

Cristina Sebastián Sebastián

Análisis y correlación de los  
factores pronósticos y predictivos  
del cáncer de mama triple  
negativo

Departamento

Pediatría, Radiología y Medicina Física

Director/es

GROS BAÑERES, BELEN  
GARCIA MUR, CARMEN

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Reconocimiento – NoComercial – SinObraDerivada (by-nc-nd): No se permite un uso comercial de la obra original ni la generación de obras derivadas.

© Universidad de Zaragoza  
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



**Universidad**  
Zaragoza

Tesis Doctoral

**ANÁLISIS Y CORRELACIÓN DE LOS FACTORES  
PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS DEL CÁNCER DE  
MAMA TRIPLE NEGATIVO**

Autor

**Cristina Sebastián Sebastián**

Director/es

**GROS BAÑERES, BELEN  
GARCIA MUR, CARMEN**

**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**  
Pediatría, Radiología y Medicina Física

2019





**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**  
Facultad de Medicina  
Departamento de Pediatría, Radiología y Medicina Física

## **TESIS DOCTORAL**

# **Análisis y correlación de los factores pronosticos y predictivos del cancer de mama triple negativo**

**CRISTINA SEBASTIÁN SEBASTIÁN**

Directoras:  
**Carmen García Mur**  
**Belén Gros Bañeres**

**Zaragoza, Noviembre 2018**









**Universidad**  
Zaragoza



**Tesis Doctoral**

**ANÁLISIS Y CORRELACIÓN DE LOS FACTORES  
PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS DEL CÁNCER DE  
MAMA TRIPLE NEGATIVO**

**Autora**

Cristina Sebastián Sebastián

**Directoras**

García Mur, Carmen

Gros Bañeres, Belén

**Tutora**

M<sup>a</sup> Dolores Abós Olivares

**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**

Pediatría, Radiología y Medicina Física

**2018**



**Facultad de Medicina**

Departamento de Pediatría, Radiología y Medicina Física

**Tesis Doctoral**

**ANÁLISIS Y CORRELACIÓN DE LOS FACTORES  
PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS DEL CÁNCER DE MAMA  
TRIPLE NEGATIVO**



**Cristina Sebastián Sebastián**

Zaragoza, noviembre 2018

**Directoras:**

Carmen García Mur

Belén Gros Bañeres



## UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Dña. Carmen García Mur, Doctora en Medicina y Cirugía por la Universidad de Zaragoza y Jefe de Sección de Radiología Mamaria del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza

Y

Dña. Belén Gros Bañeres, Doctora en Medicina y Cirugía por la Universidad de Zaragoza, Diplomada en Estadística por la Universidad Autónoma de Barcelona, Médico de Urgencias Hospitalarias del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza

### CERTIFICAN QUE:

Dña. Cristina Sebastián Sebastián, licenciada en Medicina y Cirugía por la universidad de Zaragoza, ha realizado bajo nuestra dirección el trabajo para la elaboración de su Tesis Doctoral titulada:

**“Análisis y correlación de los factores pronósticos y predictivos del cáncer de mama triple negativo”**

Dicho trabajo, en nuestra consideración, reúne todos y cada uno de los requisitos exigibles a una Tesis Doctoral y una vez revisada la encontramos conforme para su defensa ante el tribunal nombrado al efecto para la obtención del grado de Doctor.

Y para que así conste, expedimos el presente Certificado

Zaragoza, Noviembre de 2018.



Fdo.: Dra. D<sup>a</sup> Carmen Gracia Mur



Fdo.: Dra. D<sup>a</sup> Belén Gros Bañeres



Este trabajo constituye parte de mis actividades para la obtención del título de Doctor Universitario en Medicina de la Universidad de Zaragoza y no ha sido entregado previamente para la obtención de otro título.

Zaragoza, Noviembre del 2018.  
Fdo. Sebastián Sebastián Cristina



## **AGRADECIMIENTOS**

-En primer lugar quiero expresar mi agradecimiento a mi directora, la Dra. García Mur. Sin su apoyo, entusiasmo y dedicación este proyecto no hubiera sido posible. Gracias a su profesionalidad y actitud positiva en todo momento. Ha sido todo un privilegio tenerte como directora.

-Gracias a mi codirectora, la Dra. Gros Bañeres por su cercanía, disponibilidad y cooperación en el desarrollo del proyecto.

