratamiento primario adecuado del tumor en pacientes seleccionadas (51) (49).

### 3. DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO DEL CÁNCER DE MAMA

#### 3.1 Manejo de la pieza quirúrgica

El estudio de la pieza quirúrgica es esencial para la estadificación, tratamiento y pronóstico del paciente. Ésta se remite al Servicio de Anatomía Patológica para ser procesada previo a su estudio macro y microscópico con el fin de establecer un diagnóstico completo. Al remitir la pieza quirúrgica, la solicitud de estudio debe incluir datos administrativos de la paciente, datos clínicos y radiológicos de la lesión, el procedimiento quirúrgico realizado y la localización exacta de la lesión. La pieza quirúrgica debe enviarse referenciada. Inicialmente la pieza quirúrgica es fijada inmediatamente en formolaldehído al 4% y a continuación se abre en secciones paralelas incompletas para mejorar su completa fijación. Tras 24-48 horas, se mide macroscópicamente la pieza, se secciona completamente en cortes paralelos de unos 3 milímetros y a continuación, se describen los hallazgos macroscópicos. Se mide el tumor con 3 dimensiones y se describe coloración y consistencia, así como otras zonas sospechosas y distancia entre ellas. Posteriormente, se meten en bloques numerados para el procesamiento de las muestras que dura unas 6 horas. Finalmente, se incluyen en parafina, se seccionan, estufan y tiñen con hematoxilina eosina (H-E) tras un proceso que dura unas 5 horas (figuras 1.13 y 1.14). Esto permite el estudio de la pieza y la elaboración por el patólogo de un informe que incluye tanto las características morfológicas como las determinaciones inmunohistoquímicas.



**Figura 1.13.** Fases del procesado de la pieza quirúrgica.

## 3.2 Informe histopatológico

Se presenta en varios apartados: descripción macroscópica y microscópica de la pieza, resultado de las técnicas inmunohistoquímicas, diagnóstico histológico y resultado de perfiles genéticos utilizando tests comerciales.

### 3.2.1 La descripción macroscópica

Incluye el tipo de procedimiento quirúrgico (tumorectomía, mastectomía, cuadrantectomía), el muestreo ganglionar (ganglio centinela, linfadenectomía), lateralidad (derecha, izquierda), localización del tumor por cuadrantes, medidas de la pieza quirúrgica, presencia o ausencia de piel, músculo y medidas, referencias para orientar la pieza y clips de marcaje, tamaño del tumor, localización del tumor en mastectomía, distancia al margen más cercano y fijador utilizado.

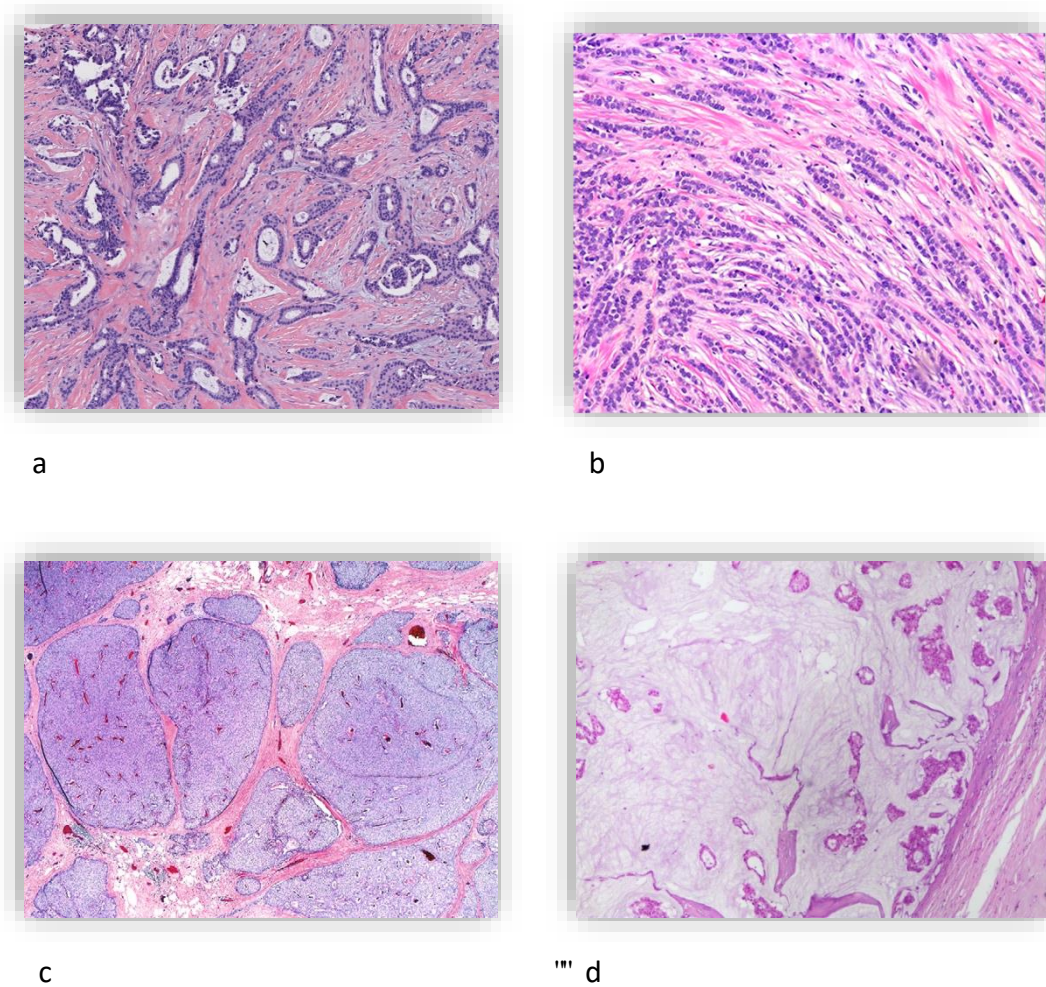


**Figura 1.14** Tallado en secciones paralelas de pieza quirúrgica de mastectomía.

### 3.2.2 La observación microscópica

Incluye el tipo histológico (principal y si lo hubiese secundario, tabla 1.5 y figura 1.15), el tamaño tumoral, focalidad tumoral, el grado histológico, carcinoma ductal in situ (ausente/presente), grado nuclear (bajo/alto) y presencia o ausencia de necrosis, carcinoma lobulillar in situ (ausente/presente), piel, márgenes (libres o afectados de carcinoma infiltrante y carcinoma in situ así como su distancia al margen próximo), ganglios linfáticos (número estudiado y afectación, método de evaluación, rotura capsular), invasión linfovascular, invasión perineural, invasión de vasos linfáticos dérmicos, microcalcificaciones (ausentes/presentes).

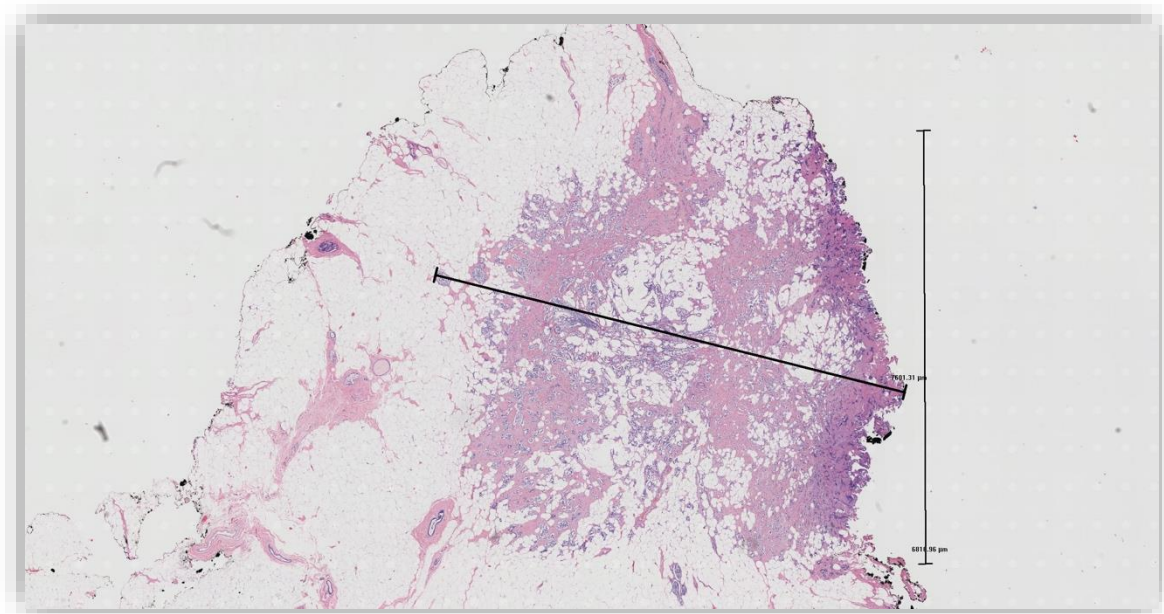




**Figura 1.15.** Cortes microscópicos 10x (a, b) y 20x (c, d), (tinción H-E): tipo histológico tumoral (a) Carcinoma infiltrante sin tipo especial (antiguo carcinoma ductal infiltrante) (b) Carcinoma lobulillar, (c) Carcinoma papilar y (d) Carcinoma mucinoso.

•**El tamaño tumoral**

Se indica en milímetros tras correlacionar la máxima dimensión del carcinoma infiltrante microscópico con la medición macroscópica estableciéndose como medida del tumor la mayor de las dos. En caso de tumor multifocal, se debe anotar e indicar la máxima dimensión de cada uno de los focos (figura 1.16).



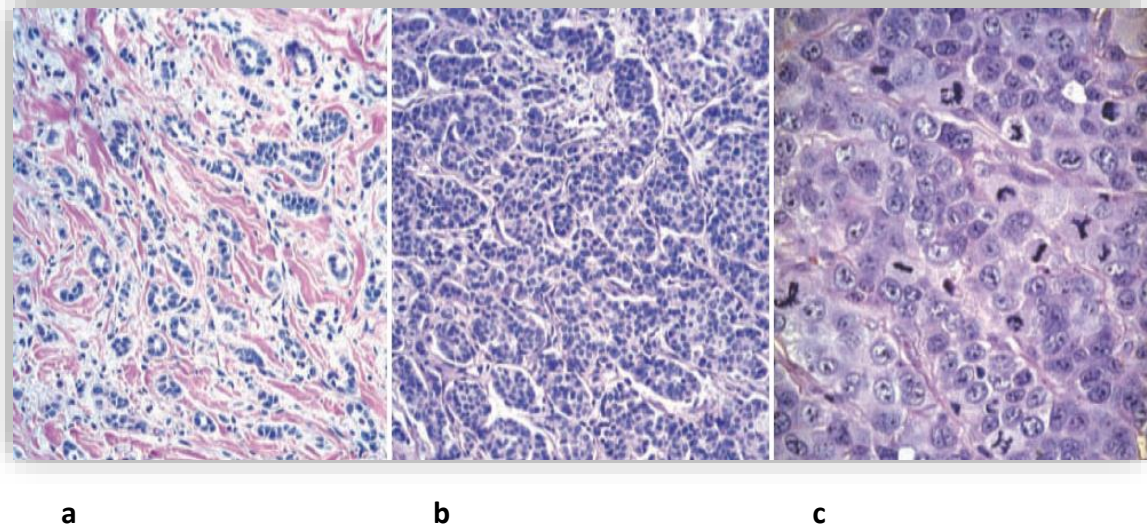
**Figura 1.16** Medición microscópica del tumor (tinción H-E).

#### •El grado histológico

Se basa en el grado de diferenciación del tumor por observación de sus características morfológicas. Para establecerlo, se utiliza un método sencillo y de bajo coste basado en una preparación histológica tumoral por secciones con tinción hematoxilina-eosina.

El sistema de gradación recomendado por la OMS y AJCC es el método de Nottingham (52), aplicable a cualquier carcinoma mamario, que se obtiene tras evaluar tres variables de la lesión: el porcentaje de formación de túbulos, el grado de pleomorfismo nuclear y el índice mitótico. Estas tres variables se gradan del 1 al 3, de forma independiente, y de la suma de éstos resultan tres grados: bajo o I (puntuación de 3 a 5), intermedio o II (de 6 o 7) y alto o III (8 o 9) (figura 1.17). Se aplica a los carcinomas de tipo no especial (ductales) y a los carcinomas lobulillares y su grado tiene valor pronóstico y predictivo independiente para ambos tipos tumorales (52).

En distintos estudios, se ha demostrado que la gradación histológica por el método de Nottingham tiene un valor pronóstico equivalente al estado de los ganglios y un valor superior al propio tamaño tumoral (53).



**Figura 1.17.** Grado histológico tumoral (tinción H-E): I (a, 20x), II (b, 20x) y III (c, 40x).

- **Invasión tumoral vascular y linfática**

La invasión tumoral linfática y vascular es un factor pronóstico adverso relacionado con mayor recurrencia local, menor supervivencia global y factor predictivo de afectación axilar (54). Se debe indicar en el informe anatómico patológico pero no es obligatorio distinguir entre vasos capilares venosos y linfáticos pudiendo indicarse de forma genérica como invasión linfovascular. Consiste en la visualización de nidos tumorales en la luz de estructuras vasculares linfáticas o venosas.

TUMORES EPITELIALES	TUMORES MESENQUIMALES
carcinoma microinfiltrante	liposarcoma, angiosarcoma, rabdoimiosarcoma, osteosarcoma, leiomiomasarcoma
carcinoma infiltrante de tipo no especial (oms 2003: denominado carcinoma ductal infiltrante nos)	
carcinoma lobulillar infiltrante	<b>TUMORES FIBROEPITELIALES:</b>
carcinoma tubular	tumor filodes
carcinoma cribiforme	<b>LINFOMA MALIGNO</b>
carcinoma mucinoso	
carcinoma con hallazgos medulares	<b>TUMORES MESTASTÁSICOS</b>
carcinoma con diferenciación apocrina	
carcinoma con diferenciación de células en anillo de sello	
carcinoma micropapilar infiltrante	
carcinoma metaplásico	
carcinoma con hallazgos neuroendocrinos	
carcinoma secretor	
carcinoma papilar infiltrante	
carcinoma de células acinares	
carcinoma mucoepidermoide	
carcinoma polimorfo	
carcinoma oncocítico	
carcinoma rico en lípidos	
carcinoma de células claras	
carcinoma sebáceo	
carcinoma de tipo glándula salival	
carcinoma adenoide quístico	

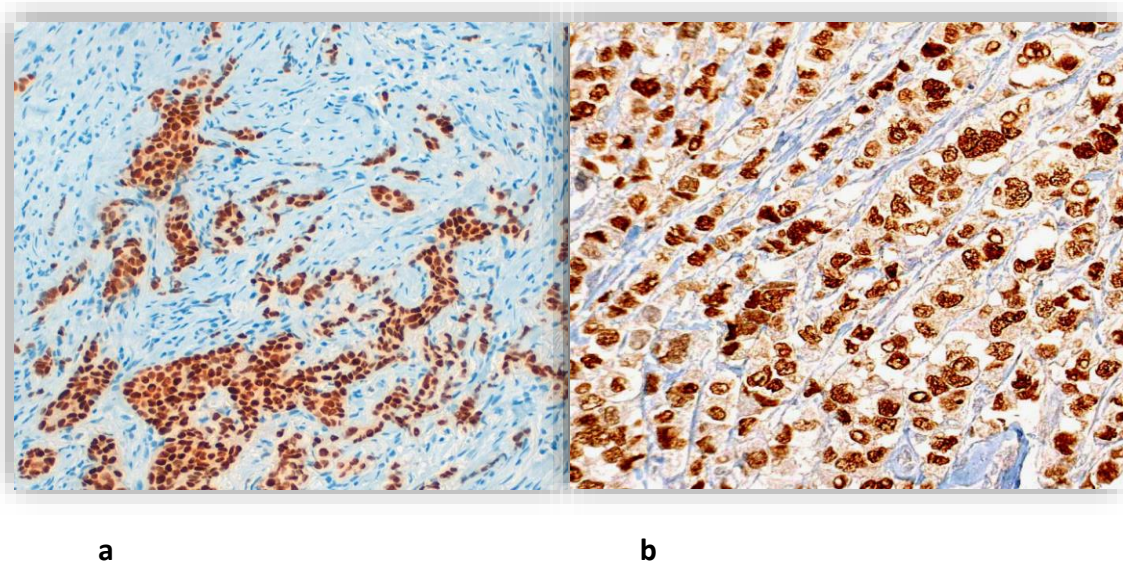
**Tabla 1.5** Clasificación histolopatológica del cáncer de mama (adaptado de revisión OMS 2012 (55))

### **3.2.3 Técnicas inmunohistoquímicas (IHQ)**

Se realiza estudio de los receptores hormonales de estrógenos y progesterona (RE, RP), HER2 y Ki67(% de núcleos teñidos), detección de células mioepiteliales, citoqueratinas, marcadores neuroendocrinos indicando el tipo de anticuerpo empleado, la marca, el clon utilizado y el resultado junto a su interpretación.

#### **•Receptores de estrógenos y progesterona (RE y RP)**

El 75% de los cánceres de mama expresan RE (figura 1.18) y un 70% de éstos expresan además RP. Un porcentaje inferior al 5% no expresan RE ni RP. La expresión de estos receptores hormonales (ausencia/presencia) se considera un factor pronóstico independiente asociado clínicamente tanto a buen pronóstico como a un patrón de recurrencia caracterizado por menor pico de recaída precoz respecto a los tumores con receptores negativos (56). La cuantificación del RE y del RP se realiza en la actualidad principalmente por métodos inmunohistoquímicos basados en el reconocimiento de la proteína receptora mediante el uso de anticuerpos específicos. A continuación, esta unión antígeno-anticuerpos será identificada mediante método histoquímico. Se considera positividad de RE y RP un valor  $\geq 1\%$  de los núcleos de las células del carcinoma con patrón infiltrante y debe indicarse también la intensidad de la reacción (57).



**Figura 1.18.** Receptores estrogénicos positivos (inmunohistoquímica, a:20x, b:40x).

#### •Oncogén HER2

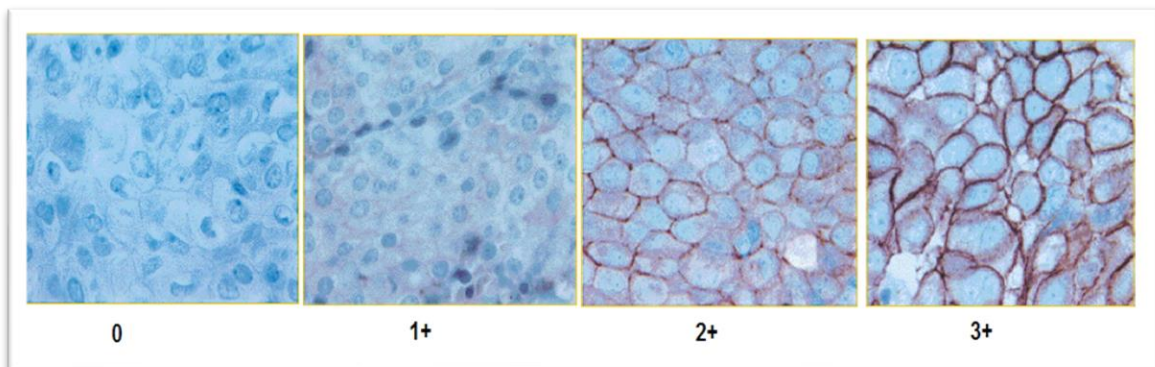
Se trata de un oncogén implicado en la patogénesis del cáncer de mama y está demostrado que su sobreexpresión y amplificación promueve la carcinogénesis.

Se ha observado sobreexpresión HER2 en el 20% de los cánceres de mama y está asociada a mayor agresividad (58). En la actualidad, HER2 se determina mediante inmunohistoquímica (IHQ), hibridación in situ por fluoresceína (FISH), hibridación cromogénica in situ (CISH) e hibridación in situ reforzada con plata (SISH).

La IHQ detecta la sobreexpresión de la proteína HER2 usando anticuerpos monoclonales o policlonales que se unen a la proteína. El resultado de la prueba IHQ se clasifica como positivo (+++ o 3+), equívoco o indeterminado (++o2+) y negativo (tinción negativa – ó 1+) (figura 1.19).

El análisis molecular mediante FISH, CISH y SISH se basan en la hibridación in situ (generación de sondas ADN complementarias a secuencias genómicas

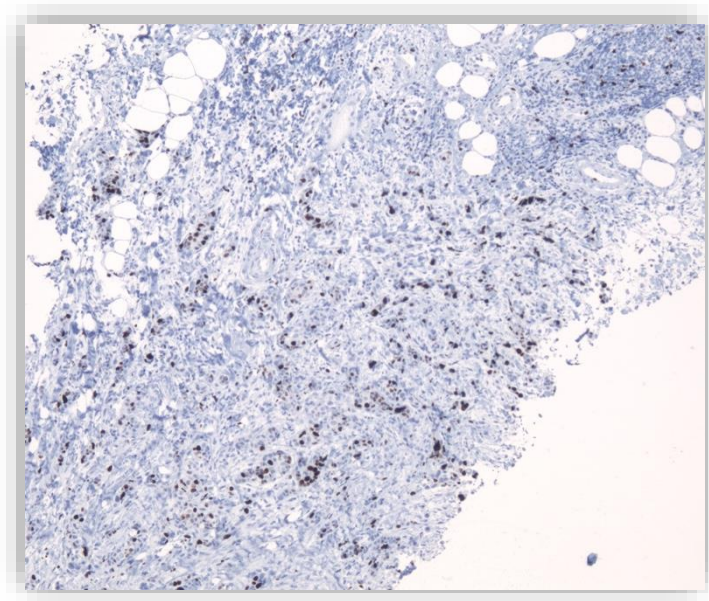
determinadas que se identifican y luego se hibridan con el tejido a estudio). En caso de resultado equívoco o indeterminado por IHQ, se debe determinar HER2 por FISH para valorar positividad o negatividad. Este resultado determina un manejo distinto del paciente dado que en la actualidad existen fármacos aprobados para el tratamiento de cánceres HER2 positivos pero sólo efectivos en pacientes con tumores que expresan altos niveles de la proteína (59).



**Figura. 1. 19.** Clasificación inmunohistoquímica de la expresión HER2.

•**Ki67%**

Es una proteína nuclear no histona cuya expresión está unida a la proliferación celular y tiene factor pronóstico independiente de supervivencia global y predictor de respuesta a tratamiento junto con los receptores hormonales y la amplificación o sobreexpresión HER2 (60). Se evalúa utilizando técnicas de inmunohistoquímica mediante un anticuerpo monoclonal y se valora el porcentaje de células con tinción nuclear entre el total de células malignas valoradas (figura 1.20).



**Figura 1.20** Inmunohistoquímica Ki67%, 4x.

#### •Clasificación molecular del cáncer de mama

En el año 2000, Perou (61) publicó la clasificación molecular por subtipos intrínsecos (luminal A, luminal B, Basal-like, Her2 positivo y Normal Like). Su uso en la práctica está limitado por coste y método por lo que se emplea una clasificación subrogada por IHQ basada en el estado de RE, RP, HER2 y Ki67. Los subtipos intrínsecos luminal A y B se diferencian por la mayor proliferación del tipo luminal B y para distinguirlos se usa el marcador de proliferación Ki67. Éste tiene como inconveniente la dificultad en su estandarización y se acepta como límite de corte entre alta y baja proliferación el valor 14% según se estableció en el Consenso de St.Gallen de 2015 (62) (63). La tabla 1.6 muestra la clasificación por subtipos intrínsecos y la clasificación subrogada por IHQ.



Subtipo intrínseco	Subtipo subrogado IHQ/FISH
Luminal A	RE+/HER2-/Ki67<14%/RP>20%
Luminal B	RE+/HER2-/Ki67>14%/RP<20%
Luminal B	RH+/HER2+
HER2	RH-/HER2+
Basal-like	RH-/HER2-

**Tabla 1.6** Clasificación molecular del cáncer de mama. Subtipos intrínsecos y subrogados por IHQ (62). RH: receptores hormonales; RE: receptores estrógeno; RP: receptores progesterona.

El informe anatomopatológico debe incluir finalmente una conclusión con el tipo y grado histopatológico, tamaño tumoral, estado del margen tumoral y estado ganglionar (2).

## 4. VALIDEZ Y FIABILIDAD DE LAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

### 4.1 Definición

Al obtener la medición del tamaño tumoral, se debe asegurar la calidad de las mediciones pues éstas condicionan la decisión clínica de tratamiento. La calidad de la medición depende tanto de su validez como de su fiabilidad.

- **Validez**

Se define validez o exactitud de una prueba diagnóstica como el grado en el que realmente mide el fenómeno de interés. Para evaluar la validez de la medición de una prueba diagnóstica se comparan sus resultados con los obtenidos mediante una prueba de referencia que se sabe es válida y fiable para la medición. En el presente estudio, la prueba de referencia es la medición del tamaño tumoral por el anatomopatólogo, en la pieza quirúrgica, quedando anotado en el informe anatomopatológico.

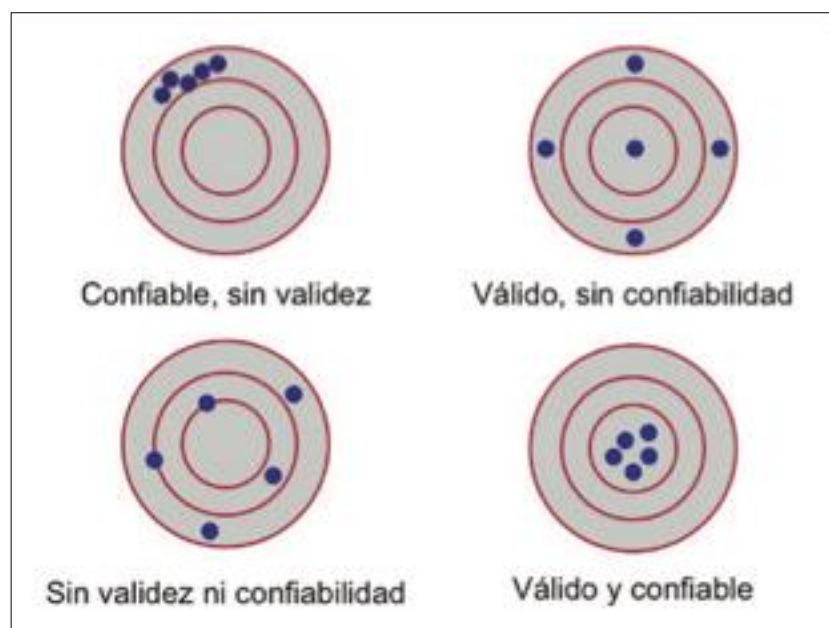
- **Fiabilidad**

El concepto de fiabilidad indica la precisión o consistencia de la medida y se basa en evaluar los valores obtenidos al realizar una medición en más de una ocasión, bajo condiciones similares con el fin de valorar su similitud. Para evaluar la fiabilidad, se repite el proceso de medición y se evalúa la concordancia entre las distintas mediciones. Se estudia la fiabilidad de una prueba diagnóstica valorando la repetibilidad, la concordancia intraobservador, la concordancia interobservador y la concordancia entre métodos de medición (64). La repetibilidad de una prueba hace referencia a la similitud de resultados en la medición cuando se aplica a una misma persona en más de una ocasión manteniendo las mismas condiciones de medida. La concordancia intraobservador evalúa el grado de consistencia en la medición de un observador consigo mismo. La concordancia interobservador

evalúa la consistencia entre dos observadores distintos cuando realizan una medición en un mismo individuo. La concordancia entre métodos de medición evalúa el grado de similitud entre las mediciones obtenidas con diferentes métodos de medida.

Los factores que afectan a la concordancia entre mediciones son la variabilidad de los observadores, la variabilidad del instrumento de medida y el propio proceso de medida.

En la práctica clínica, el concepto de fiabilidad y de validez tendrán valores distintos y según su combinación variará la interpretación de los resultados. Tal y como refleja la figura 1.21, de izquierda a derecha, podemos encontrar un método fiable e inexacto, un método exacto sin fiabilidad, un método sin fiabilidad e inexacto y un método fiable y exacto. Los métodos de medición deben ser fiables y exactos.



**Figura 1.21** Diagrama de la validez y fiabilidad de los resultados de un método de medición (65)

## **4.2 Técnicas de análisis estadístico en el estudio de la concordancia**

En el proceso de validación de una prueba diagnóstica se utilizan el coeficiente de correlación de Pearson, la prueba de t pareada, el análisis por cuadrados mínimos con pendiente igual a 1 y el intercepto igual a 0, el coeficiente de variación, o el coeficiente de correlación intraclase. Estas técnicas permiten evaluar el grado de acuerdo entre dos métodos de medición, pero no evalúan la reproducibilidad de las mediciones. Lin (1989) desarrolló el coeficiente de correlación concordancia (CCC). Entre los diferentes procedimientos existentes para determinar la concordancia entre medidas cuantitativas, en este estudio, se ha utilizado el coeficiente de correlación concordancia de Lin junto con el método gráfico de Bland-Altman. También se calculó el coeficiente de correlación de Pearson.

### **4.2.1 Coeficiente de correlación concordancia de Lin**

El coeficiente de correlación concordancia de Lin (CCC) es un método para evaluar el grado de acuerdo superior al de la comparación de los coeficientes de variación, las pruebas t de Student pareadas, coeficientes de correlación de Pearson (r) o coeficientes de correlación intraclase. Se trata de una prueba muy robusta ya que no se modifica de manera significativa si no se cumplen los supuestos de normalidad y es aplicable incluso para tamaños muestrales pequeños. En teoría, el CCC toma valores entre -1 (perfecta discordancia) y 1 (perfecta concordancia), aunque en la práctica con dos medidas que tratan de evaluar una misma característica tomará valores entre 0 y 1. El CCC define la fuerza del acuerdo de una forma exigente en el caso de variables continuas, la valora como casi perfecta para valores mayores a 0,99; sustancial, de 0,95 a 0,99; moderada, de 0,90 a 0,95 y pobre cuando está por debajo de 0,90 (66).

El CCC también proporciona los datos para establecer los límites de acuerdo desarrollados por Bland y Altman, que son una aproximación complementaria al CCC de Lin (67).

#### **4.2.2 Método de Bland y Altman (68)**

Se trata de un método gráfico que permite evaluar la concordancia entre dos sistemas de medida y muestra gráficamente las diferencias entre dos mediciones frente a su media. Representa en forma gráfica las diferencias entre dos mediciones del mismo sujeto o fenómeno en el eje de las ordenadas (y) frente a la media obtenida de ambas mediciones en el eje de las abscisas (x). Esto permite conocer si las diferencias entre los dos métodos son sistemáticas o debidas al azar. Se espera que la diferencia promedio entre dos métodos sea de "0" y que el 95% de las diferencias se encuentren dentro de 1,96 de las desviaciones estándar de dicho promedio. Si estas diferencias no son clínica o biológicamente importantes, los dos métodos pueden considerarse como concordantes e intercambiables. A partir de la desviación estándar de las diferencias entre los métodos también es posible calcular los intervalos de confianza para los límites de concordancia.

En este estudio, el análisis de la concordancia para variables numéricas se realizará aplicando el CCC junto con el método de Bland-Altman pues ambos aportan información complementaria (69).

## 5. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO:

El diagnóstico inicial del cáncer de mama se basa en la exploración física junto con la realización de pruebas de imagen para posteriormente ser confirmado mediante estudio histopatológico. Los estudios de imagen a partir de los que se obtiene el tamaño tumoral inicialmente (T clínico) son la mamografía bilateral y la ecografía de ambas mamas y axilas, asumiendo como T el mayor tamaño tumoral de estas dos técnicas. A continuación, en determinadas indicaciones, se realiza la resonancia magnética de mama. No obstante, los estudios publicados indican una mayor concordancia de la medición tumoral e histológica obtenida por RM frente a la obtenida por ecografía y mamografía. Dado que la estadificación radiológica resultante de las mediciones condiciona el tipo de tratamiento quirúrgico y/o sistémico es necesario objetivar la validez de las tres pruebas radiológicas establecidas y los factores que interfieren en la medición tumoral.

## 6. HIPÓTESIS DE TRABAJO:

En la estadificación radiológica del cáncer de mama, la prueba radiológica con un mayor grado de correlación radiopatológica es la RM frente a la ecografía y la mamografía. Además, existen diferentes factores radiológicos e histopatológicos que interfieren en la precisión de la medición obtenida en las tres técnicas de imagen.

# Capítulo 2.

---

## OBJETIVOS





## OBJETIVOS:

### 2.1 Objetivo principal:

Correlacionar el diámetro tumoral obtenido en cada una de las pruebas de imagen utilizadas para el diagnóstico de cáncer mama (mamografía, ecografía y resonancia magnética) con el diámetro tumoral en la pieza quirúrgica. De este modo, se evaluará la validez de las medidas obtenidas con las tres técnicas de imagen.

### 2.2 Objetivos secundarios:

-Evaluar el impacto de las características radiológicas e histopatológicas sobre la concordancia entre las mediciones por imagen y la medición histopatológica.

Las características radiológicas incluyen: patrón mamario en mamografía, ecografía y resonancia magnética, grado del realce de fondo fibroglandular en resonancia magnética, clasificación BI-RADS.

Las características histopatológicas incluyen: diagnóstico histológico, grado histológico, tipo molecular, presencia de CDIS, infiltración linfática y vascular adyacentes.

-Evaluar el grado de acuerdo de las mediciones obtenidas con la combinación de tres pruebas (mamografía, ecografía y resonancia magnética) frente al diámetro histopatológico.

-Evaluar la concordancia intermétodos: comparar las mediciones obtenidas entre los diferentes métodos de imagen (mamografía-ecografía; resonancia magnética-ecografía; resonancia magnética-mamografía).

-Evaluar la concordancia interobservador para cada una de las técnicas de imagen comparando los valores referidos en los informes radiológicos de los pacientes incluidos en el estudio con los valores medidos por el investigador principal. De este modo, se evaluará la fiabilidad de las medidas obtenidas con las tres técnicas de imagen.

-Evaluar los factores que se asocian con el tipo de tratamiento quirúrgico aplicado (conservador o radical). Estos factores incluyen: realización de resonancia magnética, edad, clasificación BI-RADS, patrón mamario en mamografía, ecografía, diámetro máximo del tumor en la mamografía y en la ecografía.

# Capítulo 3.

---

## METODOLOGÍA



## METODOLOGÍA

### 3.1 Sujetos del estudio

#### 3.1.1 Criterios de inclusión

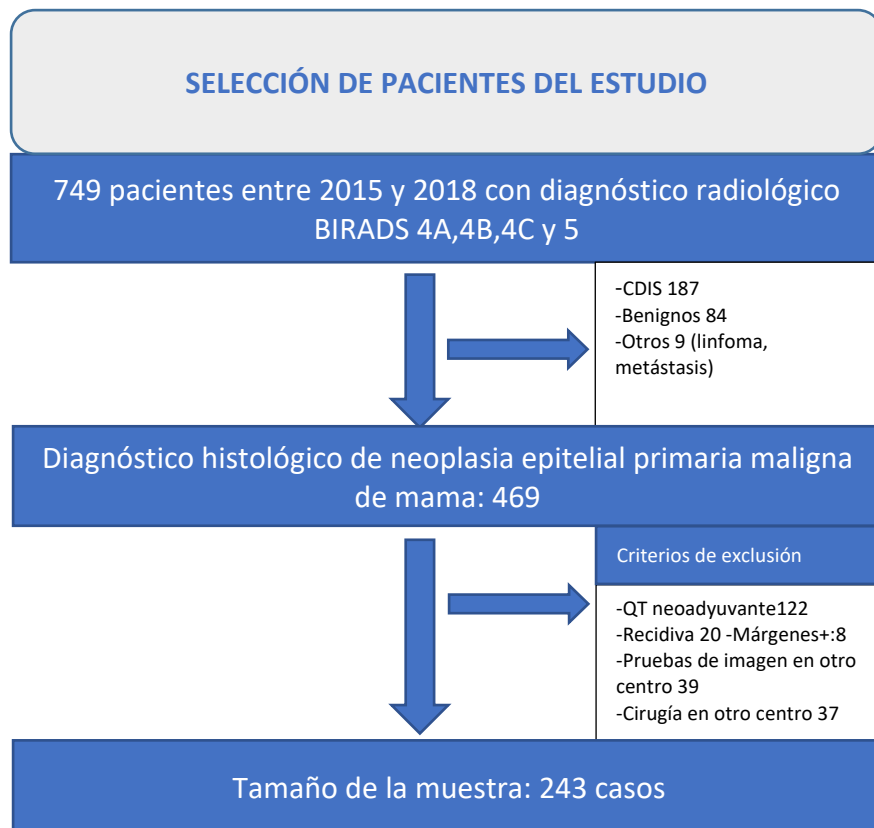
- Pacientes con un primer diagnóstico de neoplasia epitelial primaria maligna de mama mediante biopsia con aguja gruesa, presentados en comité multidisciplinar, estudiados con mamografía y ecografía realizadas e informadas en el CHGUV.
- Periodo de estudio comprendido entre enero de 2015 y septiembre de 2018.