-Gracias a la Dra. Cruz Ciria, por transmitirme sus conocimientos y su experiencia en la elaboración de tesis doctorales.

-Gracias a José Aso, por su apoyo y colaboración en este proyecto.

-Gracias a Alberto, familia y amigos que han sido partícipes de todos mis logros profesionales.



## PRÓLOGO

El cáncer de mama (CM) es el tumor más frecuente en las mujeres. Representa la primera causa de muerte por cáncer en las mujeres, seguida del cáncer colorrectal y del cáncer de pulmón. Su incidencia ha aumentado lentamente desde la década de los años noventa. Sin embargo su mortalidad ha disminuido debido a la generalización de los programas de screening y al desarrollo de tratamientos más individualizados.

El CM triple negativo (TN) es un subgrupo molecular caracterizado por la ausencia de expresión de receptores hormonales (estrogénicos y de progesterona) y del receptor 2 de crecimiento epidérmico humano (HER2). Este subtipo tumoral constituye un 11-20% de todos los CM, presenta un alto índice mitótico, alto grado histológico y asocia un importante índice de recidivas. Este fenotipo tumoral carece de un factor oncogénico dominante que evite la proliferación tumoral y por ello en tumores localmente avanzados el tratamiento sistémico de elección es la quimioterapia.

En los últimos años, se están investigando las características radiológicas y anatomopatológicas de estos tumores para definir nuevas dianas específicas terapéuticas con el objetivo de disminuir su mortalidad.

La resonancia magnética (RM) es la técnica de diagnóstico por imagen más empleada en el estudio de extensión loco-regional de estos tumores y también para evaluar la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante (QTN).

Los tumores TN son el subtipo molecular con mayores índices de respuesta completa a la QTN. Las pacientes con respuesta completa patológica (pCR) asocian un buen pronóstico, en cambio, las que no la alcanzan presentan una significativa menor supervivencia, lo que se conoce como “la paradoja de los tumores triple negativo”. Es motivo de investigación profundizar en las características de este subgrupo tumoral para definir cuáles son los factores que pueden predecir la respuesta a la QTN.

La correlación de la respuesta radio-patológica a la QTN mediante RM y los hallazgos anatomopatológicos en las piezas quirúrgicas, han permitido estudiar distintos factores

predictivos en este subtipo tumoral. En este trabajo, los factores radiológicos (fundamentalmente valorados con RM) y anatomopatológicos han permitido crear un perfil de riesgo pronóstico o de recidiva tumoral con el objetivo de instaurar un subproceso de seguimiento individualizado.

# ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 El cáncer de mama .....</b>	<b>3</b>
1.1.1 Generalidades .....	3
1.1.1.1 <i>Epidemiología.....</i>	3
1.1.1.2 <i>Factores de riesgo .....</i>	3
a) Edad.....	3
b) Factores genéticos .....	4
c) Factores reproductivos y hormonales .....	5
d) Factores ambientales y estilo de vida .....	6
e) Antecedentes personales .....	7
f) Lesiones mamarias de potencial maligno incierto (B3) .....	7
g) Patrón mamográfico.....	8
1.1.2 Prevención secundaria del CM.....	9
1.1.2.1 <i>Cribado poblacional.....</i>	9
1.1.2.2 <i>Prevención secundaria en pacientes de alto riesgo de CM. ..</i>	10
a) Pacientes de alto riesgo de CM.....	10
b) Prevención secundaria de CM en pacientes de alto riesgo .....	11
1.1.3 Diagnóstico del CM .....	11
1.1.3.1 <i>Mamografía.....</i>	12
a) Indicaciones .....	13
b) Hallazgos en mamografía .....	13
1.1.3.2 <i>Tomosíntesis.....</i>	16
1.1.3.3 <i>Ecografía.....</i>	16
a) Indicaciones .....	17
b) Hallazgos en ecografía.....	18
1.1.3.4 <i>RM.....</i>	21
a) Técnica .....	21
b) Protocolo de estudio.....	22
c) Indicaciones .....	29
d) Limitaciones.....	31
e) Hallazgos en imagen .....	31
1.1.4 Técnicas diagnósticas histopatológicas.....	34
1.1.4.1 <i>PAAF.....</i>	34