#### 3.1.2 Criterios de exclusión

- Tratamiento con quimioterapia neoadyuvante
- Diagnóstico de tumor recidivante
- Márgenes positivos para tumor en la pieza quirúrgica
- Rehusar tratamiento quirúrgico o intervención quirúrgica en otro centro
- Pruebas diagnósticas realizadas en otro centro
- Datos histopatológicos incompletos

Se identificaron 749 pacientes con diagnóstico radiológico BI-RADS 4A,4B,4C y 5. Se aceptaron 469 pacientes, 468 con diagnóstico histológico de carcinoma infiltrante de mama y 1 con diagnóstico de tumor phyllodes maligno. Se excluyeron 280 pacientes con diagnóstico histológico de carcinoma ductal in situ, carcinoma lobulillar in situ, diagnóstico histológico de benignidad, metástasis y linfoma. A continuación, se excluyeron 226 pacientes que recibieron tratamiento con quimioterapia neoadyuvante, aquellos con pruebas de imagen realizadas total o parcialmente en otro hospital, pacientes con recaída de enfermedad tumoral previa y aquellos pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico en otro hospital.

Finalmente, se aceptaron en el estudio 243 pacientes (figura 3.1)



**Figura 3.1** Diagrama de flujo de la muestra a estudio (CDIS: carcinoma ductal in situ; QT: quimioterapia)

El protocolo de este estudio se aprobó por el Comité Ético de Investigación del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia (CEIC), previo al inicio del estudio (anexo 8.1). Se trata de un estudio observacional, retrospectivo, que abarca un período de estudio de tres años lo que dificulta la recogida de consentimiento informado y con riesgo nulo para los sujetos a estudio. Dadas estas características, se solicitó exención de consentimiento informado. El CEIC estudió dicha solicitud y aprobó la realización del estudio sin obtención del consentimiento informado (CIOMS. Ginebra 2002. Omisión del requisito de consentimiento). En el tratamiento de los datos de los pacientes, se cumplió la Ley Orgánica de Protección de datos 15/1999.

### 3.2 Diseño del estudio

Se realizó un estudio observacional retrospectivo. El estudio se desarrolló en el CHGUV, el cual es un hospital docente de nivel III, cuyo ámbito de población asistencial es superior a los 400 000 habitantes (408 095).

Durante el periodo comprendido entre enero de 2015 y septiembre de 2018, se revisaron los pacientes presentados en el comité multidisciplinar de la Unidad de Mama con diagnóstico radiológico BIRADS 4A, 4B, 4C y 5 a los que se realizó biopsia con aguja gruesa. A continuación, se incluyeron en una base de datos digital únicamente aquellos pacientes con diagnóstico histológico de neoplasia epitelial primaria maligna de mama.

El siguiente paso fue identificar en la historia clínica electrónica del paciente la actitud terapéutica decidida en el comité multidisciplinar. Cuando el primer paso en el tratamiento era la cirugía, el paciente se aceptaba en el estudio. En caso de estar indicada la quimioterapia neoadyuvante, el paciente se excluía.

A partir de la historia electrónica de cada paciente, se obtuvieron los datos demográficos, clínicos e histopatológicos. A partir de los informes de anatomía patológica de las piezas quirúrgicas, se recogió el diagnóstico histopatológico, el diámetro tumoral del componente infiltrante en milímetros (siendo éste el valor de referencia estándar para posterior comparación con las medidas radiológicas) y las características inmunohistoquímicas del tumor.

Únicamente el investigador principal tuvo acceso a los datos de los pacientes. Al almacenar y procesar los datos, se tomaron medidas para protegerlos y asegurar su confidencialidad. El investigador principal recogió las variables en una hoja Acces® de forma manual cuando se trataba de datos numéricos y escogiendo las opciones disponibles cuando se trataba de una variable cualitativa. Los datos de cada paciente se asociaron a un código alfanumérico disociado para cumplir con la ley de protección de datos.

A continuación, se revisaron los estudios de imagen de los pacientes incluidos y sus informes radiológicos, registrados en el sistema de información radiológico integrado IMPAX-RIS 6.6.1.3004 (Agfa®, Bélgica), sistema que facilita informes e imágenes permitiendo su almacenamiento, visualización, manipulación y transmisión.

A partir de los informes radiológicos, se obtuvo el diámetro máximo indicado por el radiólogo con dedicación a mama (experiencia 20 años) para cada lesión en cada una de las técnicas de imagen disponibles (mamografía, ecografía y en caso de estar disponible, resonancia magnética). En el caso de existir más de una lesión en un paciente, sólo se incluyó aquella de mayor tamaño y se correlacionó en cada técnica de imagen.

Una vez recogidos todos los datos ya descritos, para cada paciente, en una base de datos Access®, el investigador principal accedió a las imágenes radiológicas de cada paciente y tomó una medida del diámetro máximo tumoral para cada técnica de imagen disponible.

Finalmente, se realizó un análisis de los datos siendo el principal objetivo valorar la concordancia entre la medición en las técnicas de imagen realizada por investigador principal y la medición histopatológica a partir de la pieza quirúrgica (tabla 3.1).



Etapa	Descripción de las etapas del estudio
1	Elaboración del protocolo del estudio. Preparación de la documentación requerida por el comité ético y de investigación del CHGUV.
2	Evaluación y aprobación del protocolo por el comité ético y de investigación del CHGUV.
3	Selección de la muestra de sujetos a estudio a partir de los pacientes presentados en comité multidisciplinar con biopsia diagnóstica de neoplasia primaria de mama.
4	Recogida de datos demográficos, clínicos e histopatológicos, a partir de la historia electrónica.
5	Recogida del diámetro máximo tumoral de cada lesión, para cada prueba de imagen, a partir de los informes radiológicos (IMPAX-RIS, Agfa®)
6	Medición del diámetro máximo tumoral por el investigador principal para cada paciente, en cada técnica de imagen, a partir de las imágenes disponibles en el sistema IMPAX-RIS, Agfa®.
7	Análisis de los datos

**Tabla 3.1:** Etapas del estudio

### 3.3 Variables a estudio

#### 3.3.1 Variable principal: definición de tamaño tumoral

El diámetro máximo de la lesión primaria epitelial maligna en milímetros fue obtenido por el investigador principal, (radióloga con dedicación a radiología de mama 4 años) a partir de las imágenes disponibles de mamografía y ecografía en cada paciente. Cuando el paciente disponía de resonancia magnética también se midió la lesión en esta técnica de imagen.

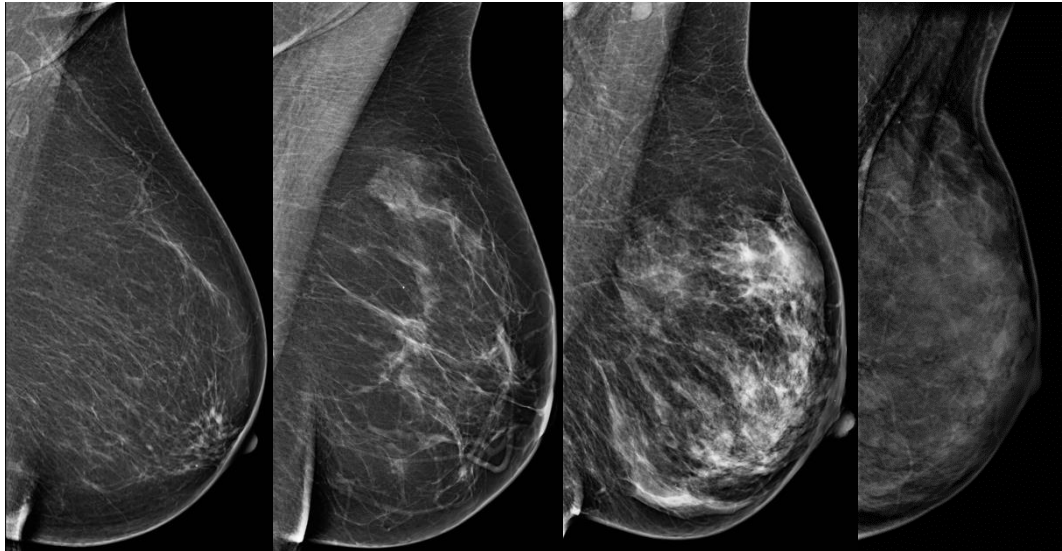
El estándar de referencia con el que se comparó la medida de la lesión principal en las técnicas de imagen disponibles fue el diámetro máximo del componente infiltrante tumoral, en milímetros, en el espécimen quirúrgico. Este dato se obtuvo del informe disponible en la historia electrónica de los pacientes, realizado por un patólogo del Servicio de Anatomía Patológica del hospital, con dedicación preferente a la patología mamaria con 20 años de experiencia.

### **3.3.2 Variables secundarias**

- **Datos demográficos:** identificación del paciente (código alfanumérico disociado), género, edad en años.
- **En la modalidad de imagen Mamografía BI-RADS 5ª edición (4):**

1- Patrón de densidad mamaria según la escala cualitativa visual en 4 grados del Colegio Americano de Radiología(4)(figura 3.2):

- A mayoritariamente grasa
- B áreas dispersas de densidad fibroglandular
- C heterogéneamente densas, pudiendo ocultar nódulos
- D extremadamente densas, disminuyendo la sensibilidad mamográfica



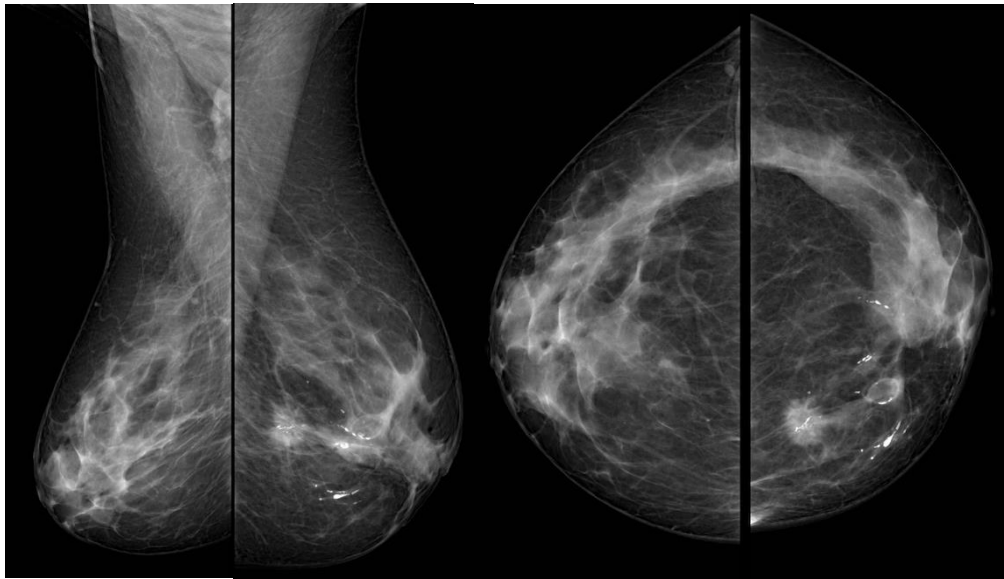
**Figura 3.2** Patrón de densidad mamaria según la escala cualitativa visual en 4 grados del Colegio Americano de Radiología (4). De izquierda a derecha: A, B, C, D

2- Descripción de la lesión primaria según la 5ª edición del sistema BI-RADS:

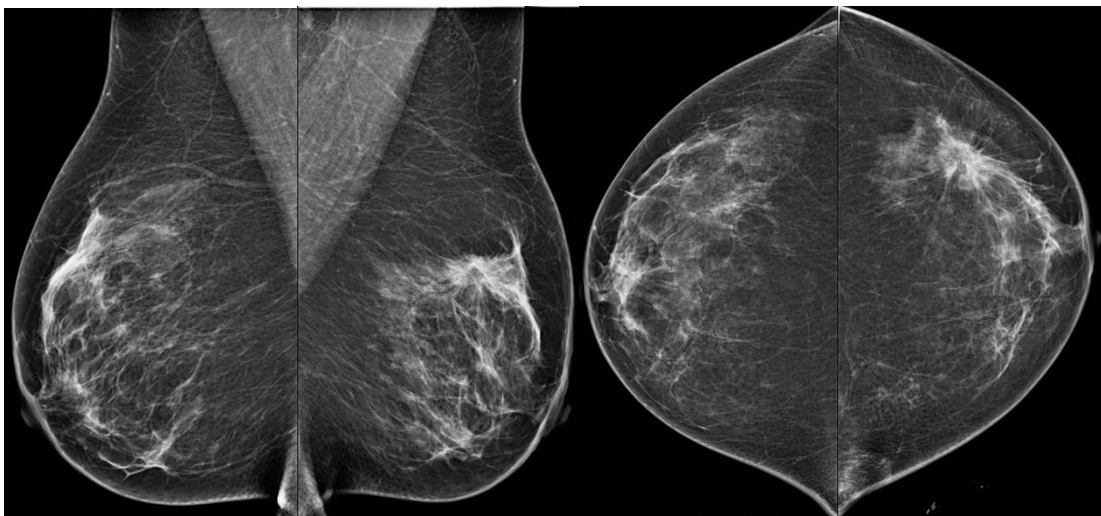
- Nódulo/masa: lesión ocupante de espacio que se observa en dos proyecciones mamográficas (figura 3.3 y 3.4).
- Asimetría de densidad: aumento de densidad unilateral que sólo es visible en una proyección y que suele estar intercalado con grasa (Fig. 3.5).
- Distorsión de la arquitectura del parénquima mamario: delgadas líneas rectas o espiculaciones que irradian desde un punto y retracción o rectificación focal del borde anterior o posterior del parénquima mamario (figura 3.4 y 3.5).
- Calcificaciones.

3- Localización de la lesión por cuadrantes y líneas: CSE, CSI, CIE, CII, LICInt, LICInf, LICS, LICE y zona central.

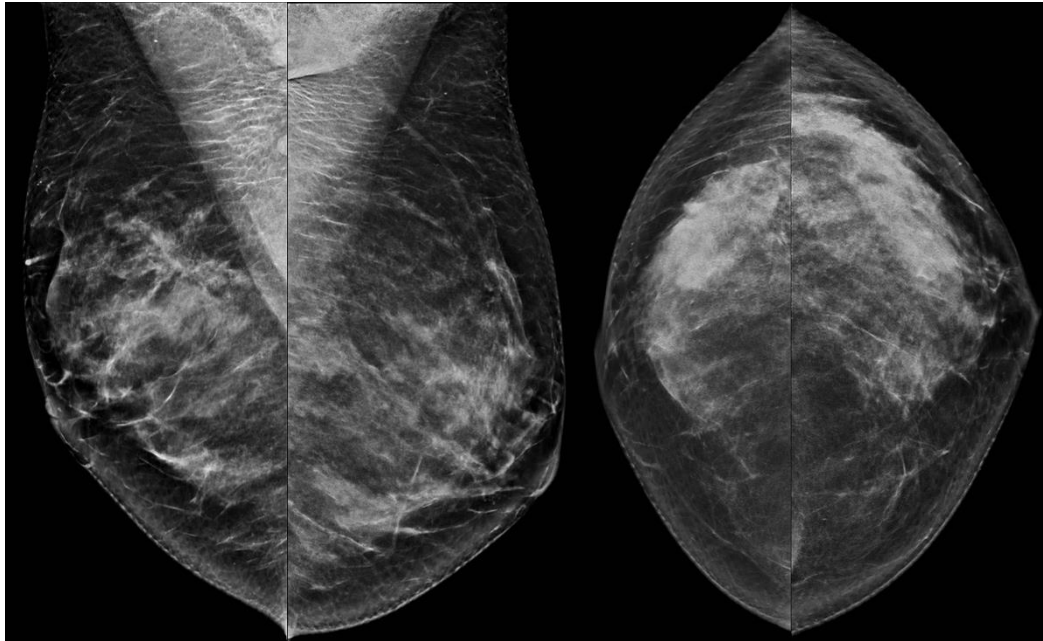
4- Diámetro tumoral máximo en milímetros indicado en el informe radiológico



**Figura 3.3** Proyección OML (a) y CC (b): nódulo espiculado con calcificaciones en CII de mama izquierda.



**Figura 3.4.** Mamografía, proyección OML (a) y CC (b). Nódulo espiculado con microcalcificaciones y distorsión de la arquitectura asociados en CSE de mama izquierda.

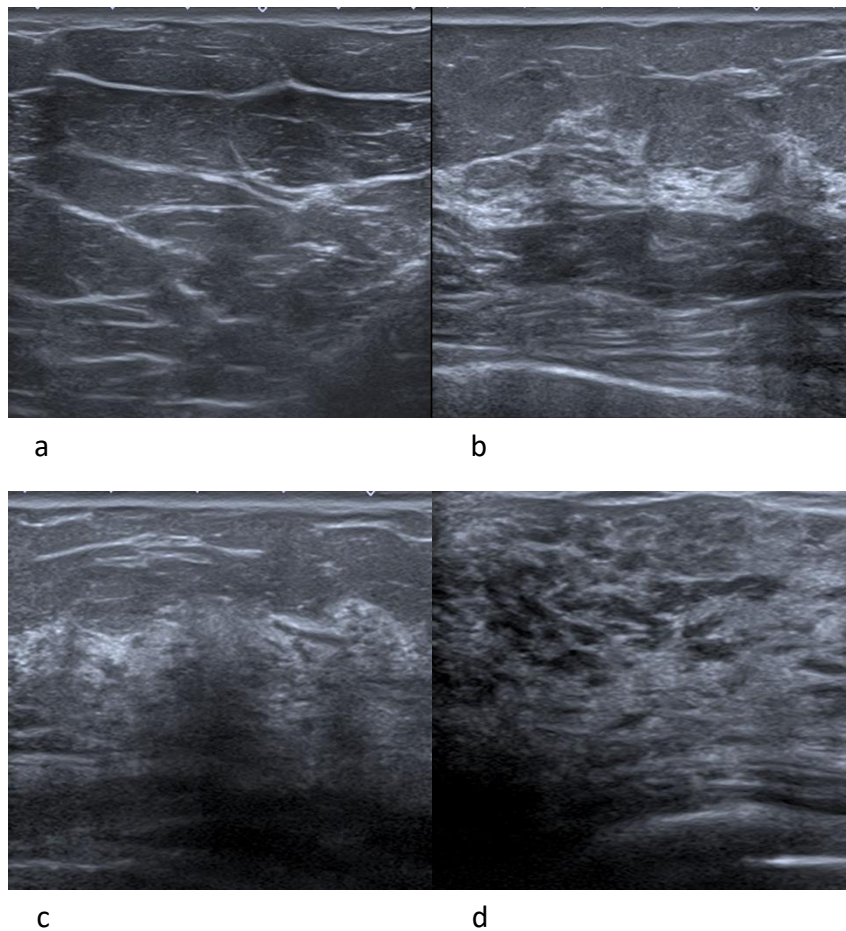


a b  
**Figura 3.5** Mamografía, proyección OML (a) y CC (b). Asimetría de densidad con distorsión de arquitectura asociada en cuadrantes superiores de mama derecha.

•**En la modalidad de imagen de ecografía, BI-RADS 5ª edición (4):**

1- Patrón de composición tisular (figura 3.6):

- Ecoestructura adiposa
- Ecoestructura fibroglandular homogénea
- Ecoestructura fibroglandular heterogénea

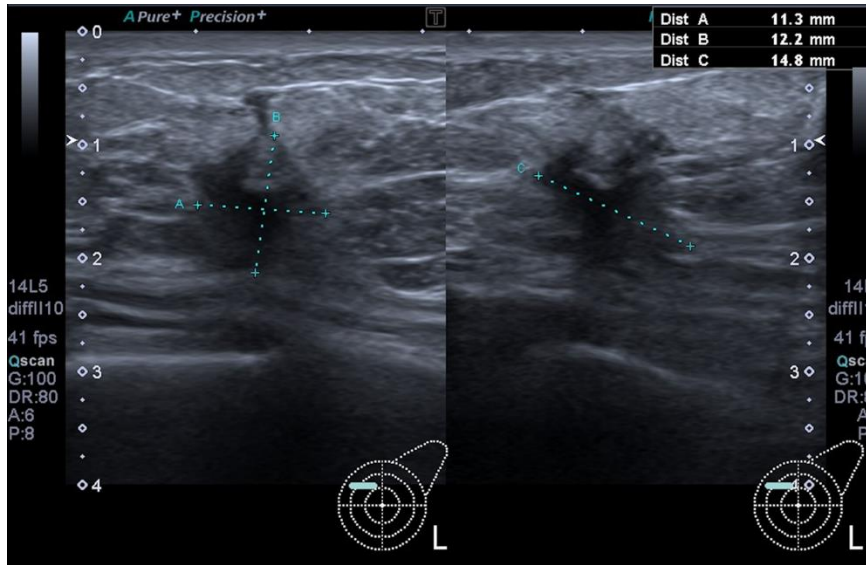


**Figura 3.6** Patrón de composición tisular ecográfico, según ACR (4): ecoestructura adiposa (a), fibroglandular heterogénea (b y c), fibroglandular homogénea(d).

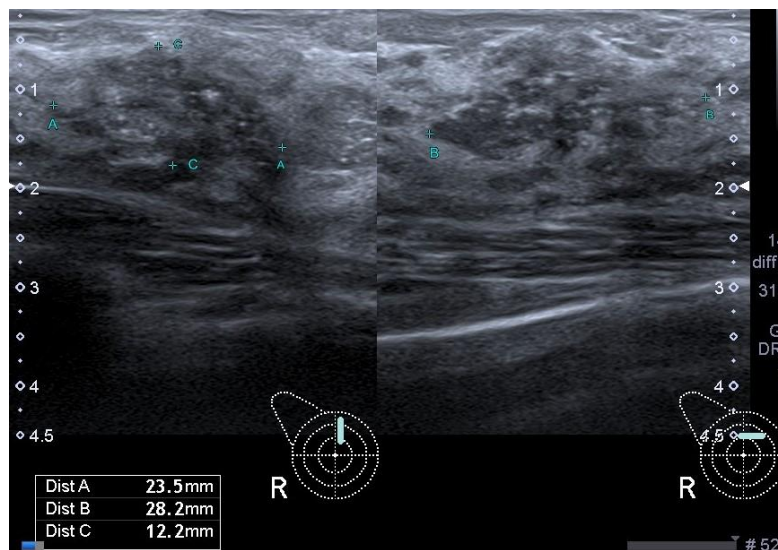
2- Descripción de los hallazgos ecográficos significativos:

- Nódulo: lesión ocupante de espacio, visible en dos planos diferentes en la ecografía bidimensional (figura 3.7).
- Distorsión de la arquitectura del parénquima mamario (Fig.3.8).
- Calcificaciones (figura 3.8).

3 - Diámetro tumoral máximo en milímetros indicado en el informe radiológico



**Figura 3.7** Ecografía, dos planos: nódulo de márgenes irregulares y espiculados en CSI de mama izquierda.



**Figura 3.8** Ecografía, dos planos: distorsión de la arquitectura con microcalcificaciones localizada en CSI de mama derecha.

•**En la modalidad de imagen de resonancia magnética, BI-RADS 5ª edición (4):**

1- Composición global de la mama:

- Tejido adiposo casi en su totalidad
- Tejido fibroglandular disperso
- Tejido fibroglandular heterogéneo
- Tejido fibroglandular casi en su totalidad (extremadamente denso)

2- Realce parenquimatoso de fondo:

Corresponde al parénquima mamario que puede realzar en el estudio de RM y se considera un hallazgo dentro de la normalidad. Puede ser clasificado en función de su grado de realce, observado en la primera secuencia dinámica tras administración de contraste intravenoso (70)(figura 3.9).

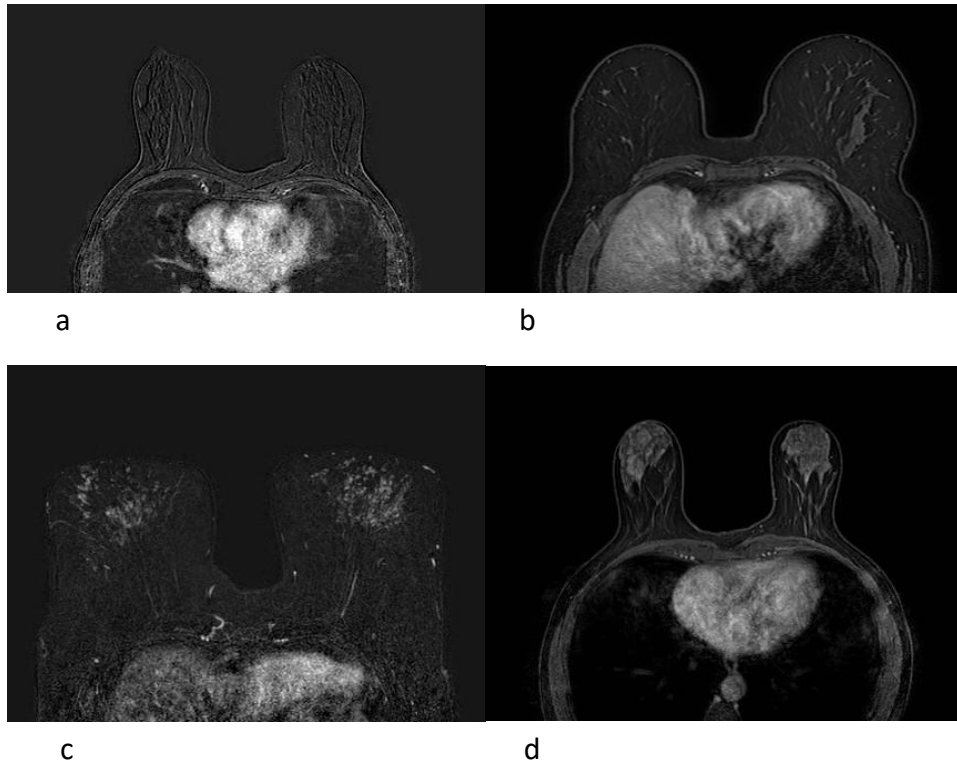
*Grado de realce*

- mínimo: < 25% de tejido glandular muestra realce
- leve: entre el 25-50% de tejido glandular muestra realce
- moderado: entre el 50-75% del tejido muestra realce
- marcado: > 75% del tejido muestra realce

*Distribución:*

-realce simétrico (grado similar en las dos mamas) frente a asimétrico (grado mayor en una mama que en otra).

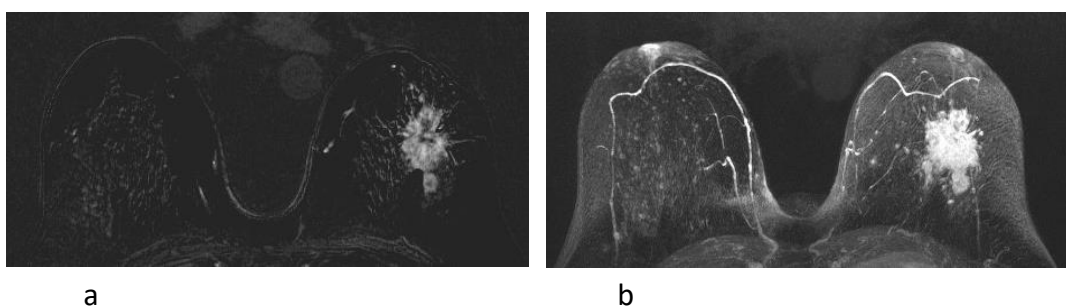




**Figura 3.9** Grado de realce parenquimatoso de fondo grado mínimo (a), leve (b), moderado(c) y marcado(d). Primera adquisición tras la administración de contraste intravenoso, secuencias ponderadas en T1 con supresión de la grasa.

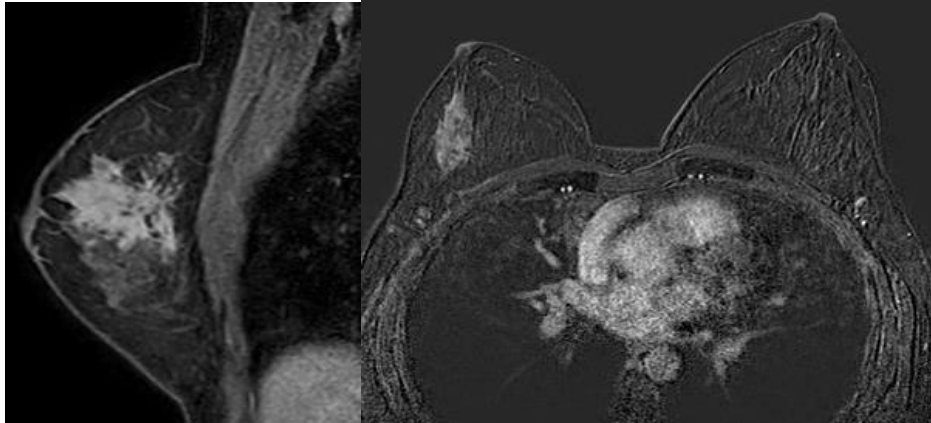
### 3- Descripción de los hallazgos en RM:

- Nódulo/masa: lesión ocupante de espacio tridimensional con contorno convexo y de forma redondeada, ovalada o irregular(figura 3.10).



**Figura 3.10.** RM: Masa de márgenes irregulares y realce heterogéneo en CSE de mama izquierda. Dos nódulos satélites en contacto con su superficie posterior a) Secuencia axial T1 con supresión grasa. b) MIP axial. Diagnóstico histopatológico carcinoma lobulillar infiltrante.

- Realce no nodular: área que no representa un nódulo ni un foco, no ejerce efecto masa, pudiendo extenderse en un sector pequeño o grande (figura 3.11).



**Figura 3.11** RM: Realce no nodular segmentario en CSE de mama derecha. Secuencias sagital y axial T1 con supresión grasa. Diagnóstico histopatológico carcinoma lobulillar infiltrante.

- Curva cinética (intensidad/tiempo) de la lesión en estudio dinámico tras administración de contraste: se valoró el patrón de captación de contraste de los tumores en fase inicial y tardía y se clasificó la curva en tres tipos (I continua, II meseta, III lavado). Estos tres tipos de curvas se basan en la forma de la curva y no tanto en los valores absolutos del realce. Se describen en dos fases de realce, una inicial (hasta los dos minutos desde la inyección de contraste) y una tardía (a partir de los dos minutos de inyección del contraste intravenoso). La fase tardía se emplea para describir la forma de la curva. Como regla general, las lesiones benignas presentan una curva persistente o continua y las lesiones malignas tienen una curva con lavado. La curva en meseta puede corresponder a lesiones tanto benignas como malignas. No obstante, existe solapamiento entre las curvas cinéticas correspondientes a las lesiones malignas y a las benignas.

4- Diámetro tumoral máximo en milímetros indicado en el informe radiológico.

• **Categoría BI-RADS de la lesión (4):**

Se asignó a cada lesión la categoría BI-RADS de mayor grado indicada en los informes radiológicos de mamografía y ecografía. No se valoró en los estudios de resonancia magnética pues ésta se realiza posteriormente siendo conocido el diagnóstico histológico (BI-RADS 6)

-4A baja presunción de malignidad (probabilidad de malignidad > al 2% pero ≤ 10%)

-4B moderada presunción de malignidad (probabilidad de malignidad > al 10% pero ≤ 50%)

-4C alta presunción de malignidad (probabilidad de malignidad > al 50% pero <95%)

-5 altamente sugerente de malignidad (probabilidad de malignidad > o igual a 95%)

• **En el estudio histopatológico de la pieza de quirúrgica, se obtuvo a partir del informe anatomopatológico:**

1- Diámetro máximo en milímetros del componente infiltrante de la neoplasia epitelial primaria maligna en el espécimen quirúrgico (DMQ)

2- Diagnóstico histológico:

Se recogieron los dos tipos morfológicos de carcinoma más frecuentes, ductal y lobulillar. El resto de tipos morfológicos menos frecuentes, se agruparon como otros (tubular, papilar, mucinoso, incluyendo un tumor mixto, phyllodes maligno)

- Carcinoma ductal infiltrante
- Carcinoma lobulillar infiltrante
- Otros

- 3- Clasificación molecular subrogada por inmunohistoquímica basada en la expresión de biomarcadores: receptores hormonales de estrógenos, progesterona, receptor de membrana HER2 y el anticuerpo monoclonal Ki67 (Perou et al; 2000)
  - Luminal A (RE+, RP+, HER2-, Ki67 bajo <14%)
  - Luminal B (RE+, RP+/-, HER2+/-, Ki67 alto >14%)
  - Triple Negativo (RE-, RP-, HER-2-)
  - HER2 (RE-, HER2 +)
  
- 4- Valoración del porcentaje de expresión de la proteína nuclear Ki-67, índice de proliferación celular, obtenido mediante inmunohistoquímica
  
- 5- Grado histológico: se utiliza el score histológico de Nottingham, que incluye el grado de diferenciación, grado nuclear e índice mitótico. Se obtiene mediante una suma tras la valoración de tres parámetros: formación tubular, atipia nuclear y número de mitosis. A cada uno de estos parámetros se le asigna un valor que oscila entre 1 y 3 y posteriormente se suman. La puntuación obtenida se asocia al grado, parámetro con valor pronóstico.
  - Grado I: entre 3 y 5, bien diferenciado
  - Grado II: entre 6-7, moderadamente diferenciado
  - Grado III: 8-9, mal diferenciado
  
- 6- Asociación de componente de CDIS (carcinoma ductal in situ): Sí, no, no consta
  
- 7- Invasión linfovascular adyacente a tumor principal: presencia de embolias vasculares peritumorales Sí, no, no consta
  
- 8- Reacción desmoplástica: Sí, no, no consta

9- Infiltrado inflamatorio: Sí, no, no consta

10- Clasificación TNM clínica

• ***En relación a la cirugía, se obtuvo de la hoja operatoria:***

El tipo de cirugía aplicada: cuadrantectomía, tumorectomía, mastectomía

### **3.4 Métodos de medida**

Los 243 pacientes incluidos en el estudio disponían de una mamografía y una ecografía. De entre éstos, 90 disponían además de un estudio de resonancia magnética. El investigador principal revisó las imágenes de los estudios de cada paciente e identificó la lesión primaria. En caso de tratarse de una neoplasia multifocal y/o bilateral, identificó la lesión de mayor tamaño. El investigador consideró medibles aquellas lesiones visibles en la técnica de imagen, independientemente del tamaño. A continuación, se describe el método de medición aplicado para cada técnica de imagen.