1.1.4.2	<i>BAG</i> .....	34
1.1.4.3	<i>BAV</i> .....	35
1.1.5	Carcinoma in situ o no infiltrante .....	36
1.1.6	Clasificación histológica del Carcinoma infiltrante.....	37
1.1.7	Subtipos intrínsecos de CM .....	40
1.1.7.1	<i>Generalidades</i> .....	40
1.1.7.2	<i>CM Luminal</i> .....	41
	a) Luminal A .....	41
	b) Luminal B .....	41
1.1.7.3	<i>CM HER 2</i> .....	42
1.1.7.4	<i>CM TRIPLE NEGATIVO</i> .....	42
	a) Características radiológicas de los tumores TN.....	43
	b) Tratamiento del CM TN.....	45
1.1.8	Clasificación TNM.....	45
1.1.9	Tratamiento del CM .....	53
1.1.9.1	<i>Generalidades</i> .....	53
1.1.9.2	<i>Terapia sistémica primaria en el CM</i> .....	53
	a) Monitorización con RM de la respuesta a la TSP.....	54
	b) PET-TC en la monitorización de la respuesta a la TSP .....	59
	c) Respuesta patológica a la TSP .....	59
	d) Factores pronósticos y predictivos de la respuesta a la TSP. ....	60
1.1.9.3	<i>Generalidades del tratamiento del carcinoma infiltrante</i> .....	67
1.1.9.4	<i>Perfiles de expresión génica</i> .....	67
1.1.10	Estadificación axilar .....	69
1.1.10.1	<i>Estadificación axilar pacientes con ganglios negativos, cN0</i> .....	69
1.1.10.2	<i>Biopsia del ganglio centinela</i> .....	69
1.1.10.3	<i>Técnica molecular OSNA</i> .....	71
1.1.10.4	<i>Conducta a seguir si ganglio centinela positivo</i> .....	72
1.1.10.5	<i>Elección de la TSP</i> .....	74
	a) Esquemas quimioterápicos.....	75
	b) Hormonoterapia neoadyuvante .....	75
1.1.10.6	<i>Cirugía tras la TSP</i> .....	75
1.1.10.7	<i>Estadificación axilar en el contexto de neoadyuvancia</i> .....	75
1.1.10.8	<i>Técnicas de localización prequirúrgica de lesiones</i> .....	76
1.1.10.9	<i>Tratamiento quirúrgico mamario</i> .....	77

a)	Cirugía conservadora o tumorectomía .....	77
b)	Indicaciones ampliación de márgenes en cirugía conservadora .....	77
c)	Mastectomía .....	78
1.1.10.10	<i>Tratamiento radioterápico complementario</i> .....	78
a)	Radioterapia mamaria .....	78
b)	Radioterapia sobre la pared torácica .....	79
c)	Radioterapia de las cadenas ganglionares.....	79
1.1.10.11	<i>Tratamiento sistémico adyuvante</i> .....	80
1.1.11	Seguimiento.....	80
<b>2.</b>	<b>HIPOTESIS Y OBJETIVOS</b> .....	<b>83</b>
<b>2.1</b>	<b>HIPÓTESIS</b> .....	<b>85</b>
<b>2.2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>85</b>
2.2.1	Objetivos principales:.....	85
2.2.2	Objetivos secundarios .....	86
<b>3.</b>	<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	<b>87</b>
<b>3.1</b>	<b>Selección de pacientes</b> .....	<b>89</b>
<b>3.2</b>	<b>Recogida de datos</b> .....	<b>89</b>
<b>3.3</b>	<b>Protocolo de RM</b> .....	<b>89</b>
<b>3.4</b>	<b>Edad y presencia de mutación genética BRCA</b> .....	<b>90</b>
<b>3.5</b>	<b>Factores radiológicos en RM de estadificación</b> .....	<b>91</b>
<b>3.6</b>	<b>Análisis de la densidad mamaria en Mamografía</b> .....	<b>92</b>
<b>3.7</b>	<b>Factores anatomopatológicos</b> .....	<b>92</b>
<b>3.8</b>	<b>Variables terapéuticas (cirugía y neoadyuvancia)</b> .....	<b>94</b>
<b>3.9</b>	<b>Respuesta radiológica y patológica a la QTN</b> .....	<b>96</b>
<b>3.10</b>	<b>Seguimiento</b> .....	<b>97</b>
<b>3.11</b>	<b>Correlación pronóstica y predictiva</b> .....	<b>97</b>
<b>3.12</b>	<b>Análisis estadístico</b> .....	<b>99</b>
3.12.1	Análisis descriptivo .....	99
3.12.2	Correlación estadística .....	99
3.12.3	Análisis multivariante .....	100
<b>4.</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>101</b>
<b>4.1</b>	<b>ANÁLISIS DESCRIPTIVO</b> .....	<b>103</b>
4.1.1	Factores radiológicos .....	103
4.1.2	Factores anatomopatológicos .....	105

4.1.3	Variables terapéuticas .....	107
4.1.3.1	<i>Pacientes tratadas con QTN</i> .....	108
4.1.4	Respuesta radio-patológica a la QTN .....	110
4.1.4.1	<i>Respuesta Radiológica</i> .....	110
4.1.4.2	<i>Respuesta Patológica</i> .....	110
4.1.5	Seguimiento.....	111
<b>4.2</b>	<b>CORRELACIÓN PRONÓSTICA</b> .....	<b>116</b>
4.2.1	Correlación pronóstica de los factores radiológicos .....	116
4.2.1.1	<i>Tamaño tumoral RM</i> .....	116
4.2.1.2	<i>Morfología general del realce tumoral</i> .....	119
4.2.1.3	<i>Realce interno en el realce nodular</i> .....	121
4.2.1.4	<i>Hallazgos asociados en RM</i> .....	123
4.2.1.5	<i>Adenopatías en RM</i> .....	125
4.2.1.6	<i>Realce máximo</i> .....	127
4.2.1.7	<i>Restricción a la difusión</i> .....	128
4.2.1.8	<i>Patrón de densidad mamográfica</i> .....	129
4.2.1.9	<i>Otros factores radiológicos</i> .....	131
4.2.2	Correlación pronóstica de los factores anatómo-patológicos .....	133
4.2.2.1	<i>Tamaño tumoral AP</i> .....	133
4.2.2.2	<i>Tipo histológico</i> .....	136
4.2.2.3	<i>Grado Nuclear</i> .....	138
4.2.2.4	<i>Scarf-Bloom</i> .....	140
4.2.2.5	<i>CK5/6</i> .....	141
4.2.2.6	<i>Ki67</i> .....	143
4.2.2.7	<i>p53</i> .....	144
4.2.2.8	<i>CIS</i> .....	147
4.2.2.9	<i>Grado de CIS</i> .....	149
4.2.2.10	<i>CIS y realce no nodular</i> .....	151
4.2.2.11	<i>Adenopatías en AP</i> .....	152
4.2.2.12	<i>Invasión linfovascular</i> .....	154
4.2.3	Correlación pronóstica de la edad .....	157
4.2.4	Correlación pronóstica de las variables terapéuticas .....	158
4.2.4.1	<i>Correlación pronóstica del tratamiento quirúrgico</i> .....	158
4.2.4.2	<i>Pacientes con tratamiento QTN</i> .....	158
4.2.4.3	<i>Pacientes sin tratamiento QTN</i> .....	163

4.2.5	Correlación pronóstica de la respuesta a la QTN.....	164
4.2.6	Morfología general de realce y respuesta morfológica en RM... 174	
4.2.7	Correlación del CIS y la respuesta morfológica en RM. ....	175
4.2.8	Correlación predictiva de la respuesta a la QTN .....	176
4.2.8.1	<i>Tamaño tumoral</i> .....	176
4.2.8.2	<i>Necrosis tumoral</i> .....	178
4.2.8.3	<i>Intensidad máxima de realce y restricción a la difusión</i> .....	180
4.2.8.4	<i>TTP</i> .....	182
4.2.8.5	<i>Curva funcional</i> .....	183
4.2.8.6	<i>Adenopatías y morfología tumoral en RM</i> .....	183
4.2.8.7	<i>Tipo histológico</i> .....	183
4.2.8.8	<i>Scarf-Bloom</i> .....	184
4.2.8.9	<i>Otros factores radio-patológicos</i> .....	184
<b>4.3</b>	<b>ANALISIS MULTIVARIANTE. Perfiles de riesgo.</b> .....	<b>186</b>
<b>5.</b>	<b>DISCUSIÓN</b> .....	<b>191</b>
<b>6.</b>	<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>205</b>
<b>7.</b>	<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	<b>209</b>