#### ***3.4.1 Pruebas de imagen índice: mamografía, ecografía y resonancia magnética.***

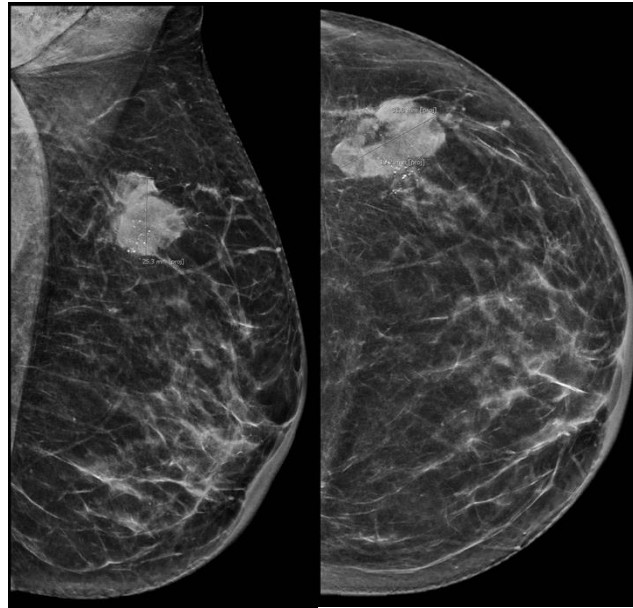
- **Mamografía**

Las mamografías de los pacientes incluían las dos proyecciones estándar (cráneo-caudal y oblicua-medio-lateral) obtenidas utilizando un único mamógrafo digital (Mammomat inspiration, Siemens, Alemania) con la paciente en bipedestación.

El investigador principal obtuvo en cada proyección (craneocaudal y oblicua medilolateral) un diámetro máximo de la lesión visible. Las proyecciones magnificadas se excluyeron del proceso de medida. De entre estos dos datos, quedó registrado únicamente el diámetro máximo en milímetros. Los diámetros se obtuvieron utilizando la herramienta de medida proporcionada por el IMPAX de Agfa® siguiendo los criterios de medida de Bosch et al,2003 (71).

A continuación, se describe cómo se identificaron los márgenes del tumor:

- nódulo de densidad partes blandas (figura 3.12).
- en el caso de existir espiculaciones de la lesión, las finas espículas no se midieron y se incluía la lesión desde el punto de mayor grosor de las espículas a ambos lados de la lesión.
- cuando la lesión principal asociaba microcalcificaciones distantes a los contornos de la misma, sólo se midió la lesión principal.
- si la lesión visible en mamografía sólo consistía en microcalcificaciones, se tomó la medida desde las dos microcalcificaciones más distantes.
- el área de distorsión de la arquitectura en el parénquima.
- en caso de no ser visible la lesión mediante mamografía, se indicó como lesión no medible. Esta situación corresponde a las pacientes con una mama muy densa (patrón mamario C o D) en la que la lesión no fuese visible y por ello no medible (23 lesiones).
- en la etapa 5 del estudio (tabla 3.1), cuando no se indicaba la medida de la lesión en el informe radiológico pero la lesión estaba descrita en el informe, se indicó la medida como “no consta” (213 lesiones en mamografía, tabla 4.15; 3 lesiones en ecografía, tabla 4.16).



**Figura 3.12** Medición en mamografía de nódulo en CSE de mama izquierda, proyección OML y CC. Diagnóstico histopatológico: carcinoma infiltrante mucinoso.

• **Ecografía:**

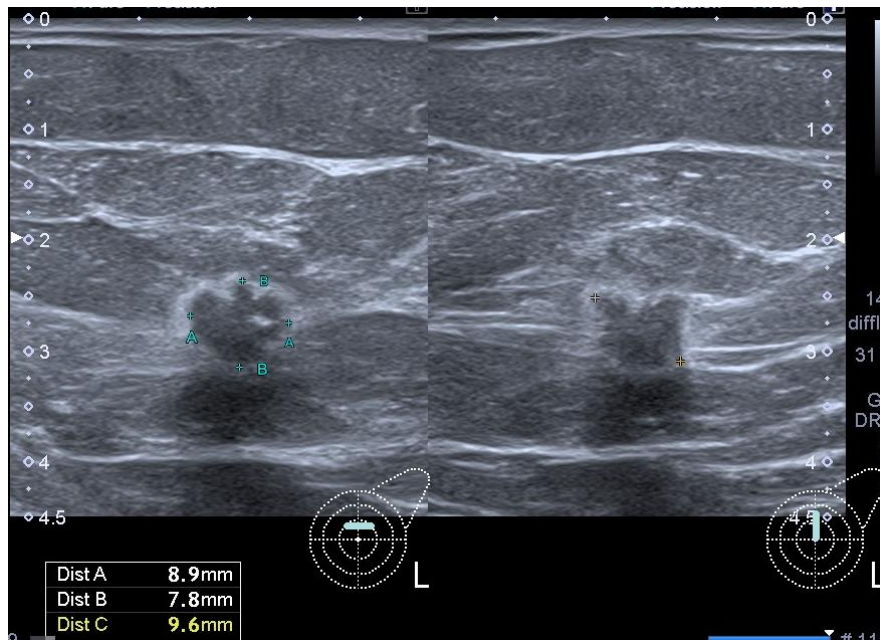
Las imágenes ecográficas se obtuvieron con un único ecógrafo en modo B (Aplio 500, Toshiba, Japón) y mediante el empleo de una sonda lineal (14-7.2 MHz) con gel conductor de ultrasonidos. Las exploraciones fueron realizadas en decúbito supino y con los brazos elevados, posicionados a ambos lados de la cabeza, obteniendo dos planos de la lesión, axial y longitudinal

El investigador principal revisó las imágenes de los estudios ecográficos y seleccionó las imágenes en que se visualizaba la lesión primaria. Obtuvo los diámetros utilizando la herramienta de medida proporcionada por el IMPAX de Agfa® y midió la lesión en los tres planos (transversal, anteroposterior y craneocaudal). Posteriormente, sólo registró el diámetro máximo en milímetros de entre las medidas obtenidas en los tres planos.

La medida del tumor incluyó, según los hallazgos:

- los bordes del nódulo (figura 3.13).
- el área de alteración de ecoestructura, hipoecogénica.

- en caso de no ser visible la lesión en estudio de ecografía, se indicó como lesión no medible. Esta situación se produjo en 3 lesiones descritas en mamografía como microcalcificaciones agrupadas y que no fueron visibles en la ecografía.



**Figura 3.13:** Medición ecográfica de nódulo en LICS de mama izquierda, 2 planos. Diagnóstico histopatológico: carcinoma ductal infiltrante. RE y RP positivos (+++) C erb B2 (0) Ki 67: 7% (luminal A).

### • Resonancia magnética

En el caso de los pacientes con esta técnica de imagen, la exploración se había realizado tras confirmar el diagnóstico histopatológico de neoplasia epitelial primaria maligna de mama. Las indicaciones para realizarla fueron: diagnóstico de carcinoma lobulillar infiltrante, mama densa, paciente de alto riesgo y paciente con discrepancia entre el tamaño tumoral en mamografía frente a la ecografía.

Las imágenes de los estudios de resonancia magnética (Magnetom Sonata 1,5T, Siemens, Alemania) se adquirieron utilizando una bobina receptora de superficie específica para mama. Las secuencias fueron obtenidas en posición de decúbito prono. La cobertura anatómica incluyó ambas mamas y se extendió desde la región supraclavicular hasta el pliegue inframamario



El protocolo de la resonancia de mama disponía de las siguientes secuencias con plano de corte axial:

1. secuencia FSE potenciada en T2 sin supresión grasa precontraste. Nos aportó la información morfológica para categorizar la lesión como nódulo versus realce no masa.

2. estudio dinámico 3D eco de gradiente con supresión grasa con:

a. secuencia potenciada en T1 basal.

b. seis secuencias tras administrar contraste intravenoso con una cadencia de minuto por secuencia. La última secuencia se adquirió en plano sagital.

La dosis de contraste administrada vía intravenosa fue de 0,2 mmol/Kg de Gd-DTPA, a una velocidad de 2.5ml/seg seguida de un bolo de suero salino de 20ml.

3. secuencia difusión (SE-EPI) con factores de corrección  $b=0$  y  $b=800$ .

Se disponía también del postproceso de las imágenes obtenidas en la estación de trabajo:

1. Imágenes en sustracción: adquiridas al restar la primera secuencia postcontraste de la secuencia basal, sin contraste. Permiten valorar aisladamente las áreas de realce del estudio.

2. Proyecciones de máxima intensidad (MIP) axial, coronal y sagital.

3. Reconstrucciones multiplanares (MPR).

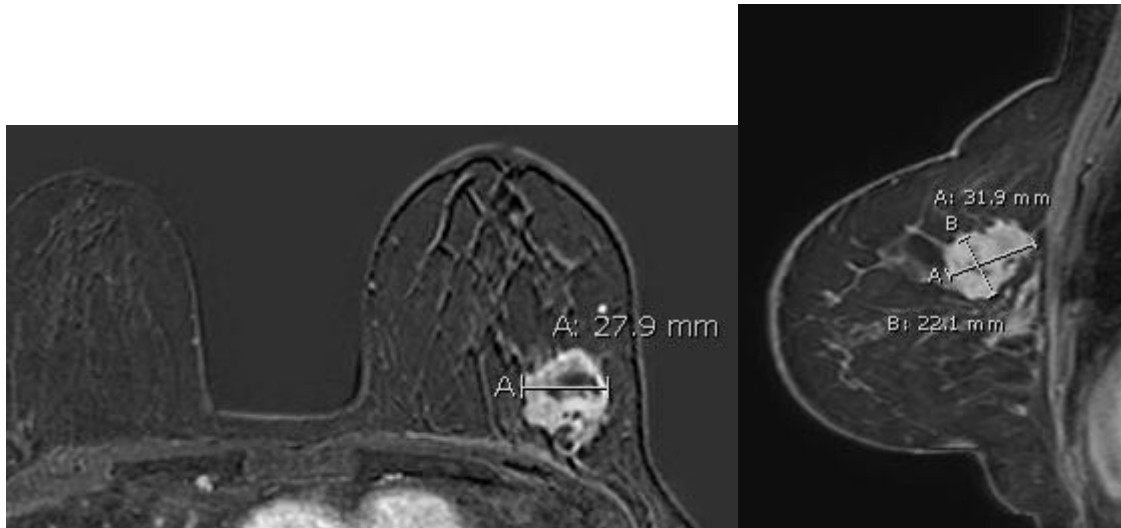
4. Curvas funcionales de captación de contraste en el tiempo (relación intensidad de señal-tiempo).

El investigador principal revisó las imágenes del estudio dinámico tras sustracción, así como las imágenes obtenidas tras postprocesado de las imágenes dinámicas.

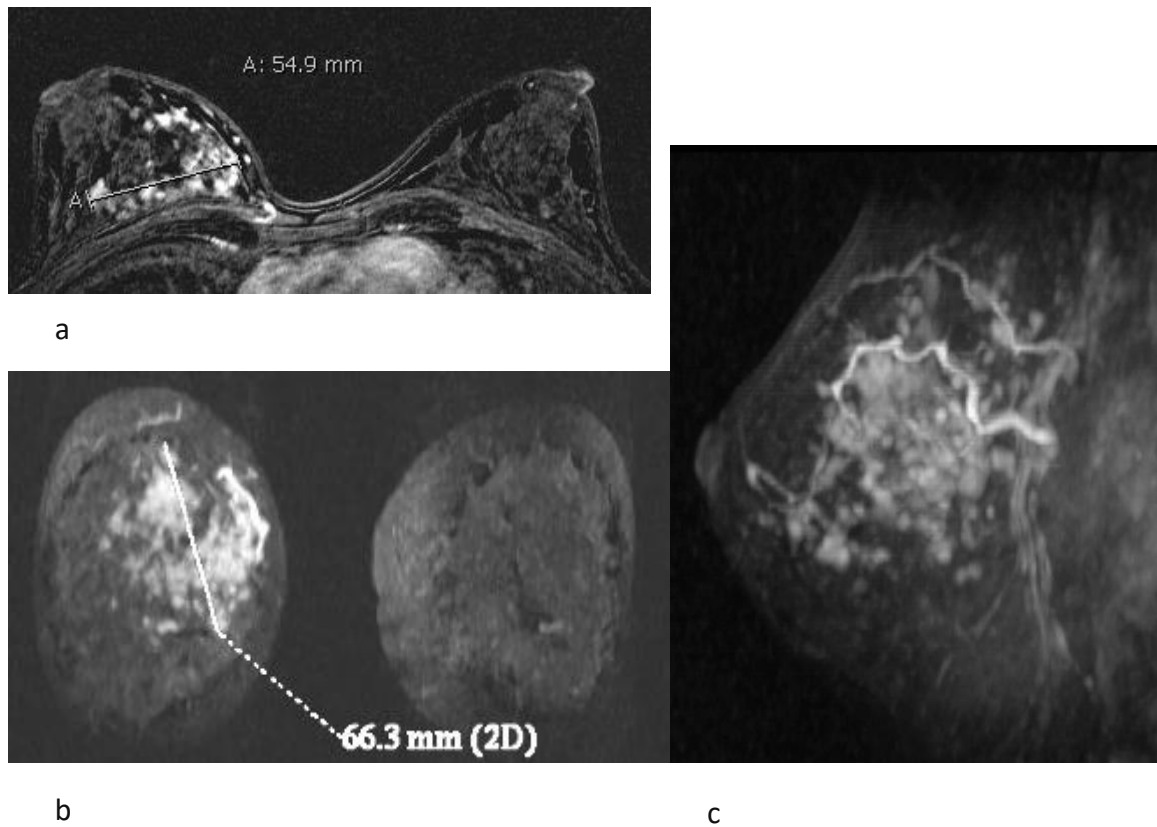
Se utilizaron las proyecciones de máxima intensidad en plano axial, coronal y sagital para identificar la orientación del tumor en los tres planos.

Se visualizaron las curvas de captación intensidad-tiempo. En la mayoría de casos, se utilizó la secuencia de la primera o segunda sustracción para obtener las medidas correspondientes con la fase de mayor realce de los carcinomas (72). En caso de realce lento o continuo, se analizó la secuencia de la sustracción en la que se identificó el máximo realce de la lesión (15).

El tamaño tumoral se obtuvo utilizando la herramienta de medida del sistema IMPAX de Agfa®. Se realizaron medidas de la lesión en los planos transversal, sagital y coronal respecto al eje del cuerpo. Se registró el diámetro máximo tumoral de entre estas medidas (figura 3.14 y 3.15). Tras revisar los estudios de RM, una única lesión fue no medible por no ser visible. Correspondió a una lesión de 10mm que tras biopsia diagnóstica asoció un gran hematoma, sin identificar por este motivo la lesión tumoral.



**Figura 3.14:** Medición en RM de nódulo en CSE de mama derecha. Secuencia T1 saturación grasa,axial y sagital. Diagnóstico histopatológico: carcinoma ductal infiltrante; HER2.



**Figura 3.15:** Medición en RM de realce no masa en cuadrantes superiores de mama derecha. a) secuencia axial T1 con supresión grasa b) coronal axial T1 con supresión grasa c) MIP sagital.

Como control de calidad interno, a los 6 meses de las mediciones por imagen, se seleccionaron aleatoriamente 10 pacientes de la muestra que disponía de las tres técnicas de imagen (90 pacientes). En estos 10 sujetos, el investigador principal realizó las mediciones del diámetro máximo tumoral en las tres técnicas de imagen por segunda vez. A partir de estos datos, se calculó el coeficiente de correlación-concordancia de Lin siendo éste en el caso de la mamografía de CCC=0,852 (IC95% 0,549-0,957), en la ecografía de CCC=0,984 (IC95% 0,945-0,995) y en la resonancia magnética de CCC=0,970 (IC95% 0,897-0,992).

### ***3.4.2 Prueba de referencia: medición histopatológica en milímetros***

La prueba de referencia para realizar comparaciones con las pruebas índice (mamografía, ecografía y resonancia magnética) fue la medición histopatológica del componente infiltrante de la lesión en la pieza quirúrgica. Este valor se recogió del informe de anatomía patológica donde se indican sus diámetros en los tres ejes espaciales. El diámetro máximo del componente tumoral infiltrante se mide macroscópicamente en fresco y se describe en milímetros, sin incluir lesiones satélites, focos ni la invasión linfovascular. También se obtiene una medición microscópica y en caso de discordancia con la macroscópica, una vez comprobada la inclusión del diámetro mayor en los cortes estudiados, se indica el diámetro microscópico.

En nuestro centro, el procesado del espécimen en fresco se realiza por personal especializado. En el paso de fijación, se utiliza el formol a una concentración del 10% y tamponado con fosfato a pH neutro que contiene un 4% de formaldehído. Primero, se realiza una descripción macroscópica de la pieza que incluye tamaño y se señalan márgenes quirúrgicos mediante tinta china. A continuación, se realiza el tallado del espécimen para obtener muestras representativas del tumor. Si el espécimen mide 3cm o menos, se incluye en su totalidad. Si es mayor, la lesión queda en cortes consecutivos. El paso siguiente es

la selección e inclusión de un bloque tisular en parafina, corte de los bloques de parafina en microtómo y coloración de las preparaciones en el teñidor automático con hematoxilina-eosina.

La técnica inmunohistoquímica se realiza siguiendo los siguientes pasos:

Los cortes obtenidos se introducen en una estufa a una temperatura de entre 54-58°C aproximadamente para desparafinarlos. A continuación, y con objeto de desenmascarar los antígenos tisulares, se someten a un pretratamiento en máquina PT module (la marca comercial es thermo scientific), la cual aplica una combinación de calor, presión, acidez, en un tiempo determinado (ciclo de 20min a 95°C en un buffer ph8).

Después, se cargan las laminillas en la maquina automática de inmunotinción (Thermo Autostainer 480S) con el siguiente protocolo configurado, por estricto orden de aplicación:

- bloqueante de peroxidasa endógena. 10 min
- Anticuerpo primario. El tiempo varía en función del anticuerpo a aplicar (receptor de estrógenos 5min, receptor de progesterona 10 min, ki67 10 min.)
- Amplificador de señal de anticuerpo. 10 min.
- Polymer. 15 min (este polímero comercial hace la función de anticuerpo secundario).
- Cromógeno prediluido (a razón de 1gota por mililitro de sustrato). 5 min.
- Contraste con hematoxilina de Mayer. 2 min.

Entre cada paso, la máquina lava las laminillas con un buffer de lavado.

Al término de la inmunotinción, se deshidratan y montan las preparaciones.

A continuación, se indican las características de los anticuerpos primarios:

ki67

- monoclonal obtenido en conejo, clon SP6, prediluido a 1:50.

Receptor de estrógenos

- monoclonal obtenido en conejo, clon SP1, prediluido a 1:50.

Receptor de progesterona

- monoclonal obtenido en conejo, clon 16, prediluido a 1:50.

Los productos utilizados son suministrados por Vitro Master Diagnostica, incluyendo el kit de inmunodetección Master Polymer Plus Detection System-Peroxidase (MAD-000237QK)

### **3.5 Análisis estadístico**

El tamaño de la muestra del estudio es de 243 pacientes y ha quedado determinado por la necesidad de comparar estudios de imagen realizados con las mismas máquinas. Es decir, el mamógrafo, ecógrafo y la resonancia magnética a partir de las cuales se realizaron las imágenes valoradas fueron el mismo modelo durante el período de estudio (enero de 2015 a septiembre de 2018).

A continuación, se describen las etapas del análisis de los datos (tabla 3.2) y posteriormente las técnicas estadísticas utilizadas.

#### **3.5.1 Análisis exploratorio de las variables incluidas en el estudio**

En primer lugar, se han analizado y depurado los datos. A continuación, se ha realizado un análisis exploratorio de las características incluidas en el estudio, utilizando tanto herramientas gráficas como analíticas. En el caso de las variables cualitativas, se han utilizado tablas de frecuencias, gráficos de sectores y gráficos de barras. Para las variables cuantitativas, se han utilizado estimadores de localización y de dispersión, así como histogramas.

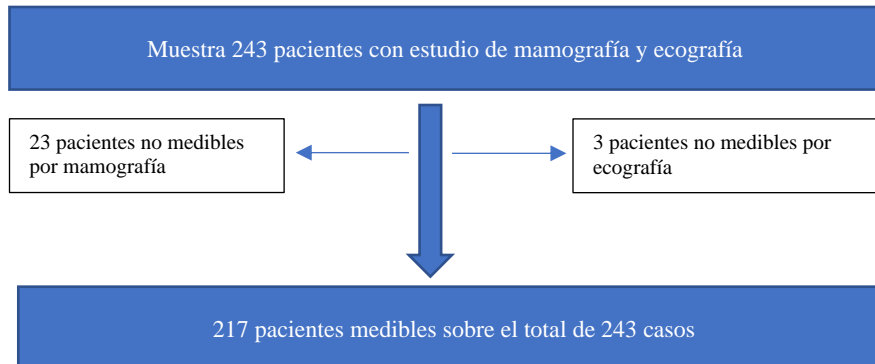
Etapa	Descripción de las etapas de análisis de los datos
1	Análisis de las variables demográficas, radiológicas e histopatológicas incluidas en el estudio.
2	Correlación radiopatológica en la muestra de pacientes con mamografía y ecografía así como en la muestra con mamografía, ecografía y resonancia.
3	Correlación del diámetro tumoral máximo entre las tres técnicas de imagen
4	Concordancia interobservador en las tres técnicas de imagen
5	Valoración de los factores histológicos y radiológicos relacionados con el tipo de tratamiento quirúrgico aplicado

**Tabla 3.2** Etapas de análisis de los datos.

### ***3.5.2 Correlación radiopatológica del diámetro máximo tumoral en cada una de las tres técnicas diagnósticas índice***

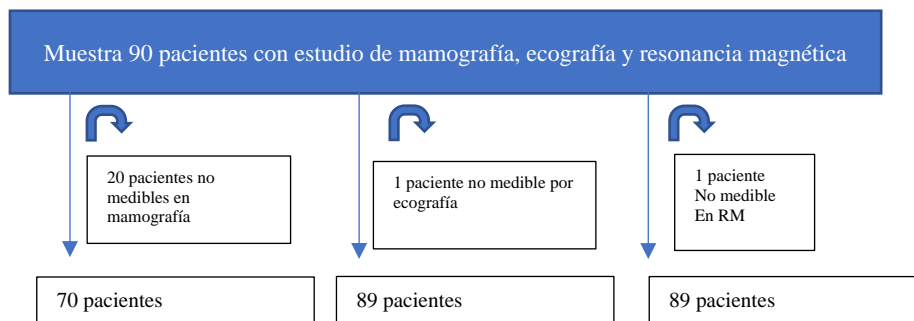
Se dividió la muestra de pacientes en aquellos que disponían de mamografía y ecografía (243 pacientes) y por otro lado en aquellos que disponían de mamografía, ecografía y resonancia magnética (90 pacientes). En ambos subgrupos, se comparó el diámetro máximo tumoral obtenido por el investigador principal con el diámetro tumoral histopatológico.

En el análisis de la muestra de 243 pacientes, se evaluaron las mamografías y las ecografías de 217 pacientes (Fig. 3.16).



**Figura 3.16.** Diagrama de flujo de la muestra obtenida en la correlación del grado de acuerdo de la combinación de las tres pruebas con el diámetro tumoral histológico

En el análisis de la muestra de 90 pacientes, se evaluaron las mamografías de 70 pacientes, las ecografías de 89 pacientes y las resonancias magnéticas de 89 pacientes (figura 3.17).

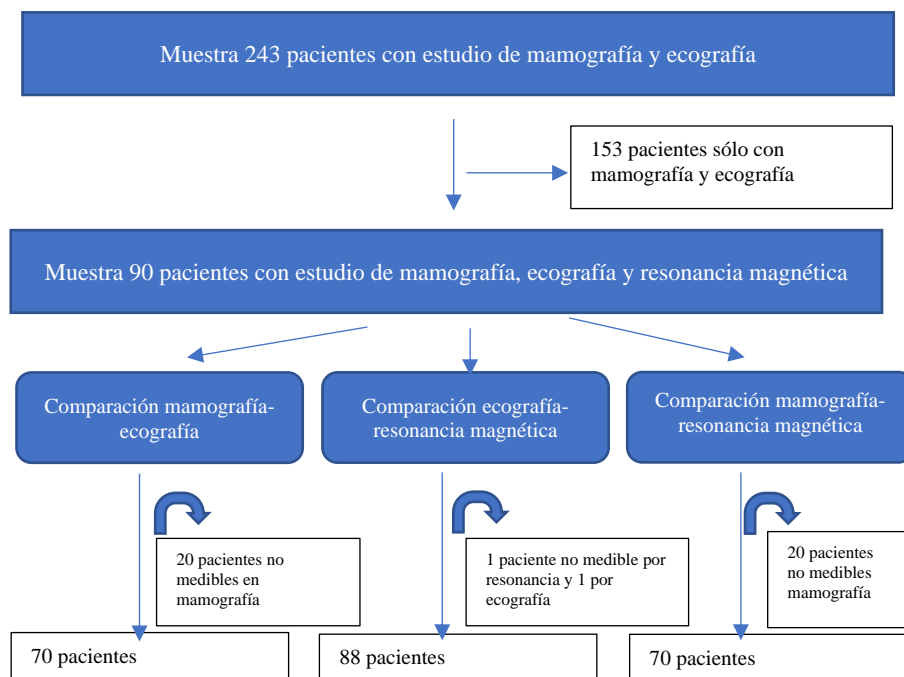


**Figura 3.17.** Diagrama de flujo de la muestra obtenida en la correlación del diámetro tumoral entre mamografía y ecografía



### 3.5.3 Concordancia intermétodo del diámetro máximo tumoral

Se dividió la muestra de pacientes en aquellos que disponían de mamografía y ecografía (243 pacientes) y por otro lado en aquellos que disponían de mamografía, ecografía y resonancia magnética (90pacientes). En ambos subgrupos, se comparó el diámetro máximo tumoral obtenido por el investigador principal para cada técnica de imagen entre sí (figura 3.18).



**Figura 3.18** Diagrama de flujo de la muestra obtenida en la correlación del diámetro tumoral entre mamografía, ecografía y resonancia magnética.

### **3.5.4 Concordancia interobservador en las tres técnicas de imagen.**

Para cada una de las tres técnicas de imagen analizadas (mamografía, ecografía y resonancia magnética) se ha evaluado la concordancia del diámetro máximo de la lesión tumoral entre la medición referida en el informe radiológico por un radiólogo con 20 años de experiencia en radiología mamaria (identificado como observador 1) y la medición obtenida por el investigador principal (identificado como observador 2) así como la mensurabilidad de la lesión.

### **3.5.5 Análisis de factores relacionados con el tratamiento quirúrgico aplicado**

Se ha analizado la probabilidad de que un paciente reciba una cirugía no conservadora ajustando un modelo de regresión logística univariante para determinados factores de interés (tabla 4.18 y 4.19)

### **3.5.6 Técnicas estadísticas**

El análisis estadístico se ha llevado a cabo utilizando los programas IBM® SPSS® Statistics 22 y R 3.6.2 para Microsoft® Windows.

A continuación, se describen las técnicas estadísticas, según la naturaleza de la característica a investigar.

Para evaluar la concordancia de las características cualitativas, se ha utilizado el porcentaje de concordancia y el coeficiente kappa estimado (simple para el caso de características dicotómicas y ponderado para características con más de dos categorías).

Para evaluar la concordancia de las características cuantitativas continuas, se ha utilizado el coeficiente de correlación de Pearson, la prueba t de Student

pareada, el coeficiente de correlación concordancia de Lin y herramientas gráficas como el gráfico de Bland-Altman o el gráfico de concordancia-supervivencia.

Sobre la muestra completa de pacientes, se ha realizado un análisis de la concordancia de los valores estimados del diámetro máximo tumoral mediante las técnicas de imagen (mamografía y ecografía) con los valores observados en la pieza quirúrgica utilizando las técnicas descritas anteriormente para variables continuas. Para cada una de las técnicas de imagen, se ha evaluado el grado de acuerdo en diferentes grupos de pacientes definidos por determinadas características anatomopatológicas de interés. También se han comparado los grados de acuerdo obtenidos con ambos métodos, utilizando herramientas analíticas (coeficientes de correlación-concordancia) y gráficas (gráficos de Bland-Altman y gráficos de concordancia-supervivencia). Para el cálculo de los intervalos de confianza asociados a los coeficientes de correlación-concordancia de cada método y la comparación entre métodos se ha utilizado la transformación z de Fisher de los valores estimados.

Este mismo análisis se ha reproducido sobre la muestra más reducida de pacientes en los que se ha realizado una resonancia magnética, evaluando la concordancia de cada una de las técnicas con el valor observado en la pieza quirúrgica, tanto de forma global como para determinados subconjuntos de pacientes de interés. A continuación, se han comparado los grados de acuerdo de las tres técnicas, corrigiendo los p-valores mediante el método de Bonferroni en el caso de realizar comparaciones múltiples.

Para evaluar la concordancia interobservador en las tres técnicas de imagen analizadas (mamografía, ecografía y resonancia magnética) para el criterio de mensurabilidad y el diámetro máximo tumoral, se han utilizado las técnicas descritas anteriormente según la naturaleza de la característica a investigar.

Finalmente, en el análisis de la probabilidad de que un paciente reciba una cirugía no conservadora se ha ajustado un modelo de regresión logística

univariante para determinados factores de interés, evaluando la significatividad individual de estas características como factores protectores o favorecedores de una cirugía no conservadora en este conjunto de pacientes. También se ha construido un modelo de regresión logística multivariante para evaluar el impacto conjunto de estas variables e identificar los factores significativos independientes. Se ha evaluado la capacidad predictiva de este modelo multivariante estimando la curva ROC (receiver operating characteristic curve) asociada a las probabilidades estimadas y el área que queda encerrada bajo ella. También se ha analizado el punto de corte que da lugar a una prueba diagnóstica con una sensibilidad y especificidad que maximiza el índice de Youden asociado.

En las estimaciones se han incluido intervalos de confianza con niveles de confianza del 95%. En todos los contrastes se han considerado pruebas bilaterales y un nivel de significación del 5%.

El porcentaje de concordancia mide la proporción de pacientes en los que dos observadores con una misma técnica (o un mismo observador con dos técnicas distintas) reportan resultados iguales, aunque no considera la posibilidad de que estas coincidencias sean debidas al azar.

El coeficiente kappa (73), en cambio, corrige el porcentaje de concordancia al descontar la proporción de la misma que puede ocurrir por azar. El coeficiente kappa toma valores entre -1 y 1, que pueden categorizarse según su valor (74) como sin acuerdo ( $\leq 0$ ), acuerdo insignificante ( $> 0$  y  $\leq 0,2$ ), acuerdo discreto ( $> 0,2$  y  $\leq 0,4$ ), acuerdo moderado ( $> 0,4$  y  $\leq 0,6$ ), acuerdo sustancial ( $> 0,6$  y  $\leq 0,8$ ) y acuerdo casi perfecto ( $> 0,8$  y  $\leq 1$ ).

El coeficiente de correlación de Pearson ( $r$ ) mide la intensidad de la asociación lineal de las estimaciones proporcionadas por dos observadores con un mismo método (o un observador con dos métodos distintos).

La prueba t de Student pareada permite contrastar si las diferencias medias de las estimaciones proporcionadas por dos observadores con un mismo método

(o un observador con dos métodos distintos) son iguales a cero, o si, por el contrario, existe una diferencia significativamente distinta de cero y, por lo tanto, una de las estimaciones es significativamente distinta de la otra.

El coeficiente de correlación-concordancia de Lin (CCC) (75) es un método para evaluar el grado de acuerdo superior al de la comparación de los coeficientes de variación, las pruebas t de Student pareadas, coeficientes de correlación de Pearson (r) o coeficientes de correlación intraclass. Se trata de una prueba muy robusta (no se modifica de manera significativa si no se cumplen los supuestos de normalidad) y aplicable incluso para tamaños muestrales pequeños. En teoría toma valores entre -1 (perfecta discordancia) y 1 (perfecta concordancia), aunque en la práctica con dos medidas que tratan de evaluar una misma característica tomará valores entre 0 y 1. El CCC define la fuerza del acuerdo de una forma exigente, en el caso de variables continuas, la valora como casi perfecta para valores mayores a 0,99; sustancial, de 0,95 a 0,99; moderada, de 0,90 a 0,95 y pobre cuando está por debajo de 0,90 (66). En el presente estudio, hemos considerado para valores mayores a 0,90, una concordancia excelente, entre 0,9-0,80 una concordancia sustancial, entre 0,8-0,7 moderada y cuando el valor de CCC es inferior a 0,7, una concordancia débil.

Además, junto al CCC, se ha estimado el “r”, teniendo en cuenta que “r” indica únicamente asociación entre variables y CCC indica concordancia entre variables.

El gráfico de Bland-Altman (68) es una herramienta que permite evaluar gráficamente la concordancia entre las estimaciones proporcionadas por dos observadores con un mismo método (o por un mismo observador con dos métodos distintos). Consiste en representar para cada sujeto la mejor estimación del verdadero valor (media de las dos estimaciones) en el eje de abscisas frente a la diferencia entre ambas estimaciones en el eje de ordenadas. Esto permite visualizar si las diferencias existentes son sistemáticas o se distribuyen al azar. Este

gráfico incluye también el sesgo medio entre ambas medidas (diferencia media entre ambos) y los límites de concordancia (entre los que se encuentra el 95% de las diferencias entre los métodos), lo que permite evaluar si los dos observadores (o métodos) pueden considerarse como concordantes e intercambiables. En aquellos casos en que queremos comparar las mediciones de un método con otro método considerado de referencia, debemos modificar el gráfico clásico de Bland-Altman colocando en el eje de abscisas el valor observado en el método de referencia en lugar del valor medio obtenido con los dos procedimientos, ya que de esta forma evitamos una relación artificial entre la diferencia y la magnitud (76).

Otra herramienta gráfica que hemos utilizado es el gráfico de concordancia-supervivencia (64). Este gráfico se ha modificado expresando en el eje de ordenadas el porcentaje de acuerdo y en el eje de abscisas la diferencia absoluta respecto al valor de referencia. Aunque este gráfico permite comparar fácilmente el grado de acuerdo al establecer un margen máximo de error respecto al valor de referencia, presenta desventajas respecto al gráfico de Bland-Altman por no permitir evaluar la existencia de diferencias sistemáticas o cambios en la magnitud de las diferencias en función de la magnitud de la medida.

# Capítulo 4.

---

## RESULTADOS





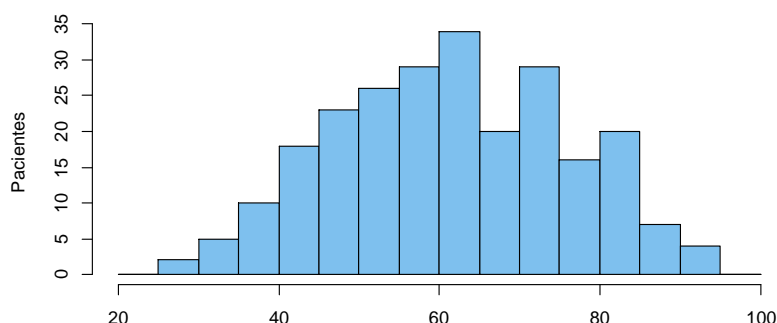
## RESULTADOS

### 4.1 Datos demográficos, clínicoradiológicos e histopatológicos de la muestra

La muestra de estudio se compone de 243 pacientes, todos ellos mujeres excepto uno de sexo masculino. La edad media y mediana a la cirugía es de 62 años de edad con un rango de edades de entre 27 y 94 años. (tabla 4.1, figura 4.1). La localización de la neoplasia tiene una distribución similar en ambas mamas y por cuadrantes (tabla 4.2, figura 4.2).