## ABREVIATURAS

ACOSOG	American College of Surgeons Oncology Group
ACR	American College of Radiology
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
ADNc	ADN complementario
AEP	Atipia Epitelial Plana
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AP	Anatomía Patológica
ARN	Ácido Ribonucleico
ARNm	ARN mensajero
B3	Lesiones mamarias de potencial maligno incierto
BAG	Biopsia con Aguja Gruesa
BAV	Biopsia Asistida por Vacío
BCG	Biopsia de Ganglio Centinela
BI-RADS	Breast Imaging-Reporting and Data System
BL1	Basal-like 1
Boost	Sobredosis en el lecho tumoral
BRCA1/2	Gen Breast Cancer 1 o 2
CAD	Diagnóstico Asistido por Ordenador
CAP	Complejo Areola-Pezón
CC	Cirugía Conservadora
CDA	Coefficiente de Difusión Aparente
CDI	Carcinoma Ductal Infiltrante
CDIS	Carcinoma Ductal In Situ
CIS	Carcinoma In Situ
CK	Citoqueratina
CLI	Carcinoma Lobulillar Infiltrante
CLIS	Carcinoma Lobulillar In Situ
CM	Cáncer de Mama
CMF	Ciclofosfamida + Metotrexate + Fluoruracilo
CTA	Células Tumorales Aisladas
D. M.	Densidad Mamográfica
DGA	Dissección Ganglionar Axilar
EGFR	Factor de Crecimiento Epidérmico
ESMO	European Society for Medical Oncology
EUSOMA	Sociedad Europea de Especialistas en Cáncer de Mama
F <sup>18</sup> -FDG	Flúor 18-2-fluoro-2desoxi D-glucosa
FDA	Food and Drug Administration
FOV	Field of View
FSE	Fast Spin Echo
FSPGR	Fast Spoiled Gradient Echo
G	Gauge
GC	Ganglio Centinela
Gd-DTPA	Gadopentetato de dimeglumina
GE	General Electric
GRE	Gradient Echo
Gy	Gray
h	Horas
H&E	Tinción Hematoxilina-Eosina

HDA	Hiperplasia Ductal Atípica
HER2	Receptor 2 de Crecimiento Epidérmico Humano
HMYO	Síndrome Hereditario de Cáncer de Mama y Ovario
HT	Hormonoterapia
IA	Inhibidores de la Aromatasa
IC	Intervalo de Confianza
IHQ	Inmunohistoquímica
$K_{ep}$	Constante de Salida de Flujo
kPa	Kilopascales
KPS	Escala Karnofsky
kV	Kilovoltios
LAR	Receptor Androgénico Luminal
m/s	Metros por segundo
mAs	Miliamperios
MBq	Megabequerelios
mCi	Milicurios
mg	Miligramos
MHz	Megahercios
Micros	Microcalcificaciones
min	Minutos
MIP	Proyección de Máxima Intensidad
mm	Milímetros
$mm^2/s$	Milímetros cuadrados/segundo
MPR	Multiplanar
MT	Mastectomía o cirugía radical
mT/m	Militesla/metro
MTS	Metástasis
N	Número
N+	Ganglios positivos o infiltrados por tumor
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds Ratio
OSNA	One Step Nuclear Acid Amplification
P	Percentil
p	Significación estadística
PAAF	Punción con Aguja Fina
pCR	Respuesta Completa Patológica
PET-TC	Tomografía por Emisión de Positrones–Tomografía Computarizada
PosQTN	Posquimioterapia Neoadyuvante
PosTSP	Posterapia Sistémica Primaria
PRIMA	p53 Reactivation and Induction of Massive Apoptosis
QT	Quimioterapia
QTN	Quimioterapia Neoadyuvante
R.	Respuesta
RCP-RT	Reacción en Cadena de la Polimerasa con Retrotranscriptasa
RE	Receptores Estrogénicos
RECIST	Criterios de Evaluación de la Respuesta a los Tumores Sólidos
RH	Receptores hormonales
RH+/-	Receptores hormonales positivos o negativos
RM	Resonancia Magnética