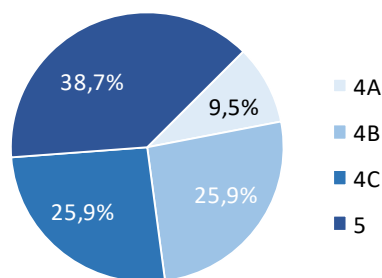
	Total
Total	243 (100%)
Sexo	
Hombre	1 (0,4%)
Mujer	242 (99,6%)
Edad (cirugía)	
Media (DT)	62,0 (14,7)
Mediana (Mín.-Máx.)	62 (27-94)

**Tabla 4.1.** Características demográficas de los pacientes.



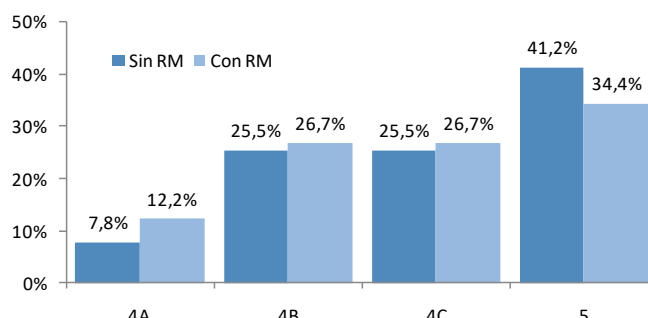
**Figura 4.1.** Distribución de los pacientes por edad (en años cumplidos).





**Figura 4.3.** Clasificación de las lesiones según el sistema BI-RADS en el conjunto de 243 pacientes analizados.

También se puede observar que la distribución de las lesiones según su clasificación BI-RADS es similar en el grupo de pacientes que disponen de resonancia magnética (RM) así como en los que no (figura 4.4).

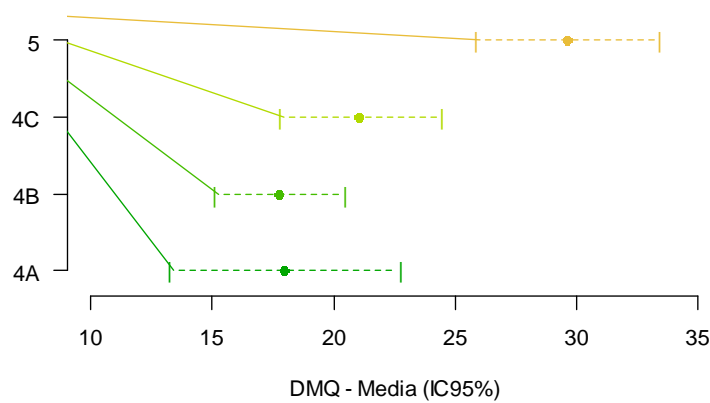


**Figura 4.4.** Clasificación BI-RADS de la lesión mamaria en función de la realización de RM.

Al obtener el diámetro máximo quirúrgico de las lesiones según la clasificación BI-RADS de la lesión mamaria, se observan importantes diferencias en los valores medios entre los diferentes BI-RADS ( $p$ -valor  $< 0,001$ ). Estas diferencias son relevantes entre los pacientes con categoría 5 (media de 29,6 mm) frente al resto de categorías con valores similares entre ellos (categoría 4-A (media de 18,0 mm), 4-B (media de 17,7 mm) y 4-C (media de 21,0 mm)) (tabla 4.3, figura 4.5).

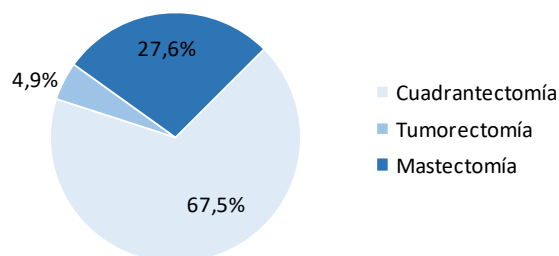
Medible	243 (100%)
Media (DT)	23,2 (15,6)
Mediana (Mín.-Máx.)	20 (2-90)
<=10 mm	49 (20,2%)
>10 mm y <=20 mm	94 (38,7%)
>20 mm y <=50 mm	89 (36,6%)
>50 mm	11 (4,5%)

**Tabla 4.3.** Diámetros máximos (mm) de los tumores en la pieza quirúrgica.



**Figura 4.5.** Diámetro máximo quirúrgico (DMQ) medio de las lesiones mamarias según la clasificación BI-RADS.

En cuanto al tratamiento quirúrgico aplicado, en 12 pacientes (4,9%) se realizó una tumorectomía, en 164 pacientes (67,5%) una cuadrantectomía y en 67 pacientes (27,6%) una mastectomía (figura 4.6.).



**Figura 4.6** Tipo de cirugía aplicada a los pacientes.

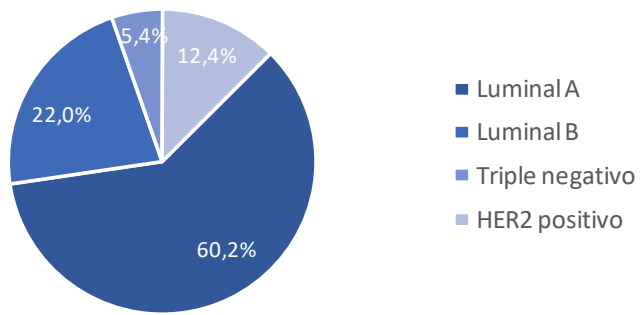
En las piezas quirúrgicas, se observa 81.1% de tumores con diagnóstico de carcinoma ductal infiltrante, 14.8% con diagnóstico de carcinoma lobulillar infiltrante y 4,1% con otros diagnósticos histológicos (son 10 pacientes, entre los cuales, 3 son carcinomas mucinosos, 4 son carcinomas papilares, 2 son carcinomas tubulares y 1 es un tumor phyllodes). También se observa predominio del grado histológico moderadamente diferenciado (47,3%) o bien diferenciado (21%) (tabla 4.4). La expresión de biomarcadores, la distribución inmunohistoquímica así como las características histopatológicas de los tumores se detallan en la tabla 4.4, tabla 4.5, tabla 4.6 y figura 4.7

	Total
Total	243 (100%)
Diagnóstico histopatológico	
Carcinoma ductal infiltrante	197 (81,1%)
Carcinoma lobulillar infiltrante	36 (14,8%)
Otros	10 (4,1%)
Grado histológico	
Bien diferenciado	51 (21,0%)
Moderadamente diferenciado	115 (47,3%)
Mal diferenciado	44 (18,1%)
No consta	33 (13,6%)

**Tabla 4.4.** Diagnóstico y grado histológicos de los tumores.

	Total		Total
Total	243 (100%)	Total	243 (100%)
Receptores de estrógenos		Nivel de Ki67(%)	
No expresa	1 (0,4%)	Muestra insuficiente	1 (0,4%)
Negativo	18 (7,4%)	Bajo (<20%)	168 (69,1%)
Positivo	224 (92,2%)	<5%	5 (2,0%)
Receptores de progesterona		5%-9%	52 (21,3%)
No expresa	1 (0,4%)	10-14%	57 (23,4%)
Negativo	92 (37,9%)	15-19%	55 (22,5%)
Positivo	150 (61,7%)	Alto (>=20%)	74 (30,5%)
Receptores HER2		20-29%	44 (18,1%)
No expresa	1 (0,4%)	30-49%	21 (8,6%)
Negativo	212 (87,2%)	>=50%	8 (3,3%)
Positivo	30 (12,3%)		

**Tabla 4.5.** Expresión de los marcadores inmunohistoquímicos en los tumores (no expresa corresponde a un tumor phyllodes maligno).



**Figura 4.7.** Clasificación molecular de los tumores.

En la figura 4.7, se han excluido dos pacientes de entre los 243 de la muestra, uno por muestra insuficiente para evaluar el nivel de Ki67 y uno por corresponder a un tumor phyllodes.

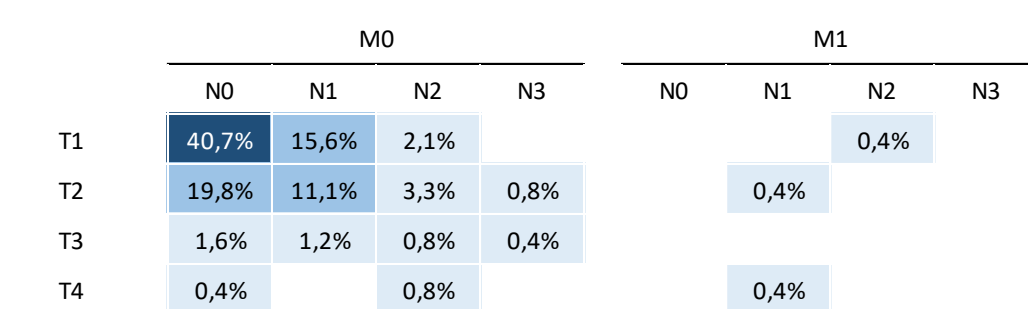
	Total
Total	243 (100%)
Presencia de componente de CDIS (carcinoma ductal in situ)	
No consta	7 (2,9%)
No se contempla	1 (0,4%)
No	59 (24,3%)
Sí	176 (72,4%)
Infiltración linfática adyacente al tumor principal	
No consta	2 (0,8%)
No se contempla	1 (0,4%)
No	134 (55,1%)
Sí	106 (43,6%)
Infiltración vascular adyacente al tumor principal	
No consta	3 (1,2%)
No se contempla	1 (0,4%)
No	204 (84,0%)
Sí	35 (14,4%)
Presencia de reacción desmoplástica	
No consta	226 (93,0%)
No se contempla	1 (0,4%)
No	3 (1,2%)
Sí	13 (5,3%)
Presencia de componente inflamatorio	
No consta	235 (96,7%)
No se contempla	1 (0,4%)
No	6 (2,5%)
Sí	1 (0,4%)
Presencia de necrosis	
No consta	30 (12,3%)
No	177 (72,8%)
Sí	36 (14,8%)

**Tabla 4.6** Características histopatológicas de los tumores (no se contempla corresponde a un tumor phyllodes, de características histológicas distintas).

En función del tamaño tumoral histológico, también se han clasificado los tumores según el TNM clínico observando que el estadiaje más frecuente es T1N0M0 (40,7% de casos) (tabla 4.7 y figura 4.8).

	Total
Total	243 (100%)
T	
T1 (<=20mm)	143(58,8%)
T2 (>20 y <=50mm)	86 (35,4%)
T3 (>50mm)	10 (4,1%)
T4 (Invasión pared costal y/o piel)	4 (1,6%)
N	
N0	152(62,6%)
N1 (axilar ipsilateral)	70 (28,8%)
N2 (axilar ipsilateral o mamaria interna sola)	18 (7,4%)
N3 (supraclavicular; axilar+mamaria interna; infraclavicular+axilar)	3 (1,2%)
M	
M0	240 (98,8%)
M1	3 (1,2%)

**Tabla 4.7** TNM clínico de los tumores.

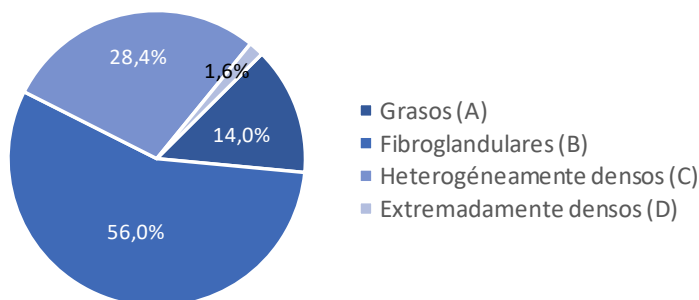


**Figura 4.8.** Distribución TNM clínico de los tumores.



## 4.2. Análisis de los parámetros de la mamografía

### 4.2.1 Patrón de composición tisular



**Figura 4.9** Distribución de los patrones de densidad mamaria en el total de 243 mamografías.

### 4.2.2 Tipo de lesión según quinta edición del sistema BI-RADS

Nódulo	Asimetría	Distorsión de la arquitectura	Micro-calcificaciones	Pacientes	%
Blanco	Blanco	Blanco	Blanco	23	9,5%
Azul	Blanco	Blanco	Blanco	107	44,0%
Blanco	Azul	Blanco	Blanco	47	19,3%
Blanco	Blanco	Azul	Blanco	9	3,7%
Blanco	Blanco	Blanco	Azul	7	2,9%
Azul	Azul	Blanco	Blanco	1	0,4%
Azul	Blanco	Blanco	Azul	20	8,2%
Blanco	Azul	Azul	Blanco	2	0,8%
Blanco	Azul	Blanco	Azul	23	9,5%
Blanco	Blanco	Azul	Azul	1	0,4%
Azul	Azul	Blanco	Azul	1	0,4%
Blanco	Azul	Azul	Azul	2	0,8%

**Figura 4.10.** Tipos de lesiones detectadas en las mamografías (azul = presencia; blanco = ausencia; total 243 pacientes).

### 4.3. Análisis de los parámetros de la ecografía

#### 4.3.1. Patrón de composición tisular

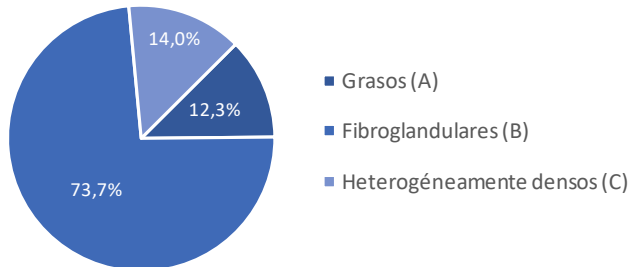


Figura 4.11 Distribución de los patrones radiológicos en el total de las 243 ecografías

#### 4.3.2 Tipo de lesión según la quinta edición del sistema BI-RADS

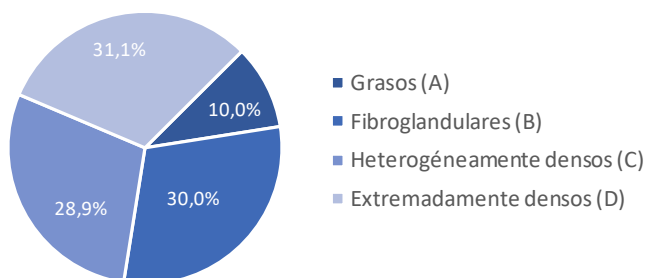
La distribución de las lesiones en los 243 pacientes analizados es la siguiente: 224 (92,2%) presentan nódulos, 15 (6,2%) presentan distorsiones de la ecoestructura, 41 (16,9%) presentan microcalcificaciones y en 3 (1,2%) no se observan lesiones visibles (figura 4.12).

Nódulo	Distorsión de la arquitectura	Micro-calcificaciones	Pacientes	%
Blanco	Blanco	Blanco	3	1,2%
Azul	Blanco	Blanco	190	78,2%
Blanco	Azul	Blanco	9	3,7%
Blanco	Blanco	Azul	1	0,4%
Azul	Blanco	Azul	34	14,0%
Blanco	Azul	Azul	6	2,5%

Figura 4.12 Tipos de lesiones detectadas en la ecografía (azul = presencia; blanco = ausencia; total=243 pacientes).

## 4.4 Análisis de los parámetros de la resonancia magnética (5ª edición sistema BI-RADS)

### 4.4.1 Composición global de las mamas y hallazgos



**Figura 4.13** Distribución de los pacientes en función de la cantidad de tejido fibroglandular en el estudio de resonancia magnética

	Total		Total
Pacientes con RM	90 (100%)	Pacientes con RM	90 (100%)
<b>Patrón de realce de fondo</b>		<b>Tipo de lesión (BIRADS)</b>	
Mínimo	60 (66,7%)	Nódulo	82 (91,1%)
Leve	22 (24,4%)	Realce no nodular	8 (8,8%)
Moderado	6 (6,7%)	<b>Curva cinética del tumor</b>	
Marcado	2 (2,2%)	Tipo II	28 (31,1%)
<b>Distribución patrón de realce de fondo</b>		Tipo III	62 (68,9%)
Simétrico	88 (97,8%)	Tipo I	0(0%)
Asimétrico	2 (2,2%)		

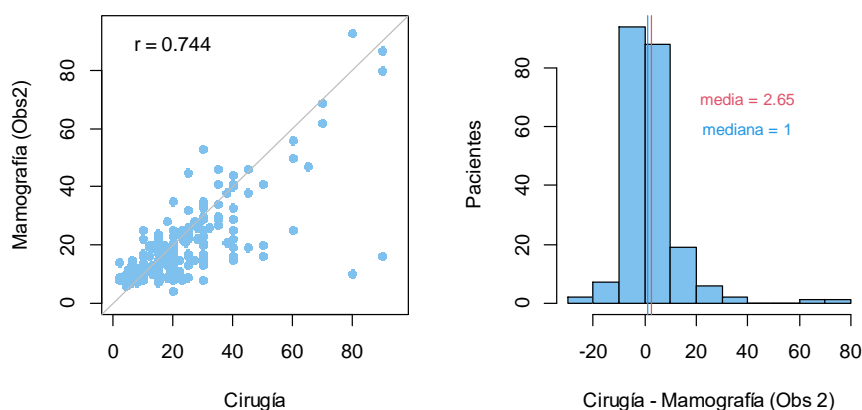
**Tabla 4.8** Descripción de los hallazgos de la resonancia magnética.

## 4.5. Correlación radiopatológica (muestra de 243 pacientes con mamografía y ecografía)

### 4.5.1. Correlación entre el diámetro mamográfico e histopatológico

Se han considerado únicamente las estimaciones que el investigador principal (observador 2) indicó medibles (220 de entre el total de 243).

En la Figura 4.14, se muestra el diagrama de dispersión asociado a estos valores. Esta figura también muestra el histograma de las diferencias de los valores medidos en la pieza quirúrgica respecto a los valores estimados mediante la mamografía. Se observa que, en general, la mamografía subestima el diámetro de la lesión tumoral respecto al valor quirúrgico con una subestimación media de 2,65 mm (IC95% 1,24–4,06mm). La diferencia entre ambas magnitudes es significativamente distinta de cero ( $p$ -valor  $< 0,001$ ), por lo que la estimación media obtenida mediante mamografía es significativamente menor que la observada en la pieza quirúrgica. Una forma de cuantificar la precisión de la mamografía para estimar el diámetro máximo tumoral de la pieza quirúrgica es mediante el error absoluto medio (EAM), que mide la distancia media de cada uno de los puntos del gráfico de dispersión respecto a la bisectriz del primer cuadrante (que es la situación en la que ambas medidas coinciden) y que en este caso es igual a 6,49mm.

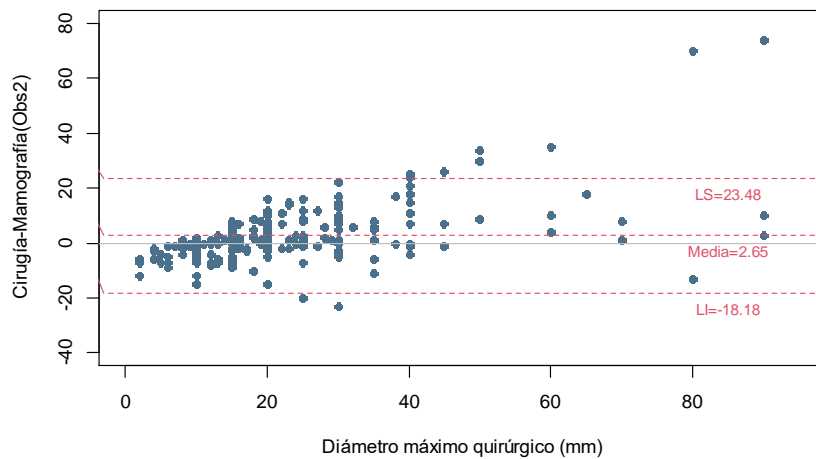


**Figura 4.14** Comparación del diámetro máximo estimado mediante mamografía con el observado en la pieza quirúrgica.

La bisectriz del primer cuadrante en el diagrama de dispersión representa la situación en la que el valor estimado mediante mamografía coincide con el valor observado en la pieza quirúrgica, lo que ocurre en 20 pacientes (9,1%). Todos los puntos por encima de esta bisectriz son pacientes en los que el diámetro máximo de la lesión observado en la pieza quirúrgica es inferior al valor estimado por la mamografía, lo que ocurre en 83 pacientes (37,7%). Por último, los puntos por debajo de esta bisectriz son pacientes en los que el diámetro máximo de la lesión observado en la pieza quirúrgica es superior al valor estimado por la mamografía, lo que ocurre en 117 pacientes (53,2%). Las mayores discordancias se producen en dos pacientes en los que la mamografía subestima mucho el diámetro máximo de la lesión (un paciente con un valor estimado por mamografía de 16 mm y un valor quirúrgico de 90 mm, y un paciente con un valor estimado por mamografía de 10 mm y un valor quirúrgico de 80 mm).

Para evaluar el grado de concordancia entre ambas medidas se ha estimado el CCC cuyo valor es 0,721 (IC95% 0,655–0,777)

La Figura 4.15 muestra el gráfico de Bland-Altman donde se representa en el eje de ordenadas la diferencia entre la estimación de ambos procedimientos y en el eje de abscisas el valor observado para el método de referencia (en este caso el tamaño de la pieza quirúrgica). En este gráfico, se muestra la diferencia media estimada, que en este caso se sitúa en 2,65 mm y que refleja el error sistemático o sesgo de la mamografía respecto al valor de la pieza quirúrgica. También se muestran los límites de concordancia (que se espera incluirán el 95% de las diferencias entre el valor de la pieza quirúrgica y la estimación realizada mediante la mamografía) y que en este caso se sitúan entre -18,18mm y 23,48mm. Este rango de confianza es muy amplio y nos indica la baja precisión de la mamografía en la estimación del diámetro máximo de la lesión tumoral respecto a la pieza quirúrgica. En el gráfico también observamos que existe cierta tendencia a un incremento en la subestimación para los tumores de mayor tamaño.



**Figura 4.15** Gráfico de Bland-Altman de las diferencias de diámetro tumoral entre la mamografía y la pieza quirúrgica.

#### **4.5.1.1. Impacto de las características histopatológicas y radiológicas sobre el grado de concordancia**

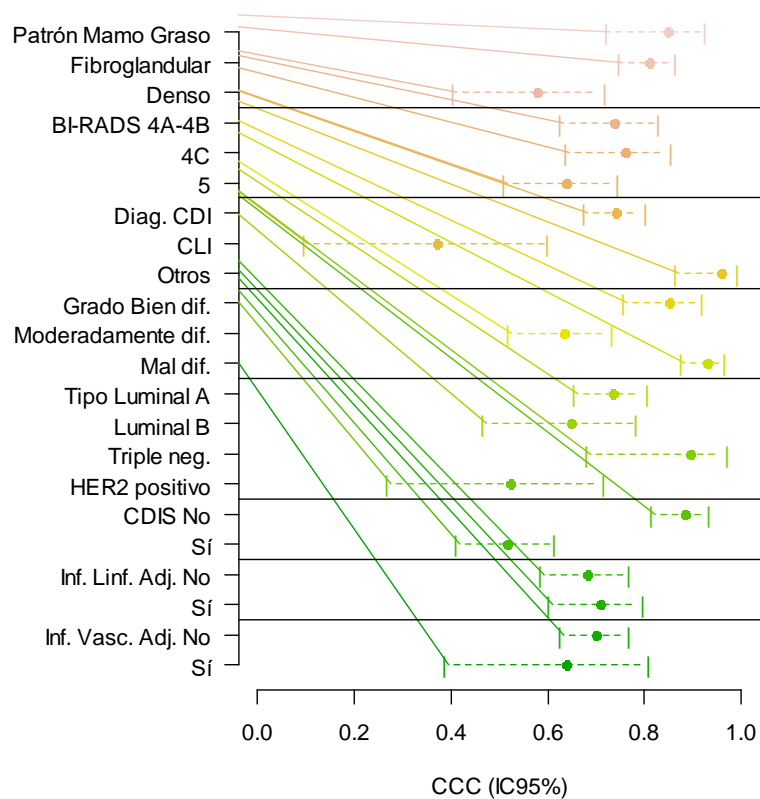
En la Tabla 4.9, se compara el grado de concordancia de la estimación obtenida mediante mamografía y el valor observado en la pieza quirúrgica para diferentes características histológicas.

	N	Sesgo medio (DT)	EAM	CCC	IC95%	
<b>Total</b>	220	2,65 (10,6)	6,49	0,721	0,655	0,777
<b>Patrón mamario mamografía</b>						
Graso	34	-0,65 (6,7)	5,06	0,847	0,717	0,921
Fibroglandular	130	1,68 (8,0)	5,42	0,810	0,743	0,861
Heterogéneo/Extremo denso	56	6,89 (15,7)	9,82	0,578	0,401	0,714
<b>Clasificación BI-RADS</b>						
4A-4B	74	1,59 (7,0)	5,30	0,739	0,621	0,824
4C	59	2,58 (8,9)	6,61	0,762	0,633	0,850
5	87	3,60 (13,8)	7,41	0,638	0,506	0,741
<b>Diagnóstico histopatológico</b>						
Carcinoma ductal infiltrante	180	2,27 (9,6)	6,02	0,742	0,671	0,800
Carcinoma lobulillar infiltrante	30	5,13 (16,2)	9,47	0,372	0,093	0,596
Otros	10	2,00 (6,9)	6,00	0,959	0,861	0,988
<b>Grado histológico</b>						
Bien diferenciado	46	0,52 (7,2)	5,09	0,852	0,752	0,914
Moderadamente diferenciado	105	3,83 (11,0)	6,82	0,634	0,513	0,730
Mal diferenciado	41	-0,17 (5,8)	4,51	0,930	0,872	0,962
<b>Tipo molecular</b>						
Luminal A	128	2,46 (9,8)	5,88	0,736	0,652	0,802
Luminal B	51	3,29 (14,1)	8,75	0,649	0,462	0,780
Triple negativo	12	-0,75 (6,6)	5,58	0,894	0,678	0,968
HER2 positivo	27	3,33 (8,6)	5,26	0,524	0,265	0,713
<b>Componente de CDIS</b>						
Ausencia	55	0,40 (9,0)	5,85	0,884	0,810	0,931
Presencia	157	3,28 (11,2)	6,66	0,516	0,406	0,611
<b>Infiltración linfática adyacente</b>						
No	123	2,08 (10,5)	6,36	0,684	0,581	0,765
Sí	94	3,26 (10,9)	6,64	0,709	0,599	0,792
<b>Infiltración vascular adyacente</b>						
No	186	2,48 (10,6)	6,15	0,700	0,623	0,764
Sí	30	3,37 (11,6)	8,70	0,639	0,383	0,804

**Tabla 4.9** Concordancia entre la medición tumoral mamográfica e histopatológica en función de distintas características histopatológicas y radiológicas.

En la Figura 4.16, observamos gráficamente estas estimaciones, identificando diferencias estadísticamente significativas para aquellas características cuyos intervalos de confianza no se solapan. En concreto, son reseñables las diferencias existentes en el grado de acuerdo de los pacientes con un patrón mamario en la mamografía graso o fibroglandular respecto a los pacientes con un patrón denso (heterogéneamente o extremamente). Observamos también que los pacientes con

un diagnóstico histopatológico de CLI presentan un peor grado de acuerdo, aunque el tamaño muestral es reducido en este grupo de pacientes. Otras características que incrementan el grado de acuerdo son: un grado histológico bien diferenciado, siendo el acuerdo superior en el grado mal diferenciado, el tipo molecular luminal A, el tipo triple negativo y la ausencia de componente CDIS.

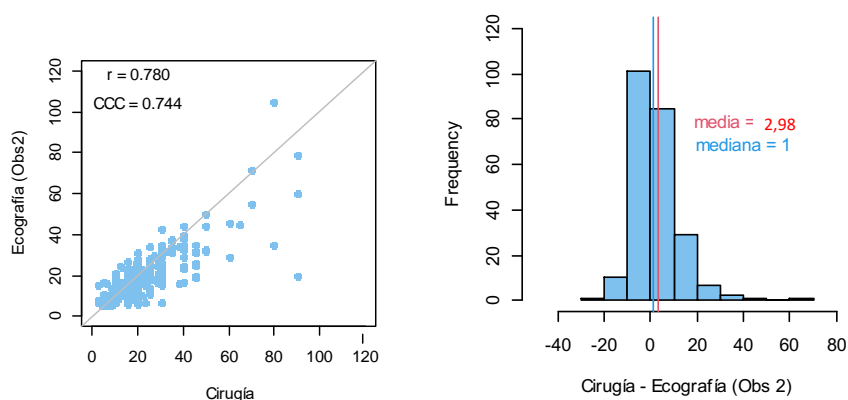


**Figura 4.16** Comparación coeficientes de correlación-concordancia de Lin entre medición tumoral mamográfica e histopatológica en función de características histopatológicas y radiológicas.

#### 4.5.2. Correlación entre diámetro ecográfico e histopatológico.

Se ha comparado el diámetro máximo del tumor estimado mediante ecografía con el tamaño tumoral en milímetros observado en el espécimen quirúrgico. De los 243 pacientes incluidos en el estudio, tenemos medición por ecografía por el investigador principal (observador 2) en 240 pacientes.





**Figura 4.17** Diferencias entre los valores estimados mediante ecografía y los observados en pieza quirúrgica

La ecografía subestima el diámetro de la lesión tumoral respecto al valor quirúrgico, con una subestimación media de 2,98 mm (IC95% 1,73–4,23 mm). La diferencia entre ambas magnitudes es significativamente distinta de cero ( $p$ -valor  $< 0,001$ ), por lo que la estimación media obtenida mediante ecografía es significativamente menor que la observada en la pieza quirúrgica.

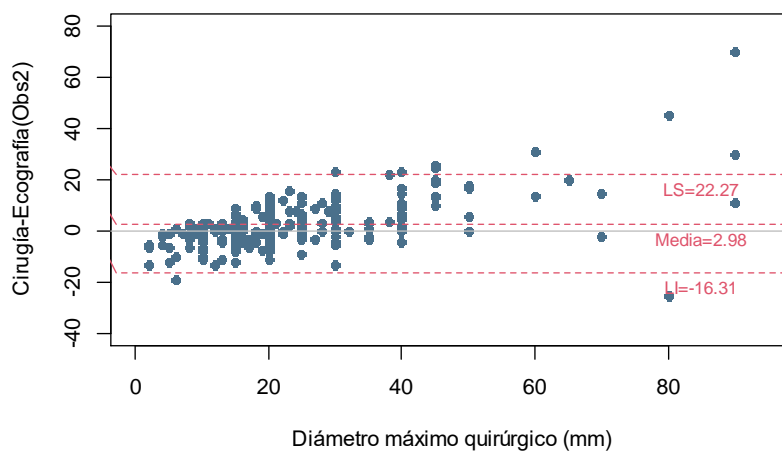
Se ha evaluado la concordancia entre los valores observados en la pieza quirúrgica y las mediciones por ecografía mediante CCC siendo su valor 0,744 (IC95% 0,687 - 0,793) (figura 4.17).

Una forma de cuantificar la precisión de la ecografía para estimar el diámetro máximo tumoral de la pieza quirúrgica es mediante el error absoluto medio (EAM), que mide la distancia media de cada uno de los puntos del gráfico de dispersión respecto a la bisectriz del primer cuadrante (que es la situación en la que ambas medidas coinciden) y que en este caso es igual a 6,59 mm.

La Figura 4.18 muestra el gráfico de Bland-Altman, representando en el eje de ordenadas la diferencia entre la estimación de ambos procedimientos y en el eje de abscisas el valor en la pieza quirúrgica.

Se observa la diferencia media estimada, 2,98 mm que refleja el error sistemático o sesgo de la ecografía respecto al valor de la pieza quirúrgica. También

se muestran los límites de concordancia (que se espera incluirán el 95% de las diferencias entre el valor de la pieza quirúrgica y la estimación realizada mediante la ecografía) situados entre -16,31 mm y 22,27 mm. Se trata de un rango de confianza muy amplio y nos indica la baja precisión de la ecografía en la estimación del diámetro máximo tumoral. Observamos también que el grado de acuerdo es mayor que el asociado a las mamografías y que se producen subestimaciones mayores en los pacientes con mayores diámetros diagnósticos, con 8 pacientes con diferencias por encima del límite superior de acuerdo.



**Figura 4.18** Gráfico de Bland-Altman de las diferencias del diámetro tumoral entre la ecografía y la pieza quirúrgica.

#### **4.5.2.1 Impacto de las características histopatológicas y radiológicas sobre el grado de concordancia.**

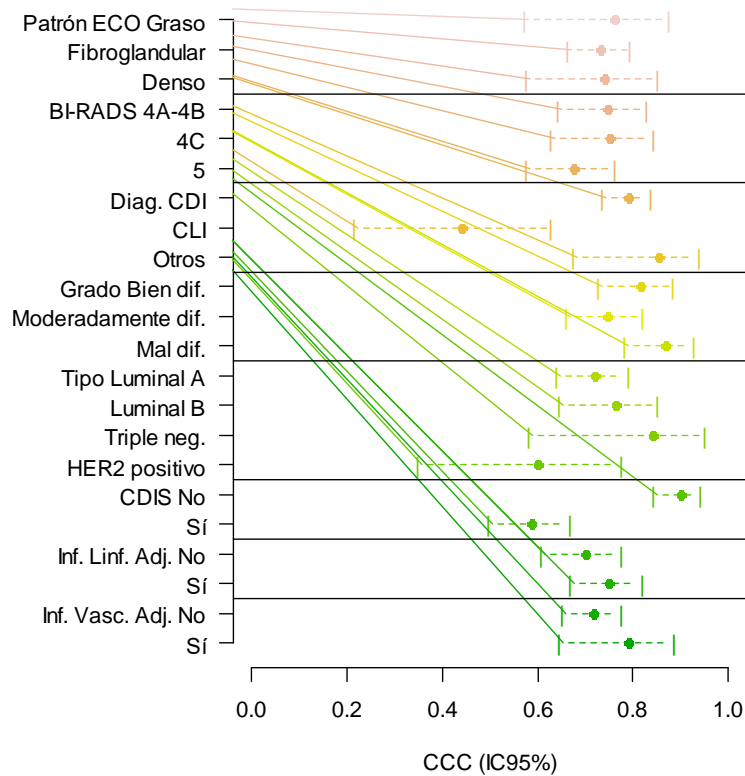
En la Tabla 4.10, se compara el grado de concordancia de la estimación obtenida mediante ecografía y el valor observado en la pieza quirúrgica para diferentes características anatomopatológicas y moleculares de interés.

	N	Sesgo medio (DT)	EAM	CCC	IC95%	
<b>Total</b>	<b>240</b>	<b>2,98 (9,8)</b>	<b>6,59</b>	<b>0,742</b>	<b>0,684</b>	<b>0,790</b>
<b>Patrón mamario ecografía</b>						
Graso	30	2,20 (8,9)	6,47	0,760	0,568	0,873
Fibroglandular disperso	176	2,85 (9,9)	6,33	0,731	0,660	0,790
Heterogéneo	34	4,35 (10,7)	8,06	0,740	0,573	0,848
<b>Clasificación BI-RADS</b>						
4A-4B	84	1,58 (6,9)	5,20	0,746	0,640	0,824
4C	62	3,40 (9,1)	6,85	0,751	0,624	0,840
5	94	3,96 (12,2)	7,66	0,677	0,572	0,759
<b>Diagnóstico histológico</b>						
Carcinoma ductal infiltrante	194	2,43 (8,5)	5,89	0,789	0,732	0,835
Carcinoma lobulillar infiltrante	36	5,33 (15,0)	9,83	0,441	0,211	0,625
Otros	10	5,30 (11,1)	8,50	0,853	0,672	0,937
<b>Grado histológico</b>						
Bien diferenciado	50	2,54 (7,5)	5,14	0,816	0,722	0,880
Moderadamente diferenciado	113	2,42 (9,4)	6,36	0,747	0,657	0,817
Mal diferenciado	44	2,23 (6,9)	5,32	0,870	0,779	0,925
<b>Tipo molecular</b>						
Luminal A	143	2,42 (10,2)	6,38	0,719	0,636	0,786
Luminal B	53	4,28 (10,2)	7,53	0,764	0,642	0,848
Triple negativo	13	0,23 (7,4)	5,92	0,844	0,577	0,948
HER2 positivo	29	3,86 (8,3)	5,72	0,601	0,346	0,774
<b>Presencia de componente de CDIS</b>						
No	59	0,98 (8,0)	5,59	0,900	0,839	0,939
Sí	173	3,41 (10,3)	6,79	0,586	0,494	0,664
<b>Infiltración linfática adyacente</b>						
No	132	2,84 (10,1)	6,42	0,699	0,605	0,774
Sí	105	2,90 (9,5)	6,66	0,750	0,665	0,815
<b>Infiltración vascular adyacente</b>						
No	201	2,62 (10,1)	6,52	0,717	0,647	0,774
Sí	35	4,09 (8,0)	6,43	0,791	0,643	0,882

**Tabla 4.10** Concordancia entre la medición tumoral ecográfica e histopatológica en función de características histopatológicas.

En la Figura 4.19, observamos gráficamente estas estimaciones identificando diferencias estadísticamente significativas para aquellas características cuyos intervalos de confianza no se solapan. Se observa que los pacientes con un diagnóstico histopatológico de CLI o con presencia de componente CDIS presentan

un peor grado de acuerdo que los pacientes con un diagnóstico histopatológico de CDI o con ausencia de componente CDIS. No existen diferencias estadísticamente significativas en el resto de comparaciones, con valores similares en los grupos de pacientes definidos.



**Figura 4.19** Comparación coeficientes de correlación-concordancia de Lin entre diámetro ecográfico e histopatológico en función de variables radiológicas e histopatológicas.

#### 4.6. Correlación radiopatológica (muestra de 90 pacientes con mamografía, ecografía y resonancia magnética).

Se ha realizado el análisis considerando las mediciones del investigador principal. Se debe tener en cuenta el posible impacto que este tamaño muestral más reducido tendrá en la precisión de los estimadores de algunos de los análisis.

#### **4.6.1 Mamografía**

De los 90 pacientes a los que se les ha realizado una resonancia magnética, tenemos estimación mediante mamografía por el segundo observador en 70 pacientes (20 pacientes con tumor no medible en la mamografía).

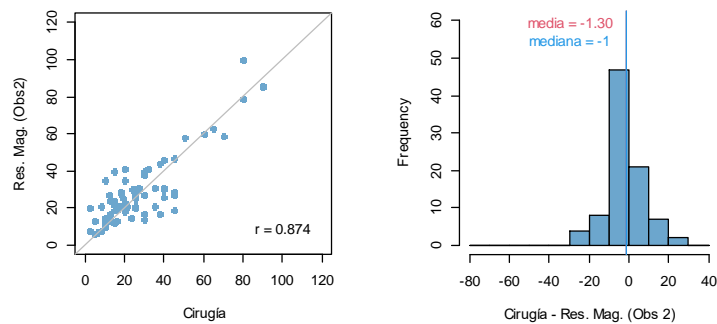
Se han observado unas diferencias respecto al valor quirúrgico que van desde una sobreestimación de 15 mm a una subestimación de 74 mm con un sesgo medio de 4,87 mm de subestimación del valor observado en la pieza quirúrgica. El error absoluto medio estimado es de 8,51 mm. El CCC en este caso toma un valor estimado de 0,633 (IC95% 0,484-0,747).

#### **4.6.2. Ecografía**

De los 90 pacientes a los que se les ha realizado una resonancia magnética, tenemos estimación mediante ecografía por el segundo observador en 89 pacientes (1 paciente con tumor no medible en ecografía). Se han observado unas diferencias respecto al valor quirúrgico que van desde una sobreestimación de 25 mm a una subestimación de 70 mm con un sesgo medio de 3,76 mm de subestimación del valor observado en la pieza quirúrgica. El error absoluto medio estimado es de 8,28mm. El CCC estimado es de 0,700 (IC95% 0,586-0,787).

#### **4.6.3 Resonancia Magnética**

De los 90 pacientes a los que se les ha realizado una resonancia magnética, tenemos estimaciones del diámetro máximo de la lesión tumoral por el investigador principal en 89 pacientes (1 paciente con tumor no medible en RM).



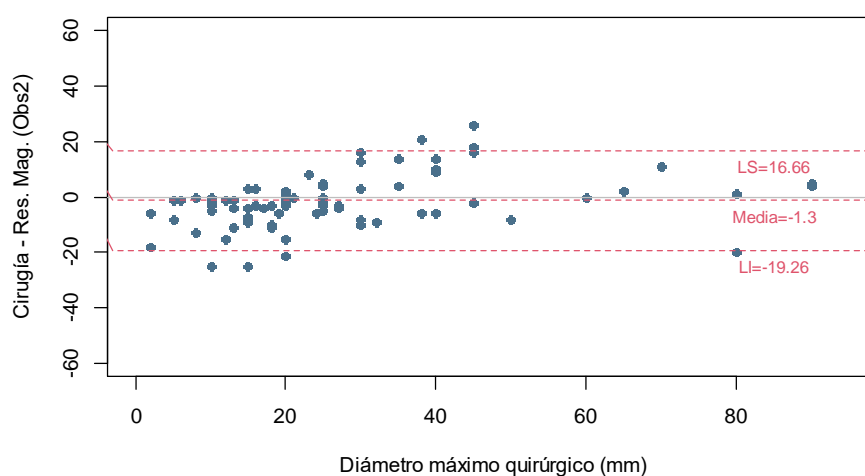
**Figura 4.20** Diferencias entre los valores estimados mediante resonancia magnética y los observados en la pieza quirúrgica.

En la Figura 4.20, identificamos gráficamente las diferencias observadas entre los valores obtenidos en la pieza quirúrgica y los estimados a partir de la RM. Muestra el diagrama de dispersión y el histograma de las diferencias de los valores medidos en la pieza quirúrgica respecto a los valores estimados mediante la resonancia magnética. Se observa que, en general, la RM sobreestima el diámetro de la lesión tumoral respecto al valor quirúrgico, con una sobreestimación media de 1,30mm (IC95% -0,63–3,23mm), no siendo esta diferencia significativamente distinta de cero (p-valor = 0,183), por lo que la estimación media obtenida mediante resonancia magnética no es significativamente distinta que la observada en la pieza quirúrgica.

Una forma de cuantificar la precisión de la resonancia magnética para estimar el diámetro máximo tumoral de la pieza quirúrgica es mediante el error absoluto medio (EAM), que mide la distancia media de cada uno de los puntos del gráfico de dispersión respecto a la bisectriz del primer cuadrante (que es la situación en la que ambas medidas coinciden) y que en este caso es igual a 6,65 mm.

El CCC es igual a 0,871 (IC95% 0,811 - 0,913). Observamos una concordancia entre los valores estimados mediante resonancia magnética y los observados en la cirugía superior a la obtenida en las otras dos técnicas.

La Figura 4.21 muestra el gráfico de Bland-Altman; en el eje de ordenadas se sitúa la diferencia entre la estimación de ambos procedimientos y en el eje de abscisas el tamaño tumoral en la pieza quirúrgica. La diferencia media estimada se sitúa en -1,30 mm y refleja el error sistemático o sesgo de la resonancia magnética respecto al valor de la pieza quirúrgica. Los límites de concordancia (95% de las diferencias entre el valor de la pieza quirúrgica y la estimación realizada mediante la resonancia magnética) se sitúan en el intervalo entre -19,26mm y 16,66mm.



**Figura 4.21** Gráfico de Bland-Altman: comparación de la diferencia entre el diámetro tumoral quirúrgico y el diámetro en la resonancia magnética frente al diámetro quirúrgico.

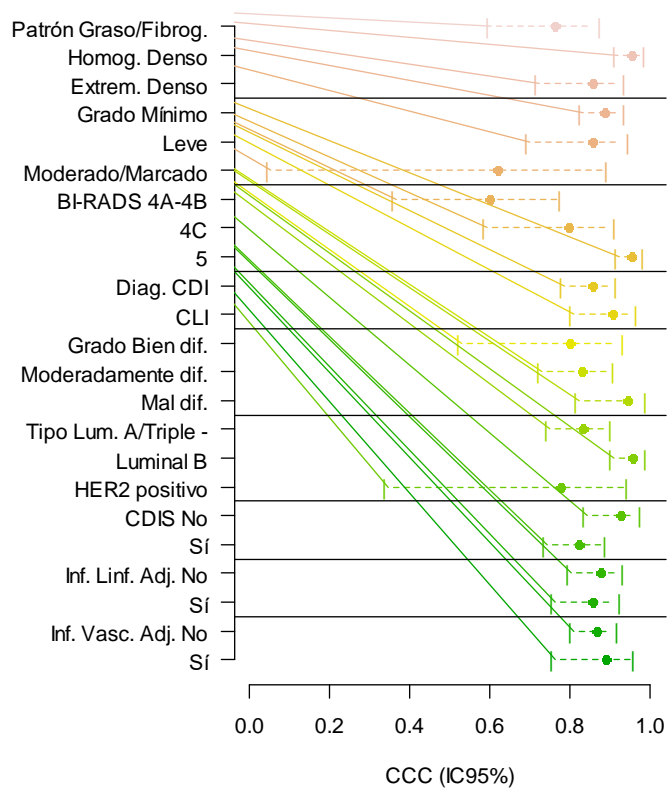
### 4.6.3.1 Impacto de las características histopatológicas y radiológicas sobre el grado de concordancia

	N	Sesgo medio (DT)	EAM	CCC	IC95%	
<b>Total</b>	<b>89</b>	<b>-1,30 (9,2)</b>	<b>6,65</b>	<b>0,871</b>	<b>0,811</b>	<b>0,913</b>
<b>Patrón mamario RM</b>						
Graso/Fibroglandular	36	-3,28 (10,4)	7,83	0,763	0,589	0,869
Heterogéneamente denso	26	-0,42 (6,5)	4,96	0,955	0,906	0,979
Extremadamente denso	27	0,48 (9,4)	6,70	0,855	0,710	0,930
<b>Realce de fondo parénquima</b>						
Mínimo	60	-1,47 (8,5)	6,13	0,888	0,819	0,931
Leve	21	0,76 (11,0)	7,62	0,857	0,686	0,939
Moderado/Marcado	8	-5,50 (8,0)	8,00	0,619	0,039	0,887
<b>Clasificación BI-RADS</b>						
4A-4B	35	-2,89 (8,5)	6,09	0,601	0,351	0,770
4C	23	-1,00 (12,4)	9,52	0,795	0,579	0,906
5	31	0,26 (6,8)	5,16	0,953	0,909	0,976
<b>Diagnóstico histopatológico</b>						
Carcinoma ductal infiltrante	66	-1,05 (9,5)	6,86	0,855	0,774	0,909
Carcinoma lobulillar infiltrante	22	-1,95 (8,5)	6,14	0,908	0,798	0,960
<b>Grado histológico</b>						
Bien diferenciado	15	0,20 (8,5)	6,73	0,801	0,516	0,926
Moderadamente diferenciado	47	-1,74 (9,8)	6,94	0,830	0,716	0,902
Mal diferenciado	11	-0,45 (7,3)	5,55	0,945	0,811	0,985
<b>Tipo molecular</b>						
Luminal A / Triple -	60	-2,07 (9,7)	7,10	0,834	0,737	0,897
Luminal B	19	1,32 (6,1)	5,11	0,958	0,896	0,983
HER2 positivo	10	-1,70 (10,2)	6,90	0,775	0,333	0,938
<b>Presencia de componente de CDIS</b>						
No	19	-4,53 (7,8)	6,11	0,927	0,829	0,970
Sí	68	-0,44 (9,5)	6,94	0,822	0,731	0,885
<b>Infiltración linfática adyacente</b>						
No	48	-0,96 (9,8)	6,67	0,876	0,789	0,928
Sí	40	-1,82 (8,5)	6,72	0,856	0,751	0,919
<b>Infiltración vascular adyacente</b>						
No	72	-1,68 (9,5)	6,88	0,867	0,795	0,914
Sí	16	0,12 (7,7)	5,88	0,891	0,751	0,954

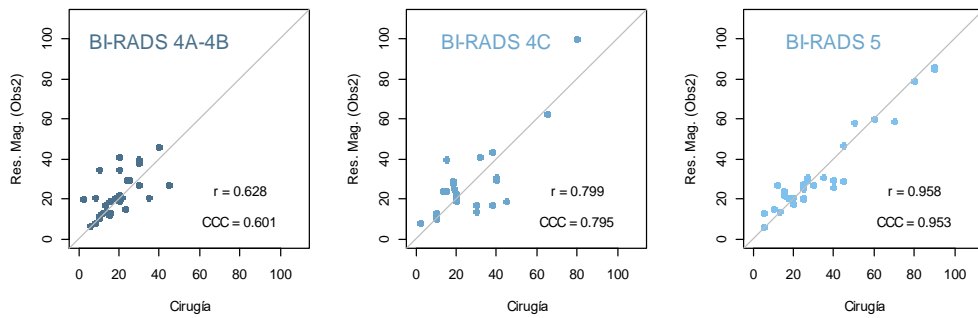
**Tabla 4.11** Comparación de la concordancia entre tamaño tumoral en resonancia magnética y tamaño histopatológico en función de características histopatológicas y radiológicas.



En la Figura 4.22, se observan diferencias estadísticamente significativas para aquellas características cuyos intervalos de confianza no se solapan. A pesar del reducido tamaño muestral de algunos de los grupos, existen importantes diferencias en el grado de concordancia de la RM respecto al diámetro máximo quirúrgico en función de la clasificación BI-RADS. Las lesiones clasificadas BI-RADS 5 tienen mayor concordancia frente a aquellas clasificadas BI-RADS 4A y 4B (figura 4.23). También se observan diferencias entre los pacientes según el tipo molecular del tumor, con una mayor concordancia de medidas en los pacientes con tumor de tipo luminal B y en función del patrón de realce de fondo del parénquima mamario con mayor concordancia de la medición en el patrón de realce mínimo y leve.



**Figura 4.22** Comparación coeficientes de correlación-concordancia de Lin entre diámetro en resonancia magnética e histopatológico en función de variables radiológicas e histopatológicas.



**Figura 4.23** Concordancia de la RM con el diámetro quirúrgico según clasificación BI-RADS.

#### **4.6.4 Grado de acuerdo de la combinación de las tres pruebas con el diámetro histopatológico.**

La Tabla 4.12 muestra el grado de concordancia de las estimaciones asociadas a cada uno de los métodos con el diámetro máximo quirúrgico observado. El error absoluto medio asociado a la estimación mediante resonancia magnética es 6,28mm, lo que supone un descenso del 22,7% respecto a la ecografía y del 27,8% respecto a la mamografía. Para evaluar el grado de concordancia de cada medida respecto al valor quirúrgico se ha calculado el CCC, con valores significativamente mayores para la resonancia magnética (CCC = 0,898) que los asociados a la ecografía (CCC = 0,719) (p-valor < 0,001) o a la mamografía (CCC = 0,630) (p-valor < 0,001). Por tanto, las mediciones obtenidas con RM presentan una mejor concordancia con las mediciones histopatológicas respecto a las obtenidas con mamografía o ecografía.

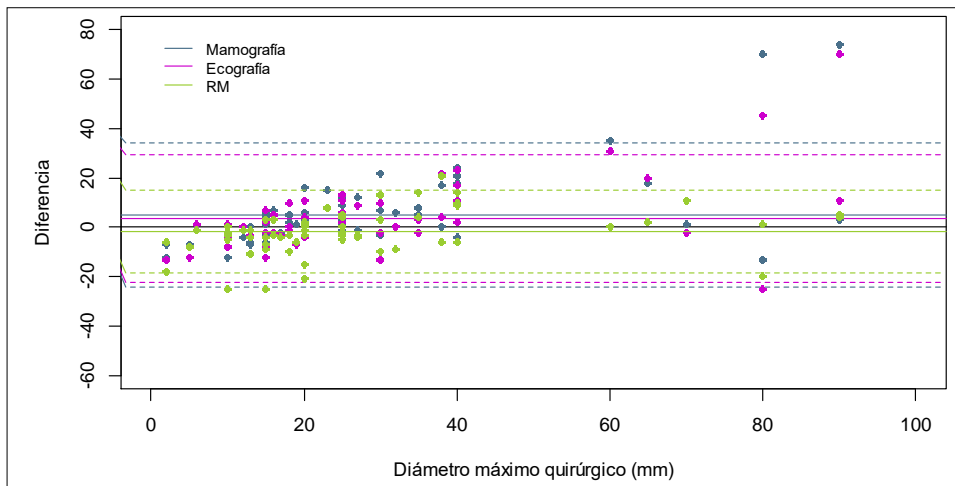
		Sesgo medio (DT)	EAM	r	CCC	IC95%	
Total	Mamografía	4,96 (14,8)	8,70	0,671	0,630	0,477	0,746
(n=70)	Ecografía	3,56 (13,2)	8,12	0,746	0,719	0,591	0,812
	Resonancia Magnética	-1,61 (8,6)	6,28	0,902	0,898	0,841	0,935

**Tabla 4.12** Comparación del grado de acuerdo de las tres técnicas de imagen con el valor quirúrgico.

La figura 4.24 muestra el gráfico de Bland-Altman asociado a las tres estimaciones. Se observa que la resonancia magnética presenta una concordancia muy superior a los otros dos métodos de estimación mediante imagen.

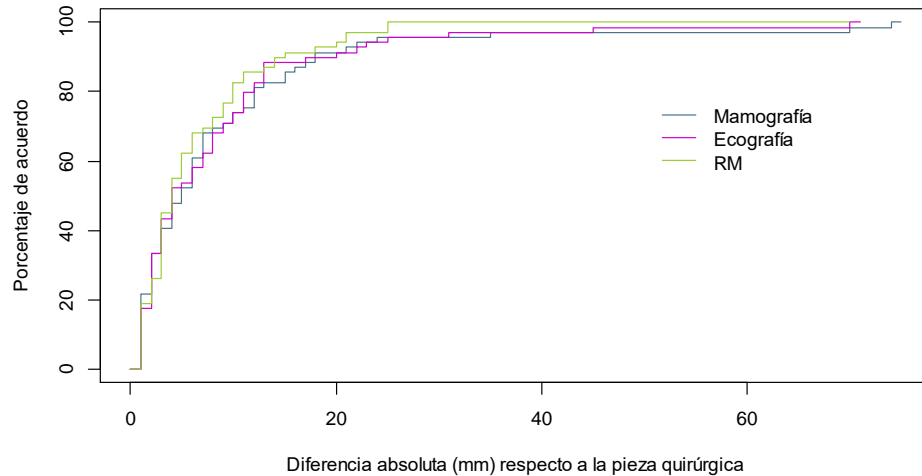
Existen importantes diferencias en el límite de acuerdo inferior (-24,12 mm para la mamografía, -22,35 mm para la ecografía y -18,50 mm para la resonancia) y en el límite de acuerdo superior (34,03 para la mamografía, 29,48 mm para la ecografía y 15,29 mm para la resonancia magnética), que son mucho más ajustados para la resonancia magnética.

En esta figura 4.24, también podemos ver el error sistemático o sesgo de cada técnica respecto al valor de la pieza quirúrgica, con una subestimación media de 4,96 mm con la mamografía, una subestimación media de 3,57 mm con la ecografía y una sobreestimación media de 1,61 mm con la resonancia magnética.



**Figura 4.24** Gráfico de Bland-Altman sobre la comparación de las diferencias de las tres técnicas de imagen frente al diámetro máximo en la pieza quirúrgica.

La Figura 4.25 muestra la evolución del porcentaje de acuerdo de las tres técnicas de imagen en función de la distancia en valor absoluto al diámetro máximo observado en la pieza quirúrgica. Se observa un comportamiento muy similar en las estimaciones de mamografía y ecografía y superior para la resonancia magnética que se sitúa por encima de las otras dos técnicas. Un 47,8% de los pacientes presentan una estimación en la mamografía que difiere en valor absoluto en menos de 5 mm del verdadero valor de la pieza quirúrgica, algo inferior al 52,2% observado en la ecografía y al 55,1% de la resonancia magnética. El porcentaje de pacientes con una estimación a menos de 10 mm en valor absoluto del verdadero valor observado en la pieza quirúrgica es del 71% para la mamografía y la ecografía y 76,8% en la resonancia magnética. El porcentaje de pacientes con una estimación a menos de 15 mm en valor absoluto del verdadero valor observado en la pieza quirúrgica es del 79,4% para la mamografía, 85,3% para la ecografía y 89,9% para la resonancia. El porcentaje de pacientes con una estimación a menos de 20 mm en valor absoluto del verdadero valor observado en la pieza quirúrgica es del 91,3% para la mamografía, 89,9% en la ecografía y 92,8% en la resonancia.



**Figura 4.25** Porcentaje de acuerdo de las tres técnicas de imagen en función de la distancia en valor absoluto al valor de la cirugía.

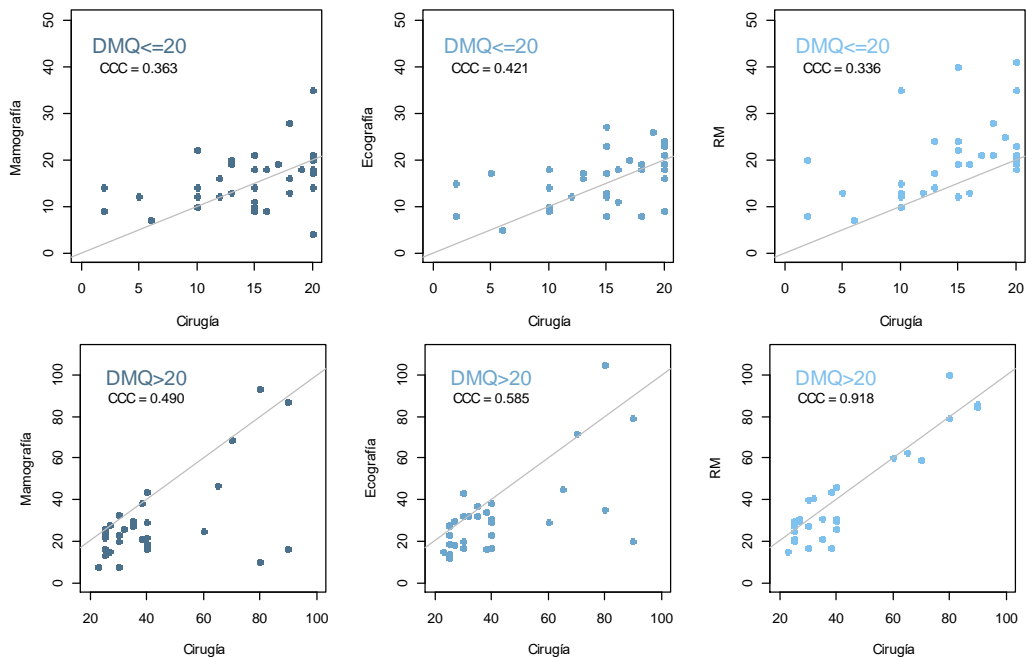
#### 4.6.4.1 Impacto del tamaño tumoral

En la Tabla 4.13, se muestra el sesgo en la estimación y el grado de acuerdo de cada una de las tres técnicas en función del diámetro máximo del tumor observado en la pieza quirúrgica para los 70 pacientes en los que disponemos de las tres medidas. Se han clasificado los tumores en dos grupos en función del diámetro máximo quirúrgico (DMQ): 38 pacientes con DMQ  $\leq 20$  mm y 32 pacientes con DMQ  $> 20$  mm. Hay que tener en cuenta que el reducido número de pacientes dará lugar a estimaciones de baja precisión con amplios intervalos de confianza, así como incrementará el impacto de los datos anómalos en las estimaciones. Se observa que el grado de concordancia de las tres técnicas es muy pobre en los tumores de menor diámetro, mientras que la resonancia es claramente superior en la estimación de tumores grandes.

		Sesgo medio (DT)	EAM	r	CCC	IC95%
DMQ ≤ 20 mm (n=38)	Mamografía	-1,11 (6,1)	4,53	0,374	0,363	0,063 0,602
	Ecografía	-1,26 (5,6)	4,26	0,436	0,421	0,132 0,644
	Res. Magnética	-4,97 (7,3)	5,76	0,452	0,336	0,121 0,522
DMQ > 20 mm (n=32)	Mamografía	12,4 (18,7)	13,8	0,584	0,490	0,223 0,690
	Ecografía	9,5 (17,1)	12,8	0,650	0,585	0,327 0,762
	Res. Magnética	2,5 (8,4)	6,90	0,929	0,918	0,841 0,959

**Tabla 4.13** Comparación del grado de acuerdo entre las tres técnicas de imagen según diámetro máximo quirúrgico (DMQ) observado.

En la Figura 4.26, se muestra gráficamente el comportamiento de las tres técnicas de imagen en la medición tumoral en función del diámetro tumoral observado en la pieza quirúrgica.



**Figura 4.26** Concordancia de la medición tumoral por imagen con el diámetro máximo quirúrgico según tamaño tumoral.

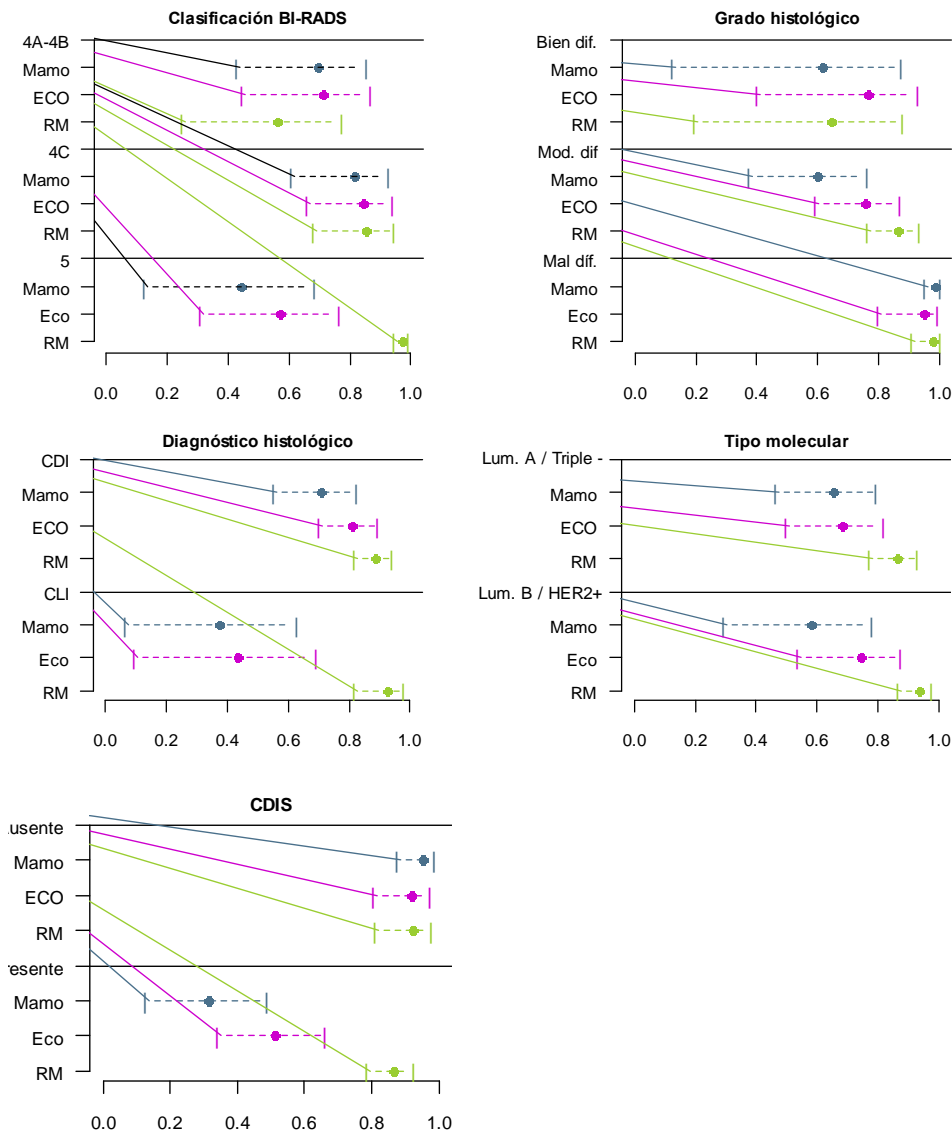
#### 4.6.4.2 Impacto de las características histopatológicas y radiológicas.

En la Tabla 4.14, se ha comparado el grado de acuerdo obtenido con las tres técnicas de imagen para los pacientes en función de la clasificación BI-RADS y de algunas características asociadas al diagnóstico anatómo-patológico de interés. En este análisis es importante tener en cuenta que el reducido tamaño muestral dificulta la estimación de los coeficientes con la suficiente precisión y por tanto la detección de diferencias estadísticamente significativas, elevando al mismo tiempo el efecto de posibles valores atípicos en las estimaciones.

	N	Cirugía - Mamo			Cirugía - Eco			Cirugía - RM		
		CCC	IC95%	IC95%	CCC	IC95%	IC95%	CCC	IC95%	IC95%
Total	69	0,630	0,478	0,746	0,719	0,591	0,812	0,898	0,841	0,935
<b>Clasificación BI-RADS</b>										
4A-4B	24	0,693	0,422	0,850	0,711	0,440	0,863	0,561	0,244	0,769
4C	20	0,815	0,600	0,920	0,843	0,654	0,932	0,853	0,673	0,938
5	25	0,441	0,120	0,679	0,573	0,303	0,758	0,971	0,939	0,986
<b>Diagnóstico histopatológico</b>										
CDI	51	0,708	0,546	0,819	0,811	0,693	0,886	0,887	0,810	0,934
CLI	17	0,375	0,059	0,623	0,434	0,088	0,687	0,925	0,811	0,971
<b>Grado histológico</b>										
Bien dif.	11	0,615	0,118	0,866	0,765	0,394	0,922	0,646	0,187	0,874
Mod. dif.	39	0,597	0,368	0,758	0,757	0,587	0,863	0,865	0,759	0,927
Mal dif.	8	0,989	0,945	0,998	0,949	0,792	0,988	0,977	0,901	0,995
<b>Tipo molecular</b>										
Lum. A / Triple -	44	0,653	0,459	0,787	0,683	0,491	0,811	0,864	0,766	0,923
Lum. B / HER2+	25	0,580	0,288	0,773	0,742	0,532	0,866	0,935	0,859	0,970
<b>Componente CDIS</b>										
Ausente	16	0,951	0,869	0,982	0,921	0,799	0,970	0,923	0,803	0,971
Presente	51	0,314	0,120	0,485	0,511	0,334	0,654	0,864	0,778	0,919

**Tabla 4.14** Grado de concordancia de las tres técnicas según características histopatológicas.

La Figura 4.27 muestra una comparación del grado de acuerdo de las tres técnicas para diferentes factores observando, en general, mayor grado de acuerdo para la resonancia magnética. Estas diferencias son muy significativas con respecto a las dos otras técnicas en los pacientes con una clasificación BI-RADS 5, presencia de CDIS, diagnóstico histopatológico CLI o tipo molecular Luminal B / HER2+.



**Figura 4.27** Comparación del grado de concordancia de las tres técnicas de imagen según diferentes factores histopatológicos y radiológicos.

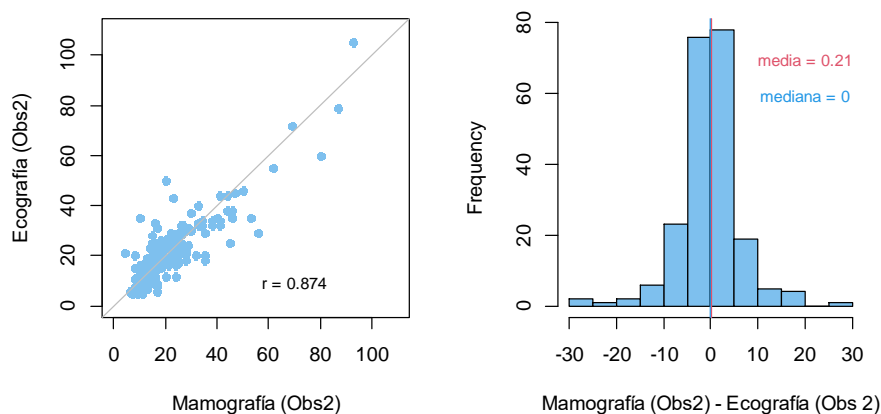


## 4.7. Concordancia intermétodos diagnósticos

### 4.7.1. Correlación del diámetro máximo tumoral entre mamografía y ecografía (muestra de 243 pacientes)

Se han comparado las medidas estimadas medibles a partir de la mamografía respecto a las de la ecografía recogidas por el investigador principal (observador 2). Se dispone de 217 casos medibles sobre el total de los 243 pacientes en que se realizaron ambas técnicas diagnósticas (figura 3.16).

En la Figura 4.28, observamos el diagrama de dispersión asociado a estos valores. También observamos el histograma de las diferencias de los valores observados en la mamografía menos los valores estimados mediante la ecografía. De los 217 pacientes en los que tenemos ambas medidas, en 107 (49,3%) la estimación de la mamografía es mayor, en 85 (39,2%) la estimación de la ecografía es mayor y en 25 (11,5%) coinciden ambas medidas. Para evaluar el grado de concordancia entre ambas medidas, se ha estimado el CCC cuyo valor es igual a 0,873 (IC95% 0,838–0,901).

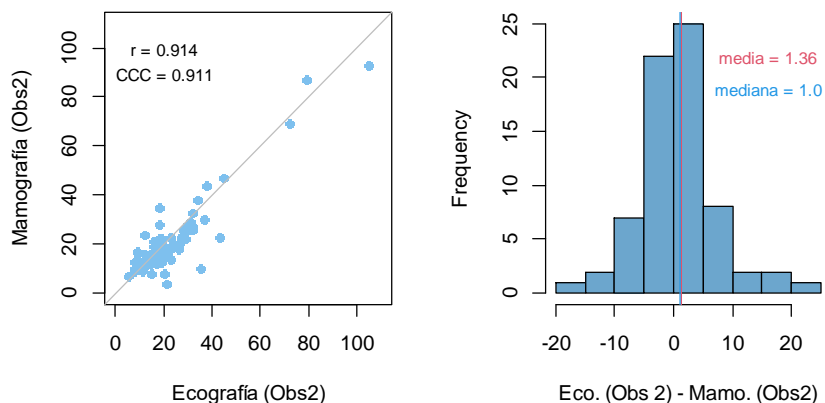


**Figura 4.28** Comparación del diámetro máximo estimado de la lesión mediante mamografía y ecografía (n=217).

#### 4.7.2 Correlación del diámetro máximo tumoral entre mamografía, ecografía y resonancia magnética (muestra de 90 pacientes).

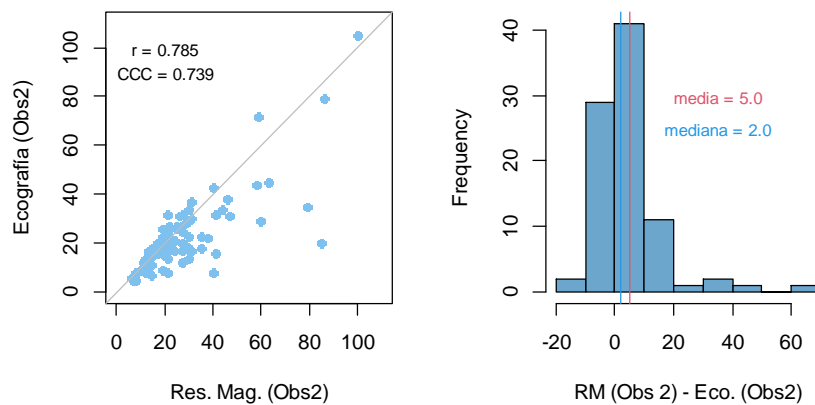
A continuación, se han comparado las medidas estimadas a partir de la mamografía, ecografía y resonancia magnética por el observador 2 sobre los 90 pacientes en los que se han aplicado las tres técnicas de diagnóstico por imagen.