ROI	Region Of Interest
RP	Receptores de Progesterona
RS	Puntaje/ Score de Recurrencia
RT	Radioterapia
Rx	Radiológica
Rx-AP	Radio-Patológica
s	Segundos
SC	Síndrome de Cowden
SE-EPI	Spin Echo-Echoplanar Imaging
SESPM	Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria
SG	Supervivencia Global
SLE	Supervivencia Libre de Enfermedad
SLF	Síndrome de Li-Fraumeni
SLP	Supervivencia Libre de Progresión
SNOLL	Scentinel Node Occult Lesion Localization
SPGR	Spoiled Gradient Echo
SUV	Standardized Uptake Values
T	Tesla
TAM	Tamoxifeno
TC	Tomografía Computarizada
Tc99m	Tecnecio 99 metaestable
TDLU	Unidad Ducto-Lobulillar Terminal
TE	Tiempo de Eco
TILS	Linfocitos Infiltrantes Tumoraes
TN	Triple Negativo
TNM	T-Tumor, N-Ganglionar, M-metástasis
TP53	Gen Proteico Tumoral 53
TR	Tiempo de Repetición
TSP	Terapia Sistémica Primaria
TTP	Time To Peak
UICC	Unión Internacional de Control del Cáncer
V <sub>e</sub>	Volumen en el espacio extracelular
WCRF	World Cancer Research Fund



# ***1. INTRODUCCIÓN***



## 1.1 EL CÁNCER DE MAMA

### 1.1.1 Generalidades

#### 1.1.1.1 Epidemiología

El cáncer de mama (CM) es el segundo tumor más frecuente en el mundo y el más frecuente en mujeres, tanto en países desarrollados como en los no desarrollados (<sup>1,2,3,4</sup>), con una frecuencia del 11,9%. Aproximadamente una de cada ocho mujeres desarrollará CM a lo largo de su vida (<sup>5,6</sup>). Sin embargo, el CM en el varón representa el 1% (<sup>7</sup>).

Las tasas de incidencia varían casi cuatro veces entre las diferentes regiones del mundo, siendo más altas en Estados Unidos y Europa, comparativamente con Asia (<sup>8</sup>). Las variaciones en la incidencia entre países se piensa que son debidas fundamentalmente a los factores reproductivos y hormonales, así como a la instauración de los programas de diagnóstico precoz o de *screening* (<sup>9,10</sup>).

Se ha observado un lento crecimiento en la incidencia de CM desde la segunda década de los años noventa, que puede estar influenciada por la aplicación de los programas de cribado, así como por un aumento de la obesidad y del tratamiento hormonal sustitutivo en la menopausia (<sup>6</sup>).

Históricamente, las mujeres blancas de 40 o más años, tenían la mayor incidencia de CM. En este grupo actualmente se mantiene estable, ha disminuido en las mujeres hispanas y ha aumentado ligeramente en las de origen afroamericano. Entre 50 y 59 años la incidencia es similar en mujeres de raza blanca y afroamericana (<sup>6</sup>).

El CM es la primera causa de muerte por cáncer en las mujeres, constituyendo un 15% de la mortalidad por cáncer a nivel mundial (<sup>11</sup>). Sin embargo, la mortalidad por CM ha ido disminuyendo en las últimas décadas, debido a la detección precoz y a los avances en las terapias dirigidas (<sup>12,13</sup>). El diagnóstico precoz estima una supervivencia media en los países desarrollados del 78% a los 5 años (<sup>14</sup>).

#### 1.1.1.2 Factores de riesgo

##### a) Edad

La incidencia del CM se incrementa progresivamente con la edad, alcanzando las tasas máximas de incidencia a los 70 años. El 80% de las pacientes con CM se diagnostica en la transición menopáusica, a partir de los 50 años (<sup>15,16,17</sup>).

### ***b) Factores genéticos***

Se ha establecido que aproximadamente el 5-10% de los CM son causados por desórdenes genéticos hereditarios (<sup>18,19</sup>) que controlan el funcionamiento celular, especialmente el crecimiento y la división celular.

Las alteraciones genéticas que incrementan el riesgo de cáncer pueden ser heredadas de nuestros progenitores, si las mutaciones se producen en las células germinales o reproductivas, o adquiridas de forma secundaria a errores durante la división celular, siendo conocidas como mutaciones somáticas.

Es importante recordar que no todos los individuos con mutaciones genéticas desarrollarán CM.