En la Figura 4.29, se comparan los valores estimados a partir de la mamografía con los estimados mediante ecografía sobre los 70 pacientes con ambas medidas de entre el subconjunto de 90 pacientes (figura 3.17). Tenemos una diferencia media de 1,36 mm a favor de la ecografía que no es significativamente distinto de cero ( $p$ -valor = 0,092) y un CCC estimado de 0.911 (IC95% 0,860-0,943).



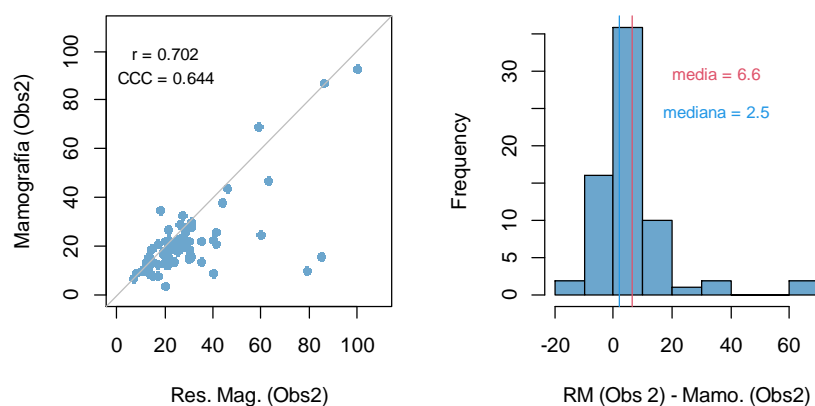
**Figura 4.29** Comparación del diámetro máximo estimado de la lesión mediante ecografía y mediante mamografía (n=70).

En la Figura 4.30, se comparan los valores estimados a partir de la ecografía con los estimados mediante resonancia magnética para los 88 pacientes con ambas medidas (figura 3.17). Tenemos una diferencia media de 5,03 mm a favor de la resonancia magnética, que es significativamente distinto de cero ( $p$ -valor < 0,001), con un CCC estimado de 0,739 (0,637-0,816).



**Figura 4.30** Comparación del diámetro máximo estimado de la lesión mediante ecografía y mediante RM.

Por último, en la figura 4.31, se comparan los valores estimados a partir de la mamografía con los estimados mediante resonancia magnética en el subconjunto de 70 pacientes con ambas medidas (figura 3.17). Tenemos una diferencia media de 6,56 mm a favor de la resonancia magnética, que es significativamente distinto de cero ( $p$ -valor  $< 0,001$ ), con un CCC estimado de 0,644 (IC95% 0,498-0,754).



**Figura 4.31** Comparación del diámetro máximo estimado de la lesión mediante mamografía y mediante RM.

## 4.8 Concordancia interobservador del diámetro tumoral en las tres técnicas de imagen

### 4.8.1 Concordancia interobservador en mamografía

#### 4.8.1.1 Criterio de mensurabilidad

La Tabla 4.15 muestra un resumen de los valores referidos en los informes radiológicos (observador 1) frente a los valores medidos por el investigador principal (observador 2).

Observador 1		Observador 2	
No consta	213(87,7%)	No consta	0 (0,0%)
No medible	21 (8,6%)	No medible	23 (9,5%)
Medible	9 (3,7%)	Medible	220(90,5%)
Media (DT)	41,2 (22,9)	Media (DT)	20,5 (13,3)
Mediana (Mín.-Máx.)	46 (13-77)	Mediana (Mín.-Máx.)	17 (4-93)
<=10 mm	0 (0,0%)	<=10 mm	38 (17,3%)
>10 mm y <=20 mm	3 (33,3%)	>10 mm y <=20 mm	103(46,8%)
>20 mm y <=50 mm	4 (44,4%)	>20 mm y <=50 mm	72 (32,7%)
>50 mm	2 (22,2%)	>50 mm	7 (3,2%)

**Tabla 4.15** Comparación de la medición tumoral en las mamografías por dos observadores.  
(no medible=no visible; no consta= no se indica medición en informe radiológico)

En primer lugar, se ha valorado el grado de acuerdo entre ambos observadores respecto al criterio de mensurabilidad del diámetro máximo a partir de la mamografía. De los 30 pacientes cuya mamografía ha sido evaluada por ambos observadores, 20 (66,7%) han sido identificados como no medibles por ambos observadores, 9 (30,0%) han sido identificados como medibles por ambos observadores y 1 (3,3%) ha sido identificado como medible para el observador 2 y como no medible por el observador 1.

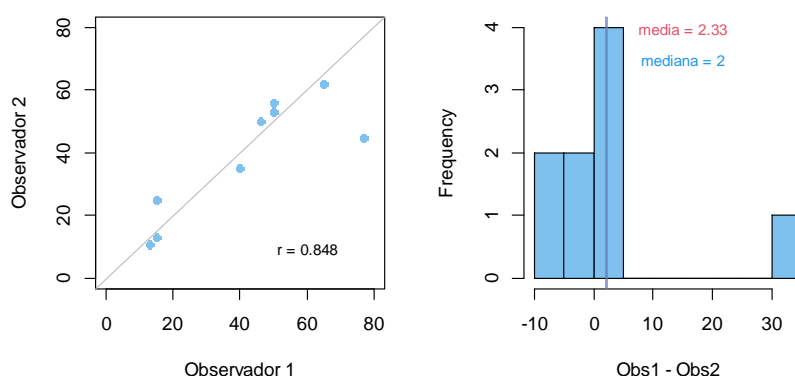
En 29 pacientes (96,7%) se ha producido un acuerdo sobre la mensurabilidad del diámetro máximo, con un coeficiente kappa de Cohen estimado de 0.923 (IC95% 0.775-1.000).

#### 4.8.1.2 Diámetro máximo tumoral

A continuación, se ha valorado el grado de acuerdo en los diámetros máximos estimados por ambos observadores para los 9 pacientes que ambos han considerado medibles.

La Figura 4.32 (izquierda) muestra el gráfico de dispersión de los valores estimados, observándose que casi todas las estimaciones se encuentran próximas a la bisectriz del primer cuadrante (ambos observadores estiman el mismo valor) a excepción de un paciente con un diámetro máximo estimado por el observador 1 (77 mm) mucho mayor que por el observador 2 (45 mm).

La Figura 4.32 (derecha) muestra el histograma de las diferencias de las estimaciones de los dos observadores identificando estimaciones muy similares entre ambos y una diferencia media de 2,33 mm (IC95% -6,99–11,66 mm). El grado de acuerdo entre las estimaciones de ambos observadores se ha evaluado mediante el coeficiente de correlación-concordancia de Lin (CCC) cuyo valor es igual a 0,827 (IC95% 0,451–0,954) aunque hay que tener en cuenta el reducido número de pacientes valorados.



**Figura 4.32** Diámetros máximos estimados (en mm) mediante mamografía por los dos observadores.

## 4.8.2 Concordancia interobservador en ecografía

### 4.8.2.1 Criterio de mensurabilidad

La Tabla 4.16 muestra un resumen de los valores referidos en el informe radiológico (observador 1) frente a los valores medidos por el investigador principal (observador 2).

Observador 1		Observador 2	
No consta	3 (1,2%)	No consta	0 (0,0%)
No medible	3 (1,2%)	No medible	3 (1,2%)
Medible	237 (97,5%)	Medible	240 (98,8%)
Media (DT)	18,7 (12,5)	Media (DT)	20,3 (12,5)
Mediana (Mín.-Máx.)	17 (4-100)	Mediana (Mín.-Máx.)	18 (5-105)
<=10 mm	63 (26,6%)	<=10 mm	46 (19,2%)
>10 mm y <=20 mm	102 (43,0%)	>10 mm y <=20 mm	105 (43,8%)
>20 mm y <=50 mm	67 (28,3%)	>20 mm y <=50 mm	84 (35,0%)
>50 mm	5 (1,7%)	>50 mm	5 (2,1%)

**Tabla 4.16** Comparación de la medición tumoral en ecografía por dos observadores. (no medible=no visible; no consta= no se indica medición en informe radiológico)

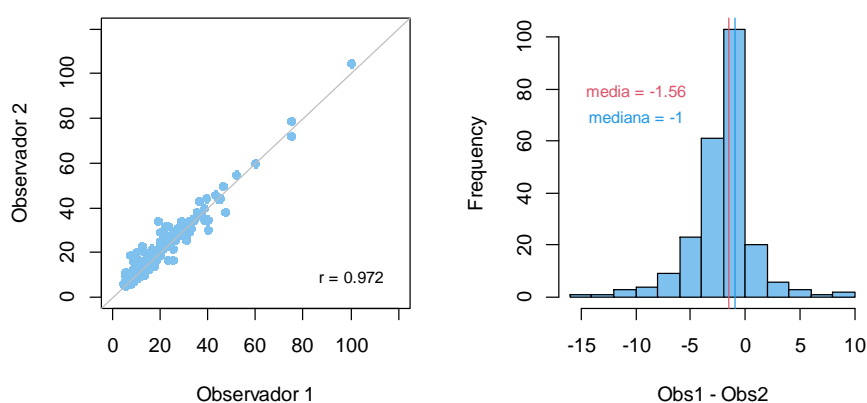
Se ha evaluado el grado de concordancia en el criterio de mensurabilidad de los dos observadores. De los 240 pacientes para los que disponemos de ambas valoraciones, 3 (1,2%) han sido identificados como no medibles por ambos observadores y 237 (98,8%) han sido identificados como medibles por ambos. Por tanto, se ha producido un acuerdo sobre la mensurabilidad del diámetro máximo en todas las ecografías elaboradas con un coeficiente kappa de Cohen estimado de 1.

### 4.8.2.2 Diámetro máximo tumoral

A continuación, se ha evaluado la concordancia entre los diámetros máximos estimados por ambos observadores sobre los 237 pacientes en los que tenemos ambas medidas.

La Figura 4.33 (izquierda) muestra el gráfico de dispersión de los diámetros máximos estimados por ambos observadores. Las estimaciones se encuentran próximas a la bisectriz del primer cuadrante (ambos observadores estiman el mismo valor).

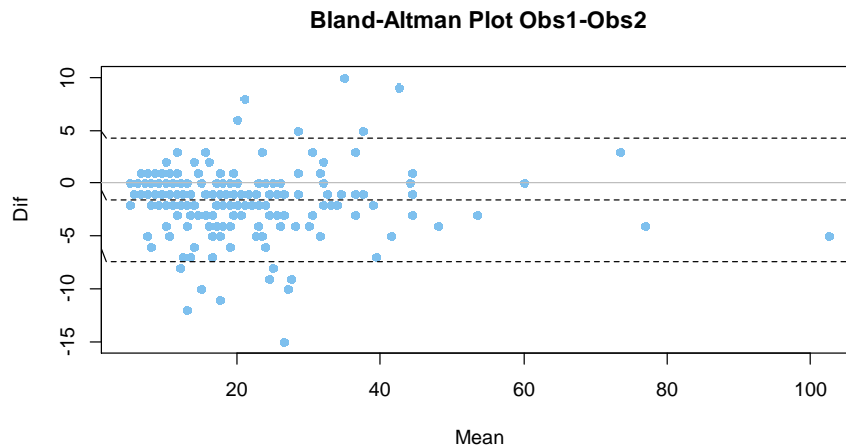
La Figura 4.33 (derecha) muestra el histograma de las diferencias de las estimaciones de los dos observadores. Las estimaciones de ambos son muy similares entre sí con estimaciones mayores del observador 2 respecto al observador 1 en 1,56 mm de media (IC95% 1,18–1,94 mm).



**Figura 4.33** Diámetros máximos estimados (en mm) mediante ecografía por los dos observadores.

El grado de acuerdo entre las estimaciones de ambos observadores evaluado mediante el CCC a partir de estos 237 pares de valores es igual a 0,964 (IC95% 0,954–0,972). La Figura 4.34 muestra el gráfico de Bland-Altman asociado a las valoraciones de ambos observadores. Representa las diferencias entre ambos observadores (valor del observador 1 menos el valor del observador 2) frente a la media de los valores de ambos observadores. Permite valorar si las diferencias entre ambos observadores son sistemáticas o debidas al azar. Sobre la línea gris, se sitúan aquellos pacientes en los que las estimaciones de ambos observadores coinciden. También muestra la diferencia media entre ambos observadores (-1,56 mm) y los límites de concordancia que incluirán el 95% de las diferencias entre los

dos observadores (entre - 7,4 mm de más en la estimación del observador 2 y los 4,2 mm de más en la estimación del observador 1). Se muestra que las diferencias entre observadores no parecen depender de la magnitud del diámetro estimado, sino que se distribuyen al azar.



**Figura 4.34** Gráfico de Bland-Altman de las diferencias de las estimaciones de las ecografías (obs1-obs2) frente a la media de cada estimación para ambos observadores.

### 4.8.3 Concordancia interobservador en resonancia magnética

#### 4.8.3.1 Criterio de mensurabilidad

La Tabla 4.17 muestra un resumen de los valores indicados en el informe radiológico (observador1) frente a los valores medidos por el investigador principal (observador 2) para los 90 pacientes que disponen de estudio de resonancia magnética.

De entre los 90 pacientes, uno (1,1%) ha sido identificado como no medible por ambos observadores y 89 (98,9%) han sido identificados como medibles por ambos. Por tanto, se ha producido acuerdo sobre la mensurabilidad del diámetro máximo en todas las resonancias (coeficiente kappa de Cohen estimado de 1).



Observador 1		Observador 2	
No medible	1 (1,1%)	No medible	1 (1,1%)
Medible	89 (98,9%)	Medible	89 (98,9%)
Media (DT)	28,9 (19,5)	Media (DT)	27,3 (17,8)
Mediana (Mín.-Máx.)	23 (6-110)	Mediana (Mín.-Máx.)	22 (6-100)
<=10 mm	7 (7,9%)	<=10 mm	5 (5,6%)
>10 mm y <=20 mm	30 (33,7%)	>10 mm y <=20 mm	30 (33,7%)
>20 mm y <=50 mm	42 (47,2%)	>20 mm y <=50 mm	46 (51,7%)
>50 mm	10 (11,2%)	>50 mm	8 (9,0%)

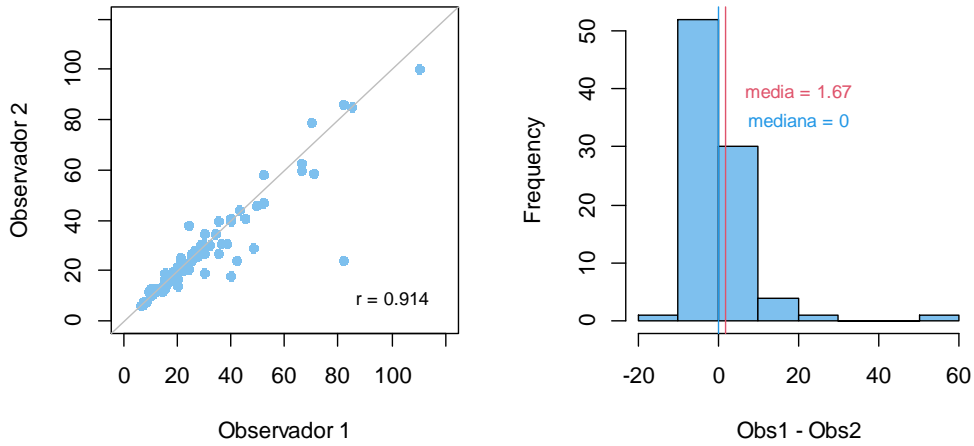
**Tabla 4.17** Comparación de la medición tumoral en resonancia magnética por dos observadores.

#### 4.8.3.2 Diámetro máximo tumoral

Se ha evaluado la concordancia entre los diámetros máximos estimados por ambos observadores sobre los 89 pacientes en los que tenemos ambas medidas.

La Figura 4.35 (izquierda) muestra el gráfico de dispersión de los diámetros máximos estimados por ambos observadores para los pacientes considerados como medibles por ambos. Se observa que las estimaciones se encuentran próximas a la bisectriz del primer cuadrante (ambos observadores estiman el mismo valor).

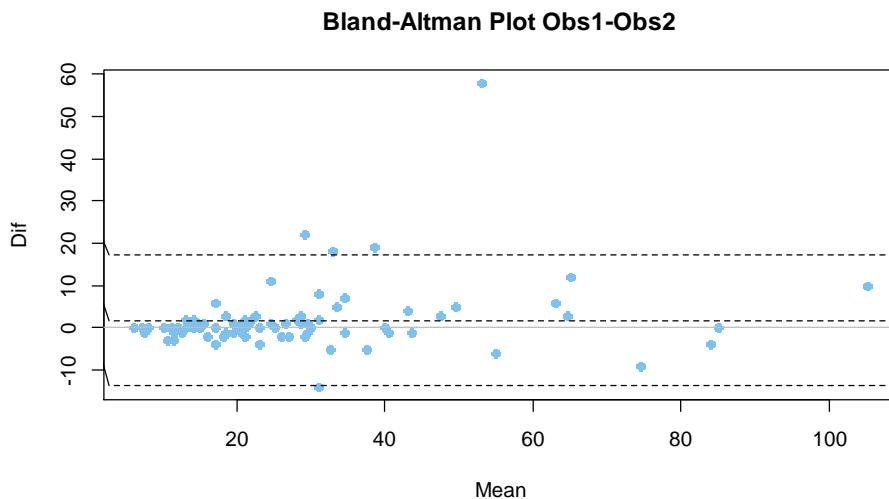
La Figura 4.35 (derecha) muestra el histograma de las diferencias de las estimaciones de los dos revisores observando estimaciones muy similares entre ambos. Se identifican estimaciones mayores del observador 1 respecto al observador 2 en 1,67 mm de media (IC95% 0,01–3,33 mm) con un único paciente cuyas valoraciones difieren bastante entre ambos observadores (un diámetro estimado de 82mm por el observador 1 y de 24mm por el observador 2).



**Figura 4.35** Diámetros máximos estimados (en mm) mediante RM por los dos observadores.

El grado de acuerdo entre las estimaciones de ambos observadores se ha evaluado estimando el CCC, a partir de estos 89 pares de valores, siendo igual a 0,907 (IC95% 0,863–0,937).

La figura 4.36 muestra el gráfico de Bland-Altman asociado a las valoraciones de ambos observadores con una diferencia media de 1,67 mm a favor de las estimaciones del primer observador y unos límites de concordancia de esas diferencias entre -13,80 mm y 17,15 mm.



**Figura 4.36** Gráfico de Bland-Altman de las diferencias de las mediciones tumorales en las resonancias magnéticas por ambos observadores (obs1-obs2) frente a la media de cada medida para ambos observadores.

## 4.9 Factores relacionados con el procedimiento quirúrgico aplicado

Como se mencionó previamente, de entre el total de 243 pacientes, en 176 pacientes (72,4%) se adoptó una cirugía conservadora y en 67 (27,6%) una cirugía radical. La tabla 4.18 muestra la relación entre determinados factores y el tipo de cirugía aplicada. Se observa una clara relación entre la edad y la realización de cirugía no conservadora ( $p$ -valor  $< 0,001$ ), con un riesgo de cirugía no conservadora que se incrementa un 4,0% (IC95% 1,8-6,2%) de media por cada año de más del paciente. Del mismo modo, también existe una clara relación con la clasificación BI-RADS ( $p$ -valor  $< 0,001$ ), donde se han agrupado los pacientes clasificados como 4A, 4B y 4C por presentar razones de probabilidades (OR = odds ratio) similares. También se observa que los diámetros máximos de la mamografía y la ecografía (en ambos casos se han utilizado los del segundo observador por tener un número de casos válidos mayor) son factores pronósticos de cirugía no conservadora muy relevantes. En cambio, se observa que la presencia de un patrón fibroglandular, tanto en la mamografía como en la ecografía, es un factor protector de cirugía no conservadora. No se han incluido los resultados de la resonancia magnética al estar presente únicamente en un subconjunto de pacientes. No obstante, podemos ver que, aunque la presencia de resonancia magnética es un factor de riesgo en la presencia de una cirugía no conservadora (OR  $> 1$ ), no es estadísticamente significativo desde el punto de vista univariante ( $p$ -valor = 0,215).

	Conservadora	No conservadora	OR	IC95%	p-valor
Total	176 (72,4%)	67 (27,6%)			
Resonancia magnética					0,215
No	115 (75,2%)	38 (24,8%)	(línea base)		
Sí	61 (67,8%)	29 (32,2%)	1,439	0,810 2,555	
Edad			1,040	1,018 1,062	<0,001
Media (DT)	59,8 (13,0)	67,7 (17,3)			
Mediana (Mín.-Máx.)	60 (29-92)	74 (27-94)			
Clasificación BI-RADS					<0,001
4	129 (86,6%)	20 (13,4%)	(línea base)		
5	47 (50,0%)	47 (50,0%)	6,450	3,467 11,999	
Patrón Mamografía					0,122
Fibroglandular	104 (76,5%)	32 (23,5%)	(línea base)		
Graso	20 (58,8%)	14 (41,2%)	2,275	1,033 5,011	0,041
Denso	52 (71,2%)	21 (28,8%)	1,312	0,690 2,497	0,407
Diám. Máx. Mamografía			1,140	1,094 1,189	<0,001
Media (DT)	16,2 (7,1)	31,8 (18,1)			
Mediana (Mín.-Máx.)	15 (4-53)	29 (8-93)			
Patrón Ecografía					<0,001
Graso	142 (79,3%)	37 (20,7%)	(línea base)		
Fibroglandular	14 (46,7%)	16 (53,3%)	4,386	1,964 9,794	<0,001
Denso	20 (58,8%)	14 (41,2%)	2,686	1,240 5,819	0,012
Diám. Máx. Ecografía			1,161	1,112 1,212	<0,001
Media (DT)	16,2 (6,8)	31,0 (16,9)			
Mediana (Mín.-Máx.)	16 (5-38)	30 (6-105)			

**Tabla 4.18** Factores relacionados con la presencia de cirugía no conservadora (modelo univariante).

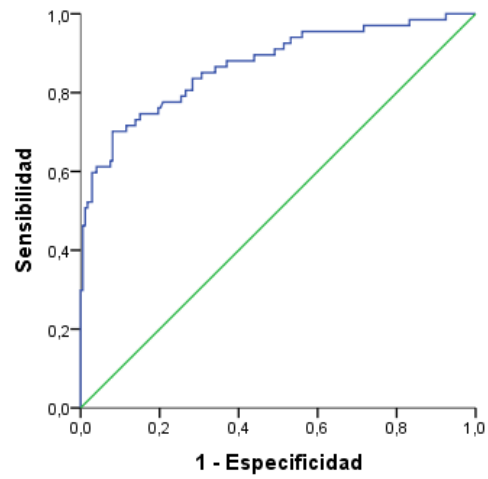
A partir de los factores descritos en la tabla 4.18, se ha construido un modelo multivariante para valorar la probabilidad de una cirugía no conservadora en este grupo de pacientes (tabla 4.19). En este caso, se observa que la presencia de resonancia magnética es un factor precursor significativo de la cirugía no conservadora. Así, dados dos pacientes con las mismas características (edad, clasificación BI-RADS, patrón de la ecografía y diámetro máximo estimado en la ecografía) el riesgo de una cirugía no conservadora es 2,9 veces mayor aproximadamente para un paciente con resonancia frente a un paciente sin resonancia. En el modelo multivariante final, son factores precursores de la cirugía no conservadora la presencia de resonancia magnética (probablemente porque en el protocolo de realización se efectúe sobre aquellos pacientes más sospechosos),

el grado en la clasificación BI-RADS, el patrón en la ecografía y el diámetro máximo estimado de la lesión en la ecografía.

	Modelos univariantes			p-valor	Modelo multivariante			p-valor
	OR	IC95%			OR	IC95%		
<b>Resonancia magnética</b>				0,204				0,037
No	(línea base)				(línea base)			
Sí	1,439	0,810	2,555		2,912	1,065	7,963	
<b>Edad</b>	1,040	1,018	1,062	<0,001	1,036	0,998	1,074	0,061
<b>Clasificación BI-RADS</b>				<0,001				0,004
4	(línea base)				(línea base)			
5	6,450	3,467	11,999		3,600	1,511	8,578	
<b>Patrón Mamografía</b>				0,122				0,090
Fibroglandular	(línea base)							
Graso	2,275	1,033	5,011	0,041				
Denso	1,312	0,690	2,497	0,407				
<b>Diám. Máx. Mamografía</b>	1,140	1,094	1,189	<0,001				0,256
<b>Patrón Ecografía</b>				<0,001				0,015
Graso	(línea base)				(línea base)			
Fibroglandular	4,386	1,964	9,794	<0,001	3,353	1,066	10,548	0,038
Denso	2,686	1,240	5,819	0,012	4,212	1,217	14,583	0,023
<b>Diám. Máx. Ecografía</b>	1,161	1,112	1,212	<0,001	1,136	1,077	1,199	<0,001

**Tabla 4.19** Modelo multivariante para la presencia de cirugía no conservadora.

En la Figura 4.37 podemos ver la curva ROC asociada al modelo multivariante ajustado en la Tabla 4.19. Tenemos un área bajo la curva estimada de 0,870 (0,815-0,925), significativamente mayor de 0,5 (p-valor < 0,001). Por tanto, se trata de un buen modelo pronóstico de la cirugía no conservadora en este tipo de pacientes. Si seleccionamos como punto de corte aquel que maximiza el índice de Youden asociado, obtenemos una prueba diagnóstica con una sensibilidad del 70,2% (IC95% 58,5-81,9%) y una especificidad del 91,9% (IC95% 87,6-96,3%).



**Figura 4.37** Curva ROC de predicción de cirugía no conservadora.

# Capítulo 5.

---

## DISCUSIÓN





## DISCUSIÓN

### 5.1 Principales resultados

Los resultados del presente trabajo muestran una moderada correlación en la medición tumoral en cáncer de mama entre las pruebas de imagen convencional (mamografía, ecografía) y la histopatología, siendo el grado de correlación superior en el caso de la resonancia magnética. Estos hallazgos son similares a parte de los estudios publicados (27,77,78).

Tal y como se comentó en la introducción, existen indicaciones determinadas para realizar una RM mamaria en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama. Esto explica que nuestro estudio presente dos grupos de pacientes. Un grupo de pacientes con diagnóstico por imagen con dos técnicas (mamografía y ecografía en 243 pacientes) y otro grupo con tres técnicas (90 pacientes con mamografía, ecografía y RM de entre las 243 pacientes). En el grupo de pacientes con diagnóstico por imagen con tres técnicas, la RM es la prueba con mayor grado de acuerdo histológico con  $CCC=0,871$  frente a la mamografía ( $CCC=0,633$ ) y la ecografía ( $CCC=0,700$ ). En el grupo de pacientes con diagnóstico por imagen con dos técnicas, ambas tienen un grado de acuerdo similar observando para la mamografía un  $CCC=0,721$  y para la ecografía un  $CCC=0,744$ .

Además, los datos del estudio muestran que la RM tiene tendencia a supraestimar el tamaño tumoral frente a la ecografía y mamografía cuya tendencia es a subestimarlos. Estos resultados se superponen con los estudios publicados previamente para la RM (28,30,78-81), la ecografía (11,19,20,28,39,82) y la mamografía (19,22,24,30,78-80).

Al evaluar el impacto que determinadas características histopatológicas, y radiológicas del tumor tienen sobre la correlación radiopatológica en la medición tumoral, existen diferencias significativas en el grado de acuerdo para las tres pruebas de imagen. Los resultados muestran que las características que modifican el grado de acuerdo radiopatológico son la presencia o ausencia de CDIS, el tipo

molecular, grado y tipo histológico del tumor, las características radiológicas, como el patrón mamario y la categoría BI-RADS de la lesión asignada en las pruebas convencionales.

Este trabajo tiene también como objetivo secundario mostrar la fiabilidad de las pruebas de imagen establecidas en la medición del cáncer de mama mediante el estudio de la concordancia intermétodo e interobservador.

En el estudio de la concordancia entre los tres métodos de imagen en la medición tumoral, los resultados muestran un grado de acuerdo mayor en las mediciones entre mamografía y ecografía, seguido por el grado de acuerdo entre ecografía y resonancia y finalmente entre mamografía y resonancia.

También se ha obtenido un excelente grado de acuerdo al valorar la concordancia interobservador en cada una de las pruebas de imagen diagnósticas (mamografía, ecografía y resonancia magnética) reproduciendo de este modo la fiabilidad de dichas pruebas.

Finalmente, conociendo la validez y fiabilidad de las pruebas diagnósticas en la evaluación del diámetro tumoral y sabiendo que el tamaño tumoral condiciona el tratamiento sistémico y quirúrgico, otro de los objetivos secundarios ha sido evaluar la asociación de otros factores con el tipo de tratamiento quirúrgico aplicado (conservador frente a radical) por el impacto que éste tiene sobre las pacientes. Al evaluar la asociación de determinadas características de los pacientes y del tumor con el tipo de cirugía aplicada, se identifican factores independientes asociados a la aplicación de cirugía radical como la edad, el grado en la clasificación BI-RADS, el patrón tanto mamográfico como ecográfico así como el diámetro ecográfico y mamográfico del tumor. La realización de resonancia magnética no es un factor de riesgo estadísticamente significativo desde el punto de vista univariante para la realización de una cirugía radical. Sin embargo, en el modelo multivariante final para valorar la probabilidad de un tratamiento quirúrgico radical, son factores precursores el grado en la clasificación BI-RADS, el patrón

ecográfico, el diámetro máximo tumoral en la ecografía así como la presencia de resonancia magnética.

Primero se discutirán los resultados obtenidos del estudio de la correlación radiopatológica en la medición del tamaño tumoral en la muestra de pacientes con dos técnicas de imagen junto a las características que modifican la concordancia de los resultados. A continuación, se discutirá el grado de acuerdo de la combinación de las tres pruebas de imagen frente a la histología. Posteriormente, se discutirán los resultados del grado de acuerdo intermétodos y de la concordancia interobservador. Finalmente, dada la relevancia del tamaño tumoral para indicar el tipo de tratamiento quirúrgico, se evaluarán los factores independientes asociados al tipo de tratamiento quirúrgico aplicado y el conjunto de factores cuya presencia se asocia a una mayor probabilidad de cirugía radical.

## **5.2 Correlación radiopatológica en la medición tumoral**

El tamaño muestral del estudio es de 243 pacientes, todos ellos estudiados con mamografía y ecografía (242 mujeres y 1 hombre). 90 de estos 243 pacientes, estudiados además con RM pues tenían indicación clínica y/o radiológica. La muestra de estudio está compuesta más frecuentemente por lesiones clasificadas BI-RADS 5 en el informe radiológico (38,7%) y éstas son las lesiones cuyo DMQ medio es significativamente más alto respecto al resto de lesiones categorizadas BI-RADS 4A a 4C. En cuanto al diagnóstico histológico, el 81,1% de las lesiones son carcinomas ductales infiltrantes y el 60,2% de las lesiones son tipo luminal A.

## **5.2.1 Correlación radiopatológica (243 pacientes con mamografía y ecografía)**

### **5.2.1.1 Correlación del diámetro mamográfico e histopatológico**

Al comparar el diámetro tumoral en la mamografía con el diámetro histopatológico, se observa que la mamografía subestima este diámetro respecto al histológico con una subestimación media de 2,65mm, de forma significativa.

Los resultados del presente estudio muestran que la mamografía subestima el diámetro de la lesión tumoral respecto al valor histopatológico con una diferencia media de 2,65mm (IC95% 1,24-4,06mm). Este valor 2,65 mm aunque “pequeño” puede implicar un cambio de estadificación tumoral por imagen. Estos resultados coinciden con varios estudios previos mostrando la tendencia a la subestimación de la medición mamográfica (11,19,39,71,78). En el estudio de Gruber et al, en 2013 (11) y en el de Hieken et al, en 2001 (19), se observó subestimación del tamaño medio tumoral mamográfico frente al histológico con una diferencia de 1mm. En el estudio de Flanagan et al, 1996 (84), también la diferencia fue de un rango entre 1 y 2 mm pero hallaron que la mamografía tenía tendencia a supraestimar la medición tumoral.

Como factores que influyen en la medición tumoral mamográfica y que se han atribuido como causa de la subestimación están la distancia tumor detector del mamógrafo y el grado de compresión durante la exploración mamográfica. La subestimación mamográfica se ha atribuido a una elevada compresión de la mama explorada (11,19,84).

Además, los resultados muestran un incremento en la subestimación para los tumores de mayor tamaño, hallazgo también identificado en estudios publicados previamente (24,39,84,85).

Al aplicar el análisis de Bland Altman a las mediciones del diámetro tumoral por imagen frente al histológico, los resultados indican baja precisión de la mamografía en la estimación de este diámetro dado que los límites de

concordancia se sitúan en un rango amplio (entre -18,18mm y 23,48mm). En el estudio de Gruber et al, 2013 (11), los límites de concordancia obtenidos son incluso más amplios que en el presente estudio y se sitúan entre -36 y 34mm.

En cuanto al grado de concordancia obtenido entre los valores histopatológicos y la medición radiológica, éste es moderado con un CCC=0,721 (intervalo de confianza de 0,655-0,777) y una asociación con un  $r=0,744$ . En la literatura, se evalúa de modo similar a nuestro estudio la asociación y concordancia en el estudio retrospectivo de Cortadellas et al (87) con resultados de  $r=0,57$ -CCC=0,55 y en el estudio de Leddy et al, 2016 (32), cuya concordancia es CCC=0,58. Ambos estudios hallaron una concordancia algo inferior al presente estudio. Estos resultados no pueden atribuirse al tipo de mamógrafo pues fue digital en ambos estudios al igual que en el presente estudio.

Entre los motivos de la adecuada concordancia del presente estudio, pueden estar el elevado número de pacientes con tumores visibles en la mamografía (220 de entre un total de 243) y el hecho de ser un estudio retrospectivo en que el investigador es conocedor del impacto de su medición buscando la mayor precisión. Estos resultados también pueden explicarse por la técnica de medición tumoral empleada en la mamografía siguiendo el estudio de Flanagan et al, 1996 (83). En esta técnica el tumor se ha medido excluyendo las espículas sabiendo que al hacer el examen macroscópico de la pieza quirúrgica, el patólogo no incluye las espículas en la medición tumoral. Estas espículas corresponden más frecuentemente a una reacción fibrosa del estroma frente al tumor; no obstante, pueden corresponder también a infiltración tumoral (87).

#### • **Impacto de las características histopatológicas y radiológicas sobre el grado de concordancia**

En el presente estudio, observamos que el grado de acuerdo entre la medición histopatológica y la medición por imagen varía en función del patrón

mamario, el diagnóstico histopatológico y molecular, el grado histológico y la presencia de CDIS asociado.

### **Patrón mamario**

Al tener en cuenta el patrón mamario en la mamografía según la escala de ACR, la concordancia empeora cuando la paciente tiene un patrón mamario denso (CCC=0,578) frente a un patrón graso (CCC=0,847) y a un patrón fibroglandular (CCC=0,810). Estos resultados se explican porque la sensibilidad de la mamografía para detectar lesiones disminuye en el patrón denso (30,88,89). El patrón mamario denso dificulta tanto la visualización del tumor como de sus márgenes debido a la similar atenuación del tejido fibroglandular y del estroma fibroso producido por los tumores (reacción desmoplásica) (90,91). En los resultados, se hallan dos pacientes con gran discordancia en la medición con una importante subestimación mamográfica. En ambos pacientes, se observó un patrón mamario denso que podría explicar dicha discordancia al dificultar la visualización de los márgenes tumorales y la extensión del tumor.

En el estudio de Flasching et al, 2006 (21), al igual que en el presente estudio, se utilizó un mamógrafo digital directo y sus resultados fueron similares a los nuestros. Concluyeron que la mamografía subestima el diámetro tumoral y que es menos precisa cuanto más densa es la mama. En el estudio de Leddy et al, 2016 (32) en el que se utilizó un mamógrafo digital directo como en nuestro estudio, concluyeron que no existían diferencias en la medición tumoral en la mama densa frente a la no densa. No obstante, en su estudio se seleccionaron sólo aquellos pacientes con tumor visible al diagnóstico en las tres técnicas de imagen.

### **Diagnóstico histopatológico**

El grado de acuerdo entre la medición mamográfica y la histopatológica empeora cuando el diagnóstico es carcinoma lobulillar infiltrante (CCC=0,372). Este

tipo histológico es difícil de detectar clínicamente así como en los estudios de imagen. Este resultado se explica con su patrón de crecimiento, de forma difusa, entre las fibras de colágeno y con escasa reacción desmoplásica lo que se traduce en la mamografía como lesiones de márgenes imprecisos y de densidad similar o inferior al parénquima mamario circundante. Este tipo histológico se presenta más frecuentemente en la mamografía como una masa o asimetría de densidad sólo visible en una proyección (casi siempre en proyección craneocaudal) de márgenes imprecisos o espiculados (93).

El grado de concordancia aumenta cuando el diagnóstico histopatológico es carcinoma ductal infiltrante (CCC=0,742) y es excelente (CCC=0,930) en el grupo de otros diagnósticos histológicos. En este último grupo denominado otros se incluyen 10 pacientes, entre los cuales, 3 son carcinomas mucinosos, 4 son carcinomas papilares, 2 son carcinomas tubulares y 1 es un tumor phyllodes maligno (tabla 4.4).

El excelente grado de concordancia en este grupo de tumores (otros) se puede explicar observando su forma de presentación en la mamografía. El tumor mucinoso es un tipo histológico de adenocarcinoma infiltrante bien diferenciado que se presenta en forma pura y mixta. En su forma pura y también en función del volumen de mucina producida, se presenta en la mamografía más frecuentemente como un nódulo-masa de márgenes bien definidos (94). El carcinoma papilar también tiene como forma de presentación más frecuente en la mamografía el nódulo de márgenes lobulados y bien definidos apareciendo más irregular en las áreas de infiltración (95).

El tumor phyllodes se clasifica en tres tipos: benigno, borderline o maligno. Esta clasificación se basa en un conjunto de factores histopatológicos (grado de celularidad estromal, atipia de las células del estroma, número de mitosis de las células estromales, margenes del tumor). Este tipo de tumores se presentan también como nódulo o masa redondeada, de bordes definidos y elevada

densidad. En algunos casos, los phyllodes malignos pueden mostrar márgenes mal definidos o espiculados (96).

La presentación mamográfica de estos tres tipos histológicos hace más precisa la medición en la práctica clínica. Sin embargo, el carcinoma tubular, representado por 2 tumores en este grupo de 10 (otros), se presenta en la mamografía como un nódulo-masa de márgenes imprecisos y con espículas (97).

En resumen, aquellos tumores con diagnóstico histopatológico de carcinoma papilar, mucinoso y tumor phyllodes maligno cuya forma de presentación es el nódulo-masa bien definido tienen una concordancia excelente entre su medición mamográfica y su medición histológica. Se observa una moderada concordancia en el caso del carcinoma ductal infiltrante. Por el contrario, esta técnica no es válida para evaluar la extensión del carcinoma lobulillar debido a la débil concordancia con la medición histopatológica.

### **Grado histológico**

El grupo de tumores con un grado histológico bien diferenciado tienen un resultado con un CCC=0,852 pero aquellos tumores con grado histológico III (alto) tienen un CCC=0,930, excelente. Estos resultados concuerdan con los publicados previamente (36,37,43) y se pueden explicar con la reacción estromal que desarrolla el parénquima mamario frente al crecimiento del tumor y que además condiciona la forma de presentación tumoral. Los tumores con mayor grado histológico no generan reacción estromal adyacente al tumor debido a su rápido crecimiento y se visualizan en la mamografía con márgenes circunscritos, mejorando la precisión de la medición. Al contrario, los tumores de bajo grado dan lugar a una importante reacción estromal que se manifiesta por imagen en forma de espiculación y márgenes imprecisos.



## Tipo molecular del tumor

Se observa una concordancia considerable ( $CCC=0,894$ ) cuando se trata de tumores triple negativo y moderada en los tumores con receptores hormonales positivos. Sin embargo, para el tipo molecular HER2, la concordancia en la medición es débil. De nuevo, es probable que la forma de presentación de los tumores triple negativo en la mamografía en forma de nódulo de márgenes circunscritos (98) pueda explicar la elevada concordancia hallada. Nuestros resultados coinciden con el estudio de Stein et al, 2016 (39) en la mayor concordancia de la medición para tumores HER2- frente a los HER2+. Sin embargo, son opuestos para los tumores con receptores hormonales: los tumores RH- presentan mayor concordancia frente a los RH+.

## CDIS

En ausencia de CDIS, la medición radiológica tiene una considerable precisión con la histopatológica ( $CCC=0,884$ ) y esta precisión es débil cuando existe CDIS asociado al tumor. Estos resultados son similares a los hallados por Shin et al, 2011 (43). El CDIS tiene varias formas de presentación en la mamografía siendo la más frecuente en forma de microcalcificaciones (50-75%). Otras formas de presentación son la asimetría de densidad sin o con microcalcificaciones y el nódulo- masa (45). Se ha descrito discrepancia en la distribución del CDIS en la mamografía frente a su distribución en la pieza histopatológica. Además, en general, las microcalcificaciones visualizadas en la mamografía infraestiman la distribución del CDIS, siendo esto debido a que no todos los CDIS calcifican y a su forma de presentación en forma de asimetría o como lesión de márgenes imprecisos (99). La asociación de CDIS junto al tumor infiltrante da lugar a una lesión de márgenes mal definidos, dificultando la medición y pudiendo contribuir a la subestimación en la medición.

## **Infiltración linfovascular**

La correlación entre la medición mamográfica e histopatológica no se modifica en ausencia o presencia de infiltración linfovascular adyacente al tumor, siendo el CCC similar en ambas situaciones. Este resultado no coincide con el publicado previamente en el estudio de Shin et al, 2011 (43) en el que los resultados muestran que, en presencia de infiltración linfovascular, la correlación en la medición mamográfica e histológica empeora de forma similar a cuando se identifica CDIS asociado.

### **5.2.1.2 Correlación del diámetro ecográfico e histopatológico**

Los resultados muestran que la medición ecográfica subestima el diámetro tumoral frente a el diámetro histopatológico de forma significativa con una subestimación media de 2,98mm. Esta subestimación se ha observado también en varios estudios publicados previamente (11,19,31,35,39,84). En el estudio de Gruber et al, 2013 (11), la subestimación media fue de 8mm, en el de Pritt et al, 2004 (34) de 3,5mm y en el de Sabek et al, 2019 (38) fue de 5 mm.

Autores como Hieken et al, 2001 (19), atribuyen este resultado a la presencia de CDIS asociado al componente infiltrante ya que sus márgenes son mal definidos en ecografía y dificultan la precisión en la medición.

Otros autores atribuyen la subestimación observada a la falta de inclusión en la medición tumoral del halo hiperecogénico que rodea al tumor y que corresponde a las espículas visualizadas en mamografía (19,84,99). Esta área hiperecogénica de espesor irregular rodeando al tumor es un signo de malignidad establecido y se asocia al desplazamiento que ejerce el tumor sobre el parénquima adyacente, edema perifocal, infiltración tumoral y neovascularización (14,100). En el estudio de Joerkel et al, 2016 (100), compararon la medición tumoral ecográfica incluyendo el halo hiperecogénico y sin incluirlo concluyendo que en ambas

situaciones se observaba subestimación en la medición ecográfica frente a la medición histopatológica pero siendo la subestimación menor en caso de incluir dicho halo. En el presente estudio, se midió el núcleo hipoecogénico tumoral y no se incluyó el halo hiperecogénico peritumoral en la medición ecográfica pudiendo esto contribuir a la subestimación en la medición.

Otro de los motivos asociados a la subestimación tumoral es la dificultad para identificar con precisión el margen posterior del tumor. Esto es debido a que las lesiones malignas tienen un crecimiento mayor en su eje vertical que horizontal y además asocian una sombra acústica posterior (12,20,101).

En cuanto a la propia técnica de imagen, también existe dificultad en la medición tumoral cuando el diámetro tumoral excede el diámetro del transductor que es algo inferior a los 5 cm y que por tanto afectará a la medición de los tumores T3 o superiores (29). En el presente estudio, de un total de 243 tumores, se incluyen 11 tumores con diámetro superior a 5cm y 89 tumores con diámetro entre 2 y 5 cm. En esta situación, para aumentar la precisión en la medición, si el ecógrafo dispone de ella, se puede utilizar la vista panorámica con el transductor lineal o bien el transductor convexo (38).

Esta limitación técnica podría explicar que los resultados del estudio muestren un incremento en la subestimación para los tumores de mayor tamaño (8 tumores en el presente estudio (figura 4.21)). Esta mayor subestimación a mayor diámetro ecográfico tumoral también fue hallada en el estudio de Gruber et al, 2013 (11) y Bosch et al, 2014 (71) .

Al aplicar el análisis de Bland Altman a las mediciones del diámetro tumoral por imagen frente al histológico, los resultados indican baja precisión de la ecografía en la estimación del diámetro tumoral frente al diámetro histológico dado que los límites de concordancia se sitúan en un rango amplio (entre -16,31 y 22,27mm). Este rango es similar al hallado en el estudio de Sabek et al, 2019 (38), situado entre -12 y 22mm. En el estudio de Gruber et al, 2013 (11), los límites de

concordancia obtenidos son más amplios que en el presente estudio y se sitúan entre -43 y 28mm.

En cuanto a la concordancia en la medición ecográfica tumoral frente a la histopatológica, ésta es moderada (CCC=0,744). Este resultado es similar al hallado por Leddy et al (32) con CCC=0,71 y levemente superior al hallado por el estudio de Cortadellas et al (86) CCC=0,65.

### **• Impacto de las características histopatológicas y radiológicas sobre el grado de concordancia**

Los resultados del estudio muestran diferencias estadísticamente significativas en la concordancia de la medición ecográfica frente a la histopatológica en función del diagnóstico histopatológico y de la presencia o ausencia de CDIS.

### **CDIS**

En presencia de CDIS, la concordancia en la medición es débil (CCC=0,586) y cuando está ausente el CDIS, la concordancia es excelente (CCC=0,900). Estos resultados son superponibles a los hallados por Shin et al,2011 (43) y dado el impacto que tienen este autor recomienda además ampliar el estudio de extensión con RM en los pacientes que asocian CDIS. La asociación de CDIS junto al tumor infiltrante da lugar a que el tumor presente márgenes mal definidos dificultando la medición precisa y condiciona la subestimación en la medición (19,38).

### **Diagnóstico histopatológico**

Se observa una concordancia moderada en los tumores con diagnóstico de carcinoma ductal infiltrante (CCC=0,789), una concordancia débil cuando el diagnóstico es carcinoma lobulillar infiltrante (CCC=0,441) y una concordancia

considerable o sustancial (CCC=0,853) cuando se trata del grupo otros diagnósticos (tumores mucinoso, papilar, tubular y phyllodes maligno).

Al igual que sucede en la mamografía, la medición ecográfica se ve afectada por el tipo histopatológico. El tipo de crecimiento del carcinoma lobulillar infiltrante, difuso y con escasa reacción desmoplásica, determina su imagen ecográfica. Su forma de presentación más frecuente en esta técnica es la de una masa hipoecoica, de márgenes irregulares, mal definidos y de ecoestructura heterogénea. Asocia también espiculación de sus márgenes y sombra acústica posterior (54-61% de casos) (92). Esto contribuye a la subestimación tumoral que tal y como se describe en el estudio de Pritt et al,2004 (34) es incluso mayor para este tipo histopatológico. Por el contrario, el grupo de otros tumores (10 tumores) que incluye tumores mucinoso (3), papilar (4), tubular (2) y phyllodes maligno (1) tiene una concordancia excelente.

Este resultado al igual que para la evaluación mamográfica se puede explicar por su forma de presentación. El tumor mucinoso se presenta más frecuentemente como un nódulo oval, de márgenes definidos y con refuerzo acústico posterior, pudiendo llegar a confundirse con un quiste con contenido (36,93). El carcinoma papilar infiltrante se presenta como una masa sólida hipoecoica o como un quiste complejo con septos o engrosamiento mural (94). El tumor phyllodes maligno se visualiza en ecografía más frecuentemente como un nódulo o masa ovalado con eje mayor horizontal y de márgenes no circunscritos o menos frecuentemente circunscritos (102). Sin embargo, la forma de presentación del carcinoma tubular es la de un nódulo hipoecoico, de márgenes mal definidos y con sombra acústica posterior parcial o completa (96).

### **Grado histológico tumoral**

La concordancia es sustancial, casi excelente en los tumores con alto grado (CCC=0,870) observando para el resto de grados bien y moderadamente diferenciados una concordancia moderada. Podría explicarse la elevada precisión

de los tumores de alto grado observando su forma de presentación en la ecografía. Au et al, 2017 (103) demostraron que los tumores de alto grado presentan, por su rápido crecimiento, ausencia de reacción peritumoral hiperecogénica y bordes definidos así como refuerzo acústico posterior. También demostraron que los tumores de bajo grado se presentan en forma de nódulos espiculados, de márgenes imprecisos, con reacción hiperecogénica estromal y con sombra acústica posterior.

### Concordancia de los tipos de tumores

Los tumores tipo luminal A y B muestran una concordancia moderada, los tumores tipo triple negativo una concordancia sustancial (CCC=0,844) y los tumores HER2+ una concordancia débil (CCC=0,601).

En el estudio de Boisserie et al, 2013 (36), los autores describen las características de los tumores triple negativo correspondiendo en general a nódulos de márgenes lobulados (65 a 70% de casos), con una interfase clara con el parénquima (71 a 84% de casos) y con refuerzo acústico posterior. Esta última característica refleja una buena transmisión acústica de las ondas de ultrasonidos a través del tumor como resultado de una composición celular más uniforme (103). Esto es debido al rápido crecimiento de estos tumores generando menor reacción desmoplásica. Estas características descritas también en otros estudios (104,105) están asociadas a una mayor precisión en la medición tumoral.

Boisserie et al, 2013 (36) concluyeron que los tumores tipo luminal A se presentan más frecuentemente como un nódulo espiculado con halo hiperecogénico y los tumores luminal B como una distorsión de la arquitectura. Estos tumores con receptores hormonales positivos tienen también con más frecuencia sombra acústica posterior como resultado de la reflexión y refracción del ultrasonido en un tumor con varias interfases, de impedancia acústica diferente, incluyendo la reacción fibrosa desmoplásica (103). La asociación entre

los tumores con receptores hormonales positivos y la presencia de sombra acústica posterior también se ha descrito en otros estudios (105,106).y dificulta la medición.

Au -Yong et al,2009 (106) concluyeron que la forma de presentación ecográfica más común de los tumores HER2+ es el nódulo- masa de márgenes mal definidos (94% de casos). Estos márgenes mal definidos son debidos al crecimiento angulado del tumor en la base de los ligamentos de Cooper. Esta forma de presentación se asocia a una peor precisión en su medición ecográfica.

### **Infiltración linfovascular**

A diferencia del presente estudio, los resultados de Shin et al, 2011 (43) mostraron que la presencia de infiltración linfovascular adyacente al tumor es un factor con similar impacto a la presencia de CDIS empeorando significativamente la concordancia en la medición tumoral ecográfica en su presencia y sugiriendo la realización de RM en estos casos para mejorar la precisión de la medición.

No se han encontrado diferencias significativas en la concordancia en la medición tumoral ecográfica en función del tipo de patrón mamario ecográfico, a diferencia de la mamografía. Se ha obtenido una concordancia similar para los tres patrones de ecoestructura mamaria y de similar grado con una concordancia moderada.

## ***5.2.2 Correlación radiopatológica (90 pacientes con mamografía, ecografía y resonancia magnética)***

### ***5.2.2.1 Mamografía y ecografía***

En este grupo de pacientes estudiados con las tres técnicas de imagen, los resultados obtenidos para las técnicas convencionales (mamografía y ecografía)

son similares a los del grupo estudiado únicamente con dos técnicas de imagen. La concordancia en la medición ecográfica y mamográfica es similar a la observada previamente en el grupo de mayor tamaño con 243 pacientes, es decir moderada, con un amplio intervalo cuyo rango es similar. También se observa en los resultados la tendencia de la ecografía y mamografía a subestimar la medición tumoral frente a la histológica. Por tanto, el número de pacientes no parece afectar a los resultados.

### **5.2.2.2 Resonancia magnética**

Los resultados muestran una sobreestimación media no significativa de 1,30mm en la medición tumoral por resonancia magnética y con unos límites de concordancia situados entre -19,26mm y 16,66mm.

De forma similar, en los resultados del estudio publicado por Gruber et al, 2013 (11), se observó una sobreestimación media de 2mm no significativa y con unos límites de concordancia entre -36 y 39mm, más amplios que los del presente estudio. Asimismo, en el estudio de Yoo et al, 2017 (107) y de Boetes et al, 1995 (78), el tamaño tumoral obtenido por RM no fue significativamente distinto del histopatológico. Este resultado se observa en múltiples estudios previos (30,31,77,90,101,108).

Sin embargo, en el estudio de Onesti et al, 2008 (110), los autores observaron una sobreestimación media significativa de 1,06cm, sobre todo en tumores con diámetro superior a 2cm, atribuyéndolo a la presencia de CDIS extenso. Numerosos estudios muestran esta tendencia de la RM a sobreestimar la medición tumoral (28,30,32,78-81). Grimsby et al, 2009 (40) concluyeron que las posibles causas de esta sobreestimación son la presencia de CDIS, las lesiones satélites y la invasión linfovascular. Esta conclusión no se ha confirmado en el estudio realizado posteriormente por Rominger et al, 2015 (17).

En el presente estudio, la concordancia entre la medición por resonancia magnética y la histopatológica es sustancial, casi excelente (CCC=0,871). Es



probable que el elevado número de tumores en forma de nódulo (82 tumores) frente al de realce no masa (8 tumores) contribuya a esta elevada concordancia (tabla 4.10). Tanto en el estudio de Rominger et al, 2015 como en el de Azhdeh et al, 2021 (17,42) la presentación del tumor como realce no masa fue un factor relacionado con la discordancia en la medición por RM, forma de presentación escasa en el presente estudio.

Cortadellas et al, 2017 (86) y Leddy et al, 2015 (32) publicaron sendos estudios retrospectivos utilizando para evaluar la concordancia el coeficiente de Lin, de modo similar al presente estudio. Sus resultados fueron respectivamente 0,51 (tamaño muestral de 73 pacientes, similar al presente estudio) y 0,50 (57 pacientes), es decir una concordancia débil y observaron tendencia de la RM a supraestimar la medición tumoral. En el estudio de Leddy et al, (32) atribuyeron estos resultados al tamaño muestral y a la discordancia entre tamaño tumoral por RM e histopatológico en tres pacientes.

Otra explicación a la discordancia observada en la medición entre la RM y la histopatología puede estar en relación con el procesado de la pieza quirúrgica. En el estudio de Verma et al, concluyen que el procesado con formol (tiempo hasta la fijación de la muestra y duración de la fijación) de la pieza quirúrgica modifica las dimensiones del tumor mamario, principalmente causando una reducción de tamaño, al igual que ocurre con otros órganos sólidos como el pulmón, la próstata, el útero o el colon y recto (111).

#### • **Impacto de las características histopatológicas y radiológicas sobre el grado de concordancia**

Se observan importantes diferencias en la concordancia radiopatológica en función de la categoría BI-RADS del tumor, del patrón de realce de fondo del parénquima mamario en RM, tanto del grado como del tipo histopatológico tumoral así como del tipo molecular del tumor.

## **Clasificación BI-RADS del tumor**

La concordancia de la medición tumoral por RM es mayor al aumentar la categoría BI-RADS. Cuando la lesión es clasificada en las técnicas convencionales como BI-RADS 5, la concordancia en la medición tumoral es excelente siendo moderada en las lesiones clasificadas BI-RADS 4C y débil en las clasificadas BI-RADS 4B.

Las lesiones BI-RADS 5 tienen elevada probabilidad de malignidad y vienen definidas por la combinación de varias características en imagen sospechosas de malignidad.

Las lesiones BI-RADS 4 no presentan las características típicas por imagen de malignidad, pero son sospechosas como para recomendar una biopsia.

En el estudio previo de Yoo et al, 2018 (108), no se observaron diferencias significativas en la medición en función de los descriptores BI-RADS. Por el contrario, en el estudio de Gemici et al, 2019 (112), los descriptores BI-RADS, la captación heterogénea de contraste y los márgenes irregulares fueron interpretados como causa morfológica de discordancia en la medición tumoral.

## **Patrón de realce de fondo del parénquima mamario en RM**

Los resultados muestran una concordancia considerable en la medición tumoral por RM cuando el patrón de realce de fondo es mínimo o leve frente a una concordancia débil cuando éste es moderado o marcado.

Los criterios diagnósticos para caracterizar una lesión mediante RM son morfológicos y dinámicos. Los criterios dinámicos se basan en la vascularización del tumor y su diferente comportamiento respecto al parénquima mamario. Sin embargo, el parénquima mamario también puede tener un realce normal, denominado realce de fondo. Este realce parenquimatoso de fondo es un proceso dinámico que puede variar en el tiempo (en función del estado hormonal), en general, es bilateral, simétrico y de distribución difusa. Puede ser de distinto grado

y al evaluar su realce en el tiempo presenta en general una curva de captación tardía. Sin embargo, cuando se presenta en forma de focos, asimétrico, puede confundirse con un realce no masa, patológico. En caso de ser un realce moderado o marcado, puede interferir para distinguir los márgenes del tumor y para identificar los tumores pequeños (33,71), explicando esto el impacto que tiene en la concordancia radiopatológica. Es conocido el impacto que tiene el ciclo hormonal sobre el realce del parénquima mamario y por este motivo se recomienda realizar la RM durante la segunda semana del ciclo menstrual (71). Sin embargo, en los pacientes con diagnóstico de cáncer de mama no prevalece esta recomendación con el objetivo de acortar el tiempo de diagnóstico y tratamiento, explicando los resultados obtenidos.

### **Grado histológico**

La medición de los tumores bien y moderadamente diferenciados tiene una concordancia radiopatológica moderada, siendo excelente la de los tumores mal diferenciados.

Blair et al, 2006 (44) también hallaron una mayor concordancia radiopatológica en la medición de los tumores de alto grado dando como posible explicación la mayor angiogénesis tumoral y por tanto mayor vascularización y realce en RM de este tipo de tumores. Además, en el estudio de Szabó et al, 2003 (113), se confirmó que el patrón de realce en anillo tiene un elevado valor predictivo de malignidad (79-92%). Este patrón indica elevada angiogénesis tumoral periférica con necrosis central y también se asocia con una elevada proliferación celular tumoral.

Los tumores de alto grado se caracterizan en general por presentar márgenes definidos debido a su alta proliferación celular, una matriz extracelular rica en ácido hialurónico, ausencia de reacción estromal periférica y a la reacción inflamatoria del parénquima sano adyacente (113). Tanto los márgenes definidos como el realce en anillo son dos características que probablemente contribuyen a

la mayor precisión en la medición de este tipo de tumores. Por el contrario, la forma de presentación como realce no masa se asocia con imprecisión en la medición tumoral por RM (17,42).

### **Tipo molecular del tumor:**

El grado de concordancia radiopatológica de la medición por RM es diferente en función del tipo molecular. Los resultados muestran una concordancia excelente en la medición de los tumores Luminal B (CCC=0,958), sustancial en los tumores luminal A y triple negativo y moderada en los tumores HER2+.

Estos resultados son similares a los obtenidos en el estudio de Yoo et al,2018 (108), en el que se observó peor correlación en la medición de los tumores HER2+ frente a los tumores Luminal A y B. También los estudios de Baek et al,2014(33) y Azhdeh et al, 2021 (42) concluyeron que la sobreexpresión HER2+ afecta a la precisión de la medición por RM y con tendencia a subestimar la medición.

### **Presencia de componente de CDIS**

En ausencia de CDIS asociado al tumor infiltrante, la concordancia en la medición tumoral por RM es excelente (CCC=0,927) y en su presencia la concordancia es sustancial (CCC=0,822), siendo las diferencias no significativas. Por lo tanto, la presencia de CDIS asociado no se comporta como un factor que modifique la concordancia de la medición. Estos resultados no coinciden con varios estudios publicados que concluyen que la presencia de CDIS asociado es uno de los factores histopatológicos con mayor impacto sobre la concordancia de la medición tumoral por RM (46,50,108,114). La discordancia observada en presencia de CDIS se explicaría por la forma de presentación más frecuente correspondiente con un realce no masa, cuya medición es más compleja por sus márgenes y extensión (50). Aún en presencia de CDIS, es probable que la excelente concordancia pueda explicarse porque el 91,1% de los tumores de la muestra son nódulos frente a 8,8%

en forma de realce no masa y además la mayoría (68,9%) con un realce en estudio dinámico típicamente maligno (curva de tipo III) facilitando estas características morfológica y dinámica la precisión en la medición. La presentación en forma de realce no masa tanto del CDIS como del tumor infiltrante al tener márgenes imprecisos dificulta la medición y está descrito como factor de discordancia en la medición (111).

### **Tipo histopatológico del tumor**

La concordancia es excelente en la medición tumoral con RM cuando el diagnóstico es carcinoma lobulillar infiltrante (CCC=0,945) y casi excelente con el diagnóstico carcinoma ductal infiltrante. Por tanto, el tipo histopatológico tumoral no se comporta como un factor que modifique la precisión en la medición tumoral por RM. Este resultado es similar a estudios previos (40,109,114,115).

### **Infiltración linfática y vascular adyacente al tumor**

Los resultados no muestran diferencias en la concordancia radiopatológica de la medición con RM en presencia o ausencia de la infiltración linfovascular. En ambos casos, la concordancia es sustancial. Este resultado no es similar a estudios previos (40,111) en los que la infiltración linfovascular es un hallazgo asociado con discordancia en la medición tumoral por RM.

#### ***5.2.2.3. Grado de acuerdo de la combinación de las tres pruebas con el diámetro histopatológico***

- **Impacto del tamaño tumoral y de las características histopatológicas y radiológicas**

En el grupo de pacientes con mamografía, ecografía y RM, los valores obtenidos con RM presentan una mejor concordancia con los valores quirúrgicos

(CCC=0,898) respecto a los obtenidos por mamografía (CCC=0,630) o ecografía (CCC=0,719). Estos resultados son similares a los obtenidos en estudios previos en los que se demostró una mayor precisión de la medición tumoral por la RM frente a la ecografía y mamografía (28,42,78,108,110).

Al agrupar los tumores en función de su tamaño, se observa que el grado de concordancia de las tres técnicas es débil en los tumores de menor diámetro ( $\leq$  a 20mm), mientras que la resonancia es claramente superior en la estimación de tumores grandes ( $>$ 20mm). Al valorar la concordancia en función del tamaño tumoral, los resultados muestran una concordancia superior en la medición por RM para los tumores superiores a 2cm de diámetro máximo frente a la ecografía y la mamografía. Este resultado está en acuerdo con el estudio de Lai et al, 2015 en que muestran que la RM tiene una concordancia superior a la ecografía en la medición de tumores superiores a 5 cm. Sin embargo, en los estudios previos de Grimsby et al (40) y Choi et al (50) concluyen que la RM es superior en la medición de tumores inferiores a 2cm.

Al comparar el grado de acuerdo de las tres técnicas de imagen para diferentes factores, se observa, en general, mayor grado de acuerdo para la resonancia magnética. Estas diferencias son muy significativas siendo la RM superior con respecto a las dos otras técnicas (mamografía y ecografía) en los pacientes con tumores de categoría BI-RADS 5, en tumores con presencia de componente CDIS, en diagnóstico histológico CLI y en tipo molecular Luminal B / HER2+. La RM mantiene su precisión independientemente del tipo histopatológico y molecular, resultados ya observados en estudios previos (11,114). Además, su precisión es superior a las técnicas convencionales en el tipo histopatológico CLI y en el tipo molecular luminal B/ HER2+.

### **5.3 Concordancia intermétodos (mamografía, ecografía y resonancia magnética)**

En el subgrupo de pacientes estudiados con mamografía y ecografía (n=217), al comparar las mediciones con ambas técnicas el grado de concordancia es sustancial (CCC=0,873). Al realizar la misma comparación en el subgrupo de pacientes estudiados con mamografía, ecografía y resonancia (n=70), el grado de concordancia de las mediciones obtenidas con mamografía y ecografía es excelente (CCC=0,911).

En el subgrupo de pacientes con las tres pruebas de imagen, el grado de acuerdo entre las mediciones por ecografía y RM es moderada (CCC=0,739) y entre las mediciones por mamografía y RM es débil (CCC=0,644).

Por lo tanto, la mamografía y ecografía tienen una fiabilidad similar en la medición tumoral con un elevado grado de similitud en sus mediciones.

Sin embargo, el grado de similitud en la medición entre ecografía y RM es de menor grado y todavía más débil en la medición entre mamografía y RM.

Estos resultados muestran el grado de fiabilidad de las pruebas diagnósticas en la medición tumoral y reflejan el grado de acuerdo en la correlación radiopatológica de las tres pruebas comentada en el apartado anterior.

### **5.4 Concordancia interobservador (mamografía, ecografía y resonancia magnética)**

El investigador principal revisó las imágenes de los pacientes incluidos en el estudio e indicó si el tumor era medible o no (criterio de mensurabilidad). Cuando el tumor era medible, realizó una medición (diámetro máximo tumoral por imagen).

Tanto la mensurabilidad como el diámetro máximo indicado por el investigador principal se han comparado con los indicados en los informes radiológicos de las pacientes.

En el caso de la mamografía, los resultados del criterio de mensurabilidad no son valorables pues en el informe mamográfico no se indica el tamaño tumoral en 213 pacientes de los 243 incluidos en el estudio. Sin embargo, el investigador principal consideró medibles 220 tumores. Teniendo en cuenta únicamente el escaso número de tumores cuyo diámetro se reflejó en el informe radiológico (30), se observa un excelente grado de acuerdo en el criterio de mensurabilidad y un acuerdo sustancial en el diámetro máximo. Estos resultados quedan limitados por el escaso número de tumores medidos.

En el caso de la ecografía, se observa un grado de acuerdo máximo en el criterio de mensurabilidad y excelente en la concordancia del diámetro máximo tumoral de 237 tumores. Estos excelentes resultados en el grado de acuerdo se deben a que se trata de un estudio retrospectivo. El investigador principal ha obtenido la medición tumoral a partir de las imágenes realizadas previamente por otro radiólogo, además de ser la ecografía una técnica operador dependiente y quedando únicamente reflejadas las imágenes realizadas por dicho radiólogo.

El investigador principal no puede seleccionar el plano de corte para obtener la medición tumoral.

En el caso de la RM, se observa un grado de acuerdo máximo en el criterio de mensurabilidad del tumor y una concordancia en el diámetro máximo tumoral excelente.

En la medición por RM, aunque el investigador principal pudo seleccionar el plano de corte en la medición, probablemente los resultados también puedan quedar influidos por tratarse de un estudio retrospectivo en el que el investigador principal es conocedor de la importancia de la precisión de la medición.



## 5.5 Factores relacionados con el procedimiento quirúrgico aplicado

La medición prequirúrgica del cáncer de mama y su extensión determinan el tipo de procedimiento quirúrgico (cirugía conservadora frente a mastectomía). Varios ensayos clínicos aleatorizados han mostrado que la tasa de supervivencia es similar al aplicar ambos procedimientos quirúrgicos aunque la mayoría de estudios incluyen tumores de diámetro inferior a 2.5cm (116). La indicación del procedimiento quirúrgico viene determinada por el diámetro tumoral obtenido con las pruebas de imagen convencionales (mamografía y ecografía). Ambas técnicas tienen tendencia a subestimar la medición y sólo con determinadas indicaciones, se realiza también la RM.

La técnica de imagen más precisa para obtener el diámetro tumoral es la RM así como para detectar la enfermedad multifocal /multicéntrica o contralateral y por ello su interpretación implica modificaciones en la decisión terapéutica inicial (117). Esto junto a los estudios que indican su tendencia a sobreestimar el diámetro tumoral y con ello su asociación con mayor número de mastectomías hacen que el uso de la RM no se recomiende de rutina. Por este motivo se ha estudiado la relación entre el procedimiento quirúrgico aplicado a las pacientes y unas determinadas características clínico radiológicas disponibles previas a la cirugía. Los resultados muestran un aumento del riesgo de cirugía no conservadora al aumentar la edad de las pacientes y al aumentar la categoría BI-RADS (4 o 5), siendo también factores predictores relevantes el diámetro máximo en la mamografía y la ecografía. La realización de RM no es un factor predictivo de cirugía no conservadora desde el punto de vista univariante.

Considerando los factores significativos desde el punto de vista univariante, se ha construido un modelo multivariante para valorar la probabilidad de una cirugía no conservadora en este grupo de pacientes. Se observa que la realización de RM es un factor predictor de cirugía no conservadora, junto con la categoría BI-RADS, el patrón ecográfico y el diámetro máximo en la ecografía. Es probable que

la realización de la RM sea un factor predictor de cirugía no conservadora porque se ha realizado en un grupo de pacientes con unos criterios determinados y que implican situaciones clínicas más complejas y sospechosas (mama densa, discrepancia del tamaño tumoral entre las pruebas de imagen convencional, diagnóstico de carcinoma lobulillar infiltrante). Los estudios previos de Katipamula et al. (119) y Bleicher et al. (120) asocian también la realización de RM con una mayor tasa de mastectomía. Sardanelli et al, 2022 (121) han publicado recientemente los resultados de su estudio multicéntrico prospectivo observacional cuyo objetivo es evaluar el uso de la RM prequirúrgica en la práctica clínica, en pacientes diagnosticadas de cáncer de mama. Los resultados del estudio muestran que los médicos indican la RM en pacientes que presentan una probabilidad a priori más elevada de ser tratadas con mastectomía, pero también se observa que la realización de RM se asocia a una tasa más elevada de mastectomía.

## 5.6 Limitaciones del estudio

Se trata de un estudio retrospectivo con muestra inicial de 243 pacientes con pruebas de imagen convencionales (mamografía y ecografía) pero únicamente 70 de estos pacientes disponían de RM, número más limitado.

Otra limitación importante es que la recogida y el análisis de los datos del estudio se ha realizado únicamente por un radiólogo, el investigador principal. En un primer tiempo, se realizó la recogida de datos demográficos, clínicos e histopatológicos, a partir de la historia electrónica así como la recogida del diámetro máximo tumoral de cada lesión, para cada prueba de imagen, a partir de los informes radiológicos (IMPAX-RIS, Agfa®). En un segundo tiempo, el investigador principal midió los tumores incluidos en el estudio a partir de las imágenes disponibles en el sistema IMPAX-RIS, Agfa® y anotó el diámetro máximo tumoral para cada paciente, en cada técnica de imagen. Si bien la recogida de datos

se realizó en dos fases (la primera implicaba aplicar los criterios de inclusión y exclusión y recoger datos y la segunda obtener las mediciones), se puede considerar que el investigador principal no era ciego a los datos inicialmente recogidos.

En cuanto a la composición de la muestra a estudio, al ser inicialmente excluidos del estudio los pacientes con indicación de quimioterapia preoperatoria, la muestra de tumores estudiados incluye escasos tumores de tamaño grande (>50mm).

En el grupo de pacientes con RM, se observa que la forma de presentación de los tumores es más frecuentemente el nódulo-masa frente al realce no masa, mucho menos frecuente y cuya medición es más difícil por sus márgenes y extensión.

En cuanto al proceso de medición, para la ecografía, las imágenes analizadas en el estudio fueron obtenidas previamente por otro radiólogo, siendo esta técnica operador dependiente y no se dispuso de imágenes en tiempo real. Esta limitación no se ha producido con la mamografía ni la RM dado que se evaluaron todas las imágenes disponibles para cada una de estas técnicas.

En cuanto a la metodología estadística para determinar el grado de concordancia radiopatológica entre las mediciones, no se emplea en general un método estandarizado para su evaluación en los distintos estudios publicados.

Esto ha dificultado la comparación con los estudios previamente publicados. Algunos de estos estudios previos aplicaron como análisis estadístico para valorar concordancia únicamente el coeficiente de correlación de Pearson que mide el grado de asociación y no de concordancia, no respondiendo por ello a su objetivo inicial (19,34,71).

Probablemente realizar un estudio prospectivo con un mayor número de pacientes con RM prequirúrgica aportará un grupo más homogéneo de estudio y validará los resultados actuales.



# Capítulo 6.

---

## CONCLUSIONES



## CONCLUSIONES:

1-La concordancia radiopatológica en la medición tumoral mamográfica y ecográfica es moderada con tendencia a la subestimación de la medición, mayor al aumentar el diámetro tumoral.

2-La exactitud de la medición mamográfica y ecográfica tumoral depende de factores radiológicos e histopatológicos. La concordancia radiopatológica es:

- muy débil en el carcinoma lobulillar infiltrante.
- débil en presencia de CDIS asociado y en los tumores HER2+.
- moderada en el carcinoma ductal infiltrante y en los tumores con receptores hormonales positivos.
- excelente en los carcinomas con presentación en forma de nódulos bien definidos (carcinoma papilar, mucinoso, tumor phyllodes maligno), en los tumores de alto grado histológico y en el tipo molecular triple negativo.
- el patrón mamográfico denso empeora la concordancia en la medición tumoral.

3- La concordancia radiopatológica en la medición tumoral con RM es casi excelente (CCC=0,871), con una sobreestimación media no significativa de 1,30mm.

#### 4- La concordancia radiopatológica en la medición tumoral por RM:

- aumenta cuanto mayor es la clasificación BI-RADS del tumor en las técnicas convencionales y al aumentar el grado histológico del tumor.
- disminuye al aumentar el grado de realce de fondo del parénquima mamario y en el caso de los tumores HER2+ respecto al resto de tipos moleculares.
- no se modifica en función del tipo histológico, ni de la presencia de CDIS o de infiltración linfovascular.

5- La medición tumoral con RM presenta una concordancia radiopatológica superior respecto a la ecografía y mamografía en la estimación de tumores mayores de 2cm, en el subtipo histológico CLI, en presencia de CDIS y en tipo molecular luminal B y HER2+.

6- La realización de RM prequirúrgica no es un factor predictivo de cirugía no conservadora desde el punto de vista univariante.

Elaborado un modelo multivariante, se observa que la realización de RM prequirúrgica es un factor predictor de cirugía no conservadora junto con la categoría BI-RADS, el patrón ecográfico y el diámetro máximo en la ecografía.



# Capítulo 8.

---

## BIBLIOGRAFÍA



## BIBLIOGRAFÍA

- (1) Ayala De La Peña, F, Andrés RR, Garcia-Sáenz JA, Manso LL, Margelí MM, Dalmau EE, et al. SEOM clinical guidelines in early stage breast cancer (2018). Clin Transl Oncol 2019;21(1):18.
- (2) Francesc Tresserra Casas Laia Bernet Vegué Carlos Vázquez Albaladejo Silvia Vázquez Fernández del Pozo. Vía clínica de cáncer de mama. 2020.
- (3) Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, Decker T, Federico M, Gilbert FJ, et al. Magnetic resonance imaging of the breast: Recommendations from the EUSOMA working group. European journal of cancer (1990) 2010;46(8):1296-1316.
- (4) D'Orsi CJ, Sickles EA, Mendelson EB, Morris EA, et al. ACR BI- RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. Reston, VA: American College of Radiology; 2013. ; 2013.
- (5) Mary C. Mahoney, MD Mary S. Newell, MD. How I Do It Breast Intervention: How I Do It 1. Radiology 2013 July;268(1):12-24.
- (6) Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershewald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. CA: a cancer journal for clinicians 2017 Mar;67(2):93-99.
- (7) C W Henderson. Data on breast cancer published by H. Abe and colleagues [US guided core needle biopsy of axillary lymph nodes in patients with breast cancer: Why and how to do it. Radiographics , 2007;27(Sp)]. Women's health weekly 2007 Dec 27:a172.
- (8) Ahn HS, Kim SM, Jang M, La Yun B, Kim S, Kang E, et al. Comparison of Sonography With Sonographically Guided Fine-Needle Aspiration Biopsy and Core-Needle Biopsy for Initial Axillary Staging of Breast Cancer. Journal of ultrasound in medicine 2013 Dec;32(12):2177-2184.
- (9) Vos EL, Voogd AC, Verhoef C, Siesling S, Obdeijn IM, Koppert LB. Benefits of preoperative MRI in breast cancer surgery studied in a large population-based cancer registry. British journal of surgery 2015 Dec;102(13):1649-1657.
- (10) Del Cura Rodríguez, José Luis. Radiología Esencial. 2ª ed.: Editorial Médica Panamericana; 2019.

- (11) Gruber IV, Rueckert M, Kagan KO, Staebler A, Siegmann KC, Hartkopf A, et al. Measurement of tumour size with mammography, sonography and magnetic resonance imaging as compared to histological tumour size in primary breast cancer. *BMC cancer* 2013 Jul 5;;13(1):328.
- (12) Hooley, Scoutt, Philpotts. Breast ultrasonography: state of the art. *Radiology* 2013 Sep;268(3):642-659.
- (13) Stavros AT, Thickman D, Rapp CL, Dennis MA, Parker SH, Sisney GA. Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. *Radiology* 1995 Jul 1;;196(1):123-134.
- (14) Durmus T, Stöckel J, Slowinski T, Thomas A, Fischer T. The Hyperechoic Zone Around Breast Lesions – An Indirect Parameter of Malignancy. *Ultraschall in Med* 2014 -12-04;35(06):547.
- (15) Christiane Kuhl. The Current Status of Breast MR Imaging Part I. Choice of Technique, Image Interpretation, Diagnostic Accuracy, and Transfer to Clinical Practice1. *Radiology* 2007 Aug 1;;244(2):356.
- (16) Kuhl CK. Current status of breast MR imaging. Part 2. Clinical applications. *Radiology* 2007 Sep;244(3):672-691.
- (17) Rominger, Berg, Frauenfelder, Ramaswamy, Timmesfeld. Which factors influence MRI-pathology concordance of tumour size measurements in breast cancer? *Eur Radiol* 2015 Aug 14;;26(5):1457-1465.
- (18) Esserman L, Hylton N, Yassa L, Barclay J, Frankel S, Sickles E. Utility of Magnetic Resonance Imaging in the Management of Breast Cancer: Evidence for Improved Preoperative Staging. *Journal of clinical oncology* 1999 Jan 1;17(1):110-119.
- (19) Hieken TJ, Harrison J, Herreros J, Velasco JM. Correlating sonography, mammography, and pathology in the assessment of breast cancer size. *The American Journal of Surgery* 2001 -06-29;182(4):351.
- (20) Dummin LJ, Cox M, Plant L. Prediction of breast tumor size by mammography and sonography—A breast screen experience. *Breast (Edinburgh)* 2006;16(1):38-46.
- (21) Fasching PA, Heusinger K, Loehberg CR, Wenkel E, Lux MP, Schrauder M, et al. Influence of mammographic density on the diagnostic accuracy of tumor size assessment and association with breast cancer tumor characteristics. *European journal of radiology* 2006;60(3):398-404.

- (22) Shoma A, Moutamed A, Ameen M, Abdelwahab A. Ultrasound for Accurate Measurement of Invasive Breast Cancer Tumor Size. *The breast journal* 2006 May;12(3):252-256.
- (23) Madjar H, Ladner HA, Sauerbrei W, Oberstein A, Prömpeler H, Pfeleiderer A. Preoperative staging of breast cancer by palpation, mammography and high-resolution ultrasound. *Ultrasound in obstetrics & gynecology* 1993 May;3(3):185-190.
- (24) Heusinger K, Löhberg C, Lux M, Papadopoulos T, Imhoff K, Schulz-Wendtland R, et al. Assessment of Breast Cancer Tumor Size Depends on Method, Histopathology and Tumor Size Itself. *Breast Cancer Res Treat* 2005 Nov;94(1):17-23.
- (25) Golshan M, Fung BB, Wiley E, Wolfman J, Rademaker A, Morrow M. Prediction of breast cancer size by ultrasound, mammography and core biopsy. *Breast (Edinburgh)* 2004;13(4):265-271.
- (26) Lehman CD, Gatsonis C, Kuhl CK, Hendrick RE, Pisano ED, Hanna L, et al. MRI Evaluation of the Contralateral Breast in Women with Recently Diagnosed Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine* 2007 Mar 29;356(13):1295-1303.
- (27) Bae SJ, Ahn SG, Yoon CI, Yang BS, Lee HW, Son EJ, et al. Measuring Tumor Extent Based on Subtypes Using Magnetic Resonance Imaging: Radiologic-Pathologic Discordance and High Positive Margin Rates in Breast Cancer. *Journal of Breast Cancer* 2019;22(3):453-463.
- (28) Ramirez SI, Scholle M, Buckmaster J, Hunter Paley R, Chandru Kowdley G. Breast Cancer Tumor Size Assessment with Mammography, Ultrasonography, and Magnetic Resonance Imaging at a Community Based Multidisciplinary Breast Center. *The American surgeon* 2012;78(4):440-446.
- (29) Lai, Chen, Wu, Chen, Lee, Kuo, et al. Comparison of the Diagnostic Accuracy of Magnetic Resonance Imaging with Sonography in the Prediction of Breast Cancer Tumor Size: A Concordance Analysis with Histopathologically Determined Tumor Size. *Ann Surg Oncol* 2015 Feb 24;22(12):3816-3823.
- (30) Berg, Gutierrez, Nessaiver, Carter, Bhargavan, Lewis, et al. Diagnostic Accuracy of Mammography, Clinical Examination, US, and MR Imaging in Preoperative Assessment of Breast Cancer. *Radiology* 2004;233(3):830-849.
- (31) Khalayleh H, Khalayleh M, Diment J, Allweis TM. Breast density does not affect breast cancer tumor size assessment: A comparison of radiologic versus pathologic measurement by different imaging modalities across breast densities. *European journal of surgical oncology* 2020 Aug;46(8):1435-1440.

(32) Leddy R, Irshad A, Metcalfe A, Mabalam P, Abid A, Ackerman S, et al. Comparative accuracy of preoperative tumor size assessment on mammography, sonography, and MRI: Is the accuracy affected by breast density or cancer subtype? *Journal of clinical ultrasound* 2016 Jan;44(1):17-25.

(33) Baek JE, Kim SH, Lee AW. Background parenchymal enhancement in breast MRIs of breast cancer patients: Impact on tumor size estimation. *European journal of radiology* 2014;83(8):1356-1362.

(34) Pritt B, Ashikaga T, Oppenheimer RG, Weaver DL. Influence of breast cancer histology on the relationship between ultrasound and pathology tumor size measurements. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 2004 Aug;17(8):905-910.

(35) Tresserra F, Feu J, Grases PJ, Navarro B, Alegret X, Fernández-Cid A. Assessment of breast cancer size: Sonographic and pathologic correlation. *Journal of Clinical Ultrasound* 1999 Nov;27(9):485-491.

(36) Boisserie-Lacroix M, Hurtevent-Labrot G, Ferron S, Lippa N, Bonnefoi H, Mac Grogan G. Correlation between imaging and molecular classification of breast cancers. *Diagnostic and interventional imaging* 2013;94(11):1069-1080.

(37) Lamb PM, Perry NM, Vinnicombe SJ, Wells CA. Correlation Between Ultrasound Characteristics, Mammographic Findings and Histological Grade in Patients with Invasive Ductal Carcinoma of the Breast. *Clinical radiology* 2000 Jan;55(1):40-44.

(38) Sabek, Salem. Technical Factors Affecting Ultrasound Breast Tumor Size as Correlated with Pathological Type. *Medicina (Kaunas, Lithuania)* 2019 Oct 25;55(11):713.

(39) Stein RG, Wollschläger D, Kreienberg R, Janni W, Wischnewsky M, Diessner J, et al. The impact of breast cancer biological subtyping on tumor size assessment by ultrasound and mammography - a retrospective multicenter cohort study of 6543 primary breast cancer patients. *BMC cancer* 2016 Jul 13;16(1):459.

(40) Grimsby GM, M.D, Gray R, M.D, Dueck A, Ph.D, Carpenter S, M.D, Stucky C, M.D, Aspey H, N.P, et al. Is there concordance of invasive breast cancer pathologic tumor size with magnetic resonance imaging? *American Journal of Surgery, The* 2009;198(4):500-504.

(41) França LKL, Bitencourt AGV, Paiva HLS, Silva CB, Pereira NP, Paludo J, et al. Role of magnetic resonance imaging in the planning of breast cancer treatment strategies: comparison with conventional imaging techniques. *Radiologia brasileira* 2017 Mar;50(2):76-81.

- (42) Azhdeh S, Kaviani A, Sadighi N, Rahmani M. Accurate Estimation of Breast Tumor Size: A Comparison Between Ultrasonography, Mammography, Magnetic Resonance Imaging, and Associated Contributing Factors. *European Journal of Breast Health* 2021 Jan 01;17(1):53-61.
- (43) Shin HJ, Kim HH, Huh MO, Kim MJ, Yi A, Kim H, et al. Correlation between mammographic and sonographic findings and prognostic factors in patients with node-negative invasive breast cancer. *British journal of radiology* 2011;84(997):19-30.
- (44) Blair S, Mcelroy M, Middleton MS, Comstock C, Wolfson T, Kamrava M, et al. The efficacy of breast MRI in predicting breast conservation therapy. *Journal of Surgical Oncology* 2006 Sep 1;94(3):220-225.
- (45) Yamada T, Mori N, Watanabe M, Kimijima I, Okumoto T, Seiji K, et al. Radiologic-Pathologic Correlation of Ductal Carcinoma in Situ. *Radiographics* 2010 Sep;30(5):1183-1198.
- (46) Mennella S, Garlaschi A, Paparo F, Perillo M, Celenza M, Massa T, et al. Magnetic resonance imaging of breast cancer: factors affecting the accuracy of preoperative lesion sizing. *Acta radiologica (1987)* 2015 Mar;56(3):260-268.
- (47) Mann RM, Hoogeveen YL, Blickman JG, Boetes C. MRI compared to conventional diagnostic work-up in the detection and evaluation of invasive lobular carcinoma of the breast: a review of existing literature. *Breast Cancer Res Treat* 2008;107(1):1-14.
- (48) Mann RM, Cho N, Moy L. Breast MRI: State of the Art. *Radiology* 2019;292(3):520-536.
- (49) Association of Breast Surgery at, BASO 2009. Surgical guidelines for the management of breast cancer. *European journal of surgical oncology* 2009;35:S1-S22.
- (50) Choi WJ, M.D, Cha JH, M.D, Kim HH, M.D, Shin HJ, M.D, Chae EY, M.D. The Accuracy of Breast MR Imaging for Measuring the Size of a Breast Cancer: Analysis of the Histopathologic Factors. *Clinical breast cancer* 2016;16(6):e145-e152.
- (51) Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Annals of oncology* 2013 Sep;24(9):2206-2223.
- (52) 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. C. W. Elston & I. O. Ellis. *Histopathology* 1991; 19; 403-410. author commentary. *Histopathology* 2002 Sep;41(3a):151.

(53) Rakha EA, Reis-Filho JS, Baehner F, Dabbs DJ, Decker T, Eusebi V, et al. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. *Breast cancer research : BCR* 2010;12(4):207.

(54) Rakha EA, Martin S, Lee AHS, Morgan D, Pharoah PDP, Hodi Z, et al. The prognostic significance of lymphovascular invasion in invasive breast carcinoma. *Cancer* 2012 Aug 1;118(15):3670-3680.

(55) Hoon Tan P, Ellis I, Allison KH, Brogi E, Fox SB, Lakhani S, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the breast. 2020 Feb 1,.

(56) Colleoni M, Sun Z, Price KN, Karlsson P, Forbes JF, Thürlimann B, et al. Annual hazard rates of recurrence for breast cancer during 24 years of follow-up: results from the International Breast Cancer Study Group Trials I to V. *Journal of clinical oncology* 2016 Mar 20;34(9):927-935.

(57) Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Archives of pathology & laboratory medicine (1976)* 2010;134(6):907-922.

(58) Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987 Jan 9;235(4785):177-182.

(59) Wolff AC, Hammond MEH, Hanna W, Jenkins RB, Mangu PB, Soonmyung PAIK, et al. Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update. *Journal of clinical oncology* 2013 Nov 1;31(31):3997-4013.

(60) Polley MC, Leung SCY, Gown AM, Symmans WF, Piper T, Mehl E, et al. An International Ki67 Reproducibility Study. *JNCI : Journal of the National Cancer Institute* 2013;105(24):1897-1906.

(61) Botstein D, Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature (London)* 2000 Aug 17;406(6797):747-752.

(62) Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, et al. Tailoring therapies—improving the management of early breast cancer: St



Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Annals of oncology* 2015 Aug;26(8):1533-1546.

(63) Escala Cornejo RA, Muñoz García M, Olivares Hernández A, Sancho de Salas M, Gómez Muñoz MA, Claros Ampuero J, et al. 215P Identifying the best Ki67 cut-off for determining luminal breast cancer subtypes using immunohistochemical analysis and PAM50 genomic classification. *Annals of oncology* 2020 Sep;31:S327.

(64) Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, Gnant M, Dubsy P, Loibl S, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Annals of Oncology* 2017;28(8):1700.

(65) Pita Fernández S, Pértegas Díaz S. La fiabilidad de las mediciones clínicas: el análisis de concordancia para variables numéricas  
Pita Fernández S, Pértegas Díaz S.

(66) Manterola C, Grande L, Otzen T, García N, Salazar P, Quiroz G. Confiabilidad, precisión o reproducibilidad de las mediciones. Métodos de valoración, utilidad y aplicaciones en la práctica clínica. *Revista chilena de infectología* 2018;35(6):680-688.

(67) Camacho Sandoval J. Coeficiente de concordancia para variables continuas. *Acta medica costarricense* 2008 Oct 30;52(6):211-212.

(68) Cortes-Reyes E, Rubio-Romero JA, Gaitan-Duarte H. Métodos estadísticos de evaluación de la concordancia y la reproducibilidad de pruebas diagnósticas. *Revista colombiana de obstetricia y ginecología* 2010 Jul 01;61(3):247-255.

(69) Martin Bland J, Altman D. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *The Lancet (British edition)* 1986;327(8476):307-310.

(70) Lluís Carrasco J, Jover L. Métodos estadísticos para evaluar la concordancia. *Medicina clínica* 2004 Feb;122(Supl.1):28-34.

(71) Giess CS, Yeh ED, Raza S, Birdwell RL. Background parenchymal enhancement at breast MR imaging: normal patterns, diagnostic challenges, and potential for false-positive and false-negative interpretation. *Radiographics* 2014 Jan;34(1):234-247.

(72) Bosch AM, Kessels AGH, Beets GL, Rupa JD, Koster D, van Engelshoven JMA, et al. Preoperative estimation of the pathological breast tumour size by physical examination, mammography and ultrasound: a prospective study on 105 invasive tumours. *European Journal of Radiology* 2003;48(3):285-292.

(73) Thomassin-Naggara I, Siles P, Trop I, Chopier J, Darai E, Bazot M, et al. How to measure breast cancer tumoral size at MR imaging? *European journal of radiology* 2013;82(12):e790-e800.

(74) Cohen J. A Coefficient of Agreement for Nominal Scales. *Educational and psychological measurement* 1960 Apr;20(1):37-46.

(75) Landis JR, Koch GG. The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. *Biometrics* 1977 Mar 1;33(1):159-174.

(76) Lin LI. A Concordance Correlation Coefficient to Evaluate Reproducibility. *Biometrics* 1989 Mar 1;45(1):255-268.

(77) Krouwer JS. Why Bland-Altman plots should use X, not  $(Y+X)/2$  when X is a reference method. *Statistics in medicine* 2008 Feb 28;27(5):778-780.

(78) Davis PL, Staiger MJ, Harris KB, Ganott MA, Klementaviciene J, Mccarty KS, et al. Breast cancer measurements with magnetic resonance imaging, ultrasonography, and mammography. *Breast cancer research and treatment* 1996;37(1):1-9.

(79) Boetes C, Mus RDM, Holland R, Barentsz JO, Strijk SP, Wobbes T, et al. Breast tumors: comparative accuracy of MR imaging relative to mammography and US for demonstrating extent. *Radiology* 1995 Dec 1;197(3):743-747.

(80) Yang WT, Lam WW, Cheung H, Suen M, King WW, Metreweli C. Sonographic, magnetic resonance imaging, and mammographic assessments of preoperative size of breast cancer. *Journal of ultrasound in medicine* 1997;16(12):791-797.

(81) Merritt CRB. MRI versus Ultrasonography and Mammography for Preoperative Assessment of Breast Cancer: Wasif N, Garreau J, Terando A, et al (John Wayne Cancer Inst at Saint John's Health Ctr, Santa Monica, CA) *Am Surg* 75:970-975, 2009. *Breast diseases* 2010;21(3):232.

(82) Behjatnia B, Sim J, Bassett LW, Moatamed NA, Apple SK. Does size matter? Comparison study between MRI, gross, and microscopic tumor sizes in breast cancer in lumpectomy specimens. *International journal of clinical and experimental pathology* 2010 Feb 22;3(3):303-309.

(83) Comparison Of Clinical Assessment, Mammography And Ultrasound In Pre-Operative Estimation Of Primary Breast-Cancer Size: A Practical Approach. *The Internet journal of surgery* 2008;16(2).

- (84) Flanagan FL, Mcdermott MB, Barton PT, Pilgram TK, Dehdashti F, Wick MR, et al. Invasive breast cancer: mammographic measurement. *Radiology* 1996;199(3):819-824.
- (85) Haraldsdóttir KH, Jónsson Þ, Halldórsdóttir AB, Tranberg K-, Ásgeirsson KS. Tumor Size of Invasive Breast Cancer on Magnetic Resonance Imaging and Conventional Imaging (Mammogram/Ultrasound): Comparison with Pathological Size and Clinical Implications. *Scand J Surg* 2017;106(1):68-73.
- (86) Kristoffersen Wiberg M, Aspelin P, Sylvan M, Boné B. Comparison of lesion size estimated by dynamic MR imaging, mammography and histopathology in breast neoplasms. *Eur Radiol.* 2003 Jun;13(6):1207-12.
- (87) Cortadellas T, Argacha P, Acosta J, Rabasa J, Peiró R, Gomez M, et al. Estimation of tumor size in breast cancer comparing clinical examination, mammography, ultrasound and MRI-correlation with the pathological analysis of the surgical specimen. *Gland surgery* 2017 Aug;6(4):330-335.
- (88) Franquet T, De Miguel C, Cozcolluela R, Donoso L. Spiculated lesions of the breast: mammographic-pathologic correlation. *Radiographics* 1993;13(4):841-852.
- (89) Mandelson MT, Oestreicher N, Porter PL, White D, Finder CA, Taplin SH, et al. Breast Density as a Predictor of Mammographic Detection: Comparison of Interval- and Screen-Detected Cancers. *JNCI : Journal of the National Cancer Institute* 2000 Jul 5;;92(13):1081-1087.
- (90) Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the Performance of Screening Mammography, Physical Examination, and Breast US and Evaluation of Factors that Influence Them: An Analysis of 27,825 Patient Evaluations. *Radiology* 2002;225(1):165-175.
- (91) Van Goethem, Schelfout, Dijckmans, Van Der Auwera, Weyler, Verslegers, et al. MR mammography in the pre-operative staging of breast cancer in patients with dense breast tissue: comparison with mammography and ultrasound. *European Radiology* 2004;14(5):809.
- (92) Fajardo L, Hillman B, Frey C. Correlation Between Breast Parenchymal Patterns and Mammographers' Certainty of Diagnosis. *Investigative radiology* 1988 Jul;23(7):505-508.
- (93) January K. Lopez, Lawrence W. Bassett. Invasive Lobular Carcinoma of the Breast: Spectrum of Mammographic, US, and MR Imaging Findings1. *Radiographics* 2009 Jan 01;29(1):165.

(94) Memis A, Ozdemir N, Parildar M, Ustun EE, Erhan Y. Mucinous (colloid) breast cancer: mammographic and US features with histologic correlation. *European Journal of Radiology* 2000;35(1):39.

(95) Eiada R, Chong J, Kulkarni S, Goldberg F, Muradali D. Papillary lesions of the breast: MRI, ultrasound, and mammographic appearances. *American journal of roentgenology* (1976) 2012 Feb;198(2):264-271.

(96) McCarthy E, Kavanagh J, Donoghue Y, McCormack E, Arcy C, Keeffe SA. Phyllodes tumours of the breast: radiological presentation, management and follow-up. *British journal of radiology* 2014 Dec;87(1044):20140239.

(97) Sheppard DG, Whitman GJ, Fornage BD, Stelling CB, Huynh PT, Sahin AA. Tubular Carcinoma of the Breast: Mammographic and Sonographic Features. *American journal of roentgenology* (1976) 2000 Jan 01;174(1):253-257.

(98) Ko ES, Lee BH, Kim H, Noh W, Kim MS, Lee S. Triple-negative breast cancer: correlation between imaging and pathological findings. *Eur Radiol* 2009 Nov 07;20(5):1111-1117.

(99) Cho KR, Seo BK, Kim CH, Whang KW, Kim YH, Kim BH, et al. Non-calcified ductal carcinoma in situ: ultrasound and mammographic findings correlated with histological findings. *Yonsei medical journal* 2008 Feb 29;49(1):103-110.

(100) Hlawatsch A, Teifke A, Schmidt M, Thelen M. Preoperative Assessment of Breast Cancer: Sonography Versus MR Imaging. *American journal of roentgenology* (1976) 2002 Dec 1;179(6):1493-1501.

(101) Joekel J, Eggemann H, Costa SD, Ignatov A. Should the hyperechogenic halo around malignant breast lesions be included in the measurement of tumor size? *Breast Cancer Res Treat* 2016 Mar 17;156(2):311-317.

(102) Luparia A, Mariscotti G, Durando M, Ciatto S, Bosco D, Campanino PP, et al. Accuracy of tumour size assessment in the preoperative staging of breast cancer: comparison of digital mammography, tomosynthesis, ultrasound and MRI. *Radiol med* 2013 Jun 25;118(7):1119-1136.

(103) Kalambo M, Adrada BE, Adeyefa MM, Krishnamurthy S, Hess K, Carkaci S, et al. Phyllodes Tumor of the Breast: Ultrasound-Pathology Correlation. *American journal of roentgenology* (1976) 2018 Apr;210(4):W173-W179.

(104) Au FW, Ghai S, Lu F, Moshonov H, Crystal P. Histological Grade and Immunohistochemical Biomarkers of Breast Cancer: Correlation to Ultrasound Features. *Journal of ultrasound in medicine* 2017 Sep;36(9):1883-1894.

(105) Çelebi F, Pilancı KN, Ordu Ç, Ağacayak F, Alço G, İlgün S, et al. The role of ultrasonographic findings to predict molecular subtype, histologic grade, and hormone receptor status of breast cancer. *Diagnostic and interventional radiology (Ankara, Turkey)* 2015 Nov;21(6):448-453.

(106) Aho M, Irshad A, Ackerman SJ, Lewis M, Leddy R, Pope TL, et al. Correlation of sonographic features of invasive ductal mammary carcinoma with age, tumor grade, and hormone-receptor status. *Journal of clinical ultrasound* 2013 Jan;41(1):10-17.

(107) Au-Yong ITH, Evans AJ, Taneja S, Rakha EA, Green AR, Paish C, et al. Sonographic correlations with the new molecular classification of invasive breast cancer. *Eur Radiol* 2009 May 14;19(10):2342-2348.

(108) Yoo, Nam, Choi, Hong. Agreement between MRI and pathologic analyses for determination of tumor size and correlation with immunohistochemical factors of invasive breast carcinoma. *Acta radiológica (1987)* 2018 Jan;59(1):50-57.

(109) MRI versus Ultrasonography and Mammography for Preoperative Assessment of Breast Cancer. Atlanta, GA: Southeastern Surgical Congress; 2009.

(110) Onesti JK, Mangus BE, Helmer SD, Osland JS, Edney J, Bland K, et al. Breast cancer tumor size: correlation between magnetic resonance imaging and pathology measurements. Discussion. *The American journal of surgery* 2008;196(6):844-850.

(111) Verma VP, Kaur N, Agarwal N, Bhargava SK, Singh UR, Saha S, et al. Intra-operative measurement of tumour size in breast cancer and its comparison with other methods: a prospective study. *Ecancermedicallscience* 2008;2:96.

(112) Gemici AA, Inci E. Agreement between dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging and pathologic tumour size of breast cancer and analysis of the correlation with BI-RADS descriptors. *Polish journal of radiology* 2019 Jan 1;84:e616-e624.

(113) Szabó B, Aspelin P, Kristoffersen Wiberg M, Tot T, Boné B. Invasive breast cancer: correlation of dynamic MR features with prognostic factors. *Eur Radiol* 2003 Nov;13(11):2425-2435.

(114) Alduk AM, Brcic I, Podolski P, Prutki M. Correlation of MRI features and pathohistological prognostic factors in invasive ductal breast carcinoma. *Acta clinica belgica* 2017 Sep 03;72(5):306-312.

(115) França LKL, Bitencourt AGV, de Toledo Osório, Cynthia Aparecida Bueno, Graziano L, Guatelli CS, Souza JA, et al. Tumor size assessment of invasive breast

cancers: which pathological features affect MRI-pathology agreement? *Applied Cancer Research* 2018 Feb 01;38(1).

(116) Jethava A, Ali S, Wakefield D, Crowell R, Sporn J, Vrendenburgh J. Diagnostic Accuracy of MRI in Predicting Breast Tumor Size: Comparative Analysis of MRI vs Histopathological Assessed Breast Tumor Size. *Connecticut medicine* 2015 May;79(5):261-267.

(117) Association of Breast Surgery at, BASO 2009. Surgical guidelines for the management of breast cancer. *European journal of surgical oncology* 2009;35:S1-S22.

(118) Shin H, Han W, Moon H, Yom CK, Ahn SK, You J, et al. Limited Value and Utility of Breast MRI in Patients Undergoing Breast-Conserving Cancer Surgery. *Ann Surg Oncol* 2012 Mar 24;19(8):2572-2579.

(119) Katipamula R, Degenim AC, Couch FJ, Ingle JN, Goetz MP, Hoskin T, et al. Trends in Mastectomy Rates at the Mayo Clinic Rochester: Effect of Surgical Year and Preoperative Magnetic Resonance Imaging. *Journal of clinical oncology* 2009 Sep 1;27(25):4082-4088.

(120) Bleicher RJ, Ciocca RM, Egleston BL, Sesa L, Evers K, Sigurdson ER, et al. Association of Routine Pretreatment MRI with Time to Surgery, Mastectomy Rate, and Margin Status. *Journal of the American College of Surgeons* 2009 Jun 18;209(2):180-295.

(121) Sardanelli F, Trimboli RM, Houssami N, Gilbert FJ, Helbich TH, Benito MA, et al. Magnetic resonance imaging before breast cancer surgery: results of an observational multicenter international prospective analysis (MIPA). *Eur Radiol* 2021 Oct 13;32(3):1611-1623.

# Capítulo 10.

---

ANEXOS





## ANEXO



Consorcio Hospital General Universitario de Valencia

Comité Ético de Investigación con medicamentos

## INFORME DEL COMITÉ ETICO DE INVESTIGACION CON MEDICAMENTOS

## - ANEXO 4 -

Dr. Emilio Lopez Alcina  
Presidente del CEIm**CERTIFICA**

Este CEIm ha evaluado en su reunión de 25 de Abril de 2019 el Estudio:

PROTOCOLO	CBH-QUI-2018-01	Promotor	Carmen Barber Hueso
Título:	Correlación radio patológica del tamaño tumoral en el cáncer de mama. Implicaciones terapéuticas		
I.P.:	Carmen Barber Hueso	Servicio/Unidad	Radiodiagnóstico

## Y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo versión abril 2019 en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto. Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el HIP y Consentimiento Informado general versión abril 2019, como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.

La capacidad del Investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité acepta que dicho Estudio sea realizado en el Consorcio Hospital General Universitario de Valencia en el servicio de Radiodiagnóstico, como investigador principal la Dra. Barber

**COMPOSICIÓN DEL CEIm****Presidente:** Dr. LOPEZ ALCINA, EMILIO (Especialista en Urología)**Vicepresidente:** Dr. GARCIA DEL TORO, MIGUEL (Especialista en Enf.Infecciosas)**Vocales:**

Dr., ALVAREZ PITI, JULIO (Especialista en Pediatría)

Dr. ANTON GARCIA, FRANCISCO (Especialista en M.Familia Atención Primaria)

Dr. CAMPS HERRERO, CARLOS (Especialista en Oncología)

Dr. BAGAN SEBASTIAN, JOSE VICENTE (Especialista en Estomatología)

Dra. LOPEZ ALARCON, DOLORES (Especialista Anestesia y Reanimación)

Dra. MARCAIDA BENITO, GOITZANE (Especialista en Análisis Clínicos)

Dr. MARTORELL ARAGONES, ANTONIO (Especialista en Pediatría)

Dra. MIR SANCHEZ CAROLINA (Especialista en M.Familia Atención Primaria)

Dra. OCETE MOCHON DOLORES (Especialista en Microbiología)

Dr. QUESADA DORADOR, AURELIO (Especialista en Cardiología)

Dra SAFONT AGUILERA, Mª JOSE (Especialista en Oncología)

Dr. PAYA SERRANO, RAFAEL (Especialista en Cardiología)

Dr. SANCHEZ CARAZO, JOSÉ LUIS (Especialista en Dermatología)

Dr. SANCHEZ JUAN, CARLOS (Especialista en Endocrinología)

Dr. ZAPATER LATORRE, ENRIQUE (Especialista en Otorrinolaringología)

Dra. BLASCO SEGURA, PILAR (Especialista en Farmacia Hospitalaria)

Dr. RUIZ ROJO, ELIAS (Farmacéutico de Atención Primaria)

Dra. PEDROS CHOLVI, CONSUELO (Especialista en Farmacología clínica)

Don GRACIA PEREZ FRANCISCO JAVIER (Enfermero)

Dña MARTÍ MONROS, ANNA (Enfermera)

Dña BALAGUER CUSI, PEPA (Coordinadora de la Asociación Valenciana Síndrome Prader-Willi, miembro independiente del centro, Comisión de Bioética, Experta en Bioética)

Don MONER GONZALEZ, ALEJANDRO (Licenciado en derecho)



Consorcio Hospital General Universitario de Valencia  
Comité Ético de Investigación con medicamentos

Doña SARMIENTO CABAÑES, M<sup>a</sup> DEL CARMEN (Miembro independiente del centro)  
**Secretaría Técnica:** Dra. ALMELA TEJEDO, MERCEDES (Especialista en Farmacia Hospitalaria)

El CEIm del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) tanto en su composición como en sus procedimientos y con la legislación vigente que regula su funcionamiento, y que la composición del CEIm es la indicada en el anexo I, teniendo en cuenta que en el caso de que algún miembro participe en el ensayo o declare algún conflicto de interés no habrá participado en la evaluación ni en el dictamen de la solicitud de autorización del ensayo clínico

Lo que comunico a efectos oportunos:

Valencia a 22 de mayo de 2019

Fdo. Dr. Emilio Lopez Alcina (Presidente CEIm CHGUV)
---