Las pacientes con riesgo potencial de CM deben enviarse a consultas de consejo genético donde se realiza un asesoramiento clínico y se establecen las recomendaciones según el riesgo (<sup>20</sup>). El valor del asesoramiento genético ha sido avalado por varias organizaciones de profesionales como: *American College of Medical Genetics and Genomics*, *American Society of Clinical Oncology*, *American Society of Human Genetics*, entre otras. Los principales propósitos de una evaluación del riesgo genético es recolectar y evaluar la información personal, médica y familiar para identificar a los individuos de alto riesgo que podrían beneficiarse de los test genéticos, de una reducción del riesgo de cáncer o de una temprana detección y consecuentemente, mejorar su calidad de vida. Se recopilan los siguientes datos: un pedigrí de 3 generaciones, los antecedentes médicos de los individuos que lo incluyen, los resultados de las pruebas de *screening* previas, factores ambientales o de estilo de vida, cultura, religión y la raza/etnia entre los más importantes. Se debe tomar una especial atención cuando exista: historia personal o familiar de cáncer antes de los 50 años; historia personal o familiar de más de un tipo o del mismo tipo de cáncer; historia de cáncer en al menos 2 generaciones en la familia; la presencia de CM en el varón; historia familiar de ciertos tipos de cáncer propios de un síndrome hereditario; y el CM y/o de ovario en familias judías de Europa del Este (<sup>21</sup>).

Los síndromes hereditarios que incrementan el riesgo de CM son: Síndrome hereditario de mama y ovario (el más frecuentemente implicado), el síndrome de Li-Fraumeni y el síndrome de Cowden.

En el síndrome hereditario de cáncer de mama y ovario (HMYO), están implicados los genes BRCA1 y BRCA2, que asocian tumores en el ovario, trompa de Falopio, páncreas, próstata,

tumores primarios peritoneales y el melanoma. La prevalencia promedio de enfermedad relacionada con las mutaciones BRCA1 y BRCA2 es de 1 cada 300 y de 1 cada 800, respectivamente. Ambas mutaciones tienen riesgo incrementado de producir CM y de ovario, por lo que es necesario intensificar los programas de *screening* y las estrategias preventivas en estas pacientes <sup>(22)</sup>.

El síndrome de Li-Fraumeni (SLF) es una rara entidad hereditaria que se asocia a la mutación germinal en el gen TP53. SLF se identifica aproximadamente en el 1% de los casos con CM hereditario. Estos pacientes presentan un riesgo adicional para padecer tumores óseos (osteogénicos, condrosarcomas), rabdomiosarcomas, tumores cerebrales, leucemia, linfoma y el carcinoma adrenocortical.

El síndrome de Cowden (SC) es una condición médica secundaria a las mutaciones germinales en el gen PTEN, que engloban otras entidades sindrómicas como el síndrome Bannayan-Riley-Ruvalcaba, la enfermedad de Lhermitte-Duclos del adulto, el síndrome Proteus-like y los desórdenes que asocian autismo y macrocefalia <sup>(21)</sup>. Los pacientes con SC presentan un mayor riesgo de padecer tumores endometriales, CM (en mujeres y varones) y tumores foliculares y papilares de tiroides. El riesgo de padecer CM en mujeres diagnosticadas de SC es del 25 al 50% con un promedio de edad de los 38 a 50 años en el momento del diagnóstico <sup>(22)</sup>.

Las guías de consejo genético / familiar como la guía de la NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*): *Breast and Ovarian*, version 2. 2017 <sup>(22)</sup>, pueden ayudar al manejo clínico de estas pacientes y se actualizan periódicamente.

### **c) Factores reproductivos y hormonales**

Los factores reproductivos asociados a una exposición prolongada a estrógenos endógenos, como una menarquia precoz, una menopausia tardía, la nuliparidad o la edad tardía del primer parto, figuran entre los factores de riesgo más importantes del CM <sup>(23,24)</sup>. Se ha determinado que la edad temprana del primer embarazo se asocia a una significativa reducción del riesgo y el resto de embarazos asocian un beneficio adicional menos significativo <sup>(25)</sup>. La lactancia materna tiene un efecto protector y su duración es inversamente proporcional al riesgo de CM, fundamentalmente para los tumores receptores negativos <sup>(26)</sup>. Los embarazos gemelares y la reducción del riesgo de CM es poco claro, aunque se ha descrito en una cohorte de mujeres escandinavas una reducción del riesgo del 10-30% en mujeres con partos gemelares <sup>(27)</sup>.

Las hormonas exógenas también conllevan un mayor riesgo de CM (<sup>28, 29, 30</sup>). En la mayoría de estudios se determina una asociación entre el tratamiento con anticonceptivos orales y un mayor riesgo de CM invasivo, aunque el riesgo difiere en función de la edad y la fórmula hormonal (<sup>30, 31</sup>).

Las mujeres que reciben tratamiento hormonal sustitutivo durante la menopausia presentan un mayor riesgo de CM, que se incrementa con la duración del tratamiento y desaparece tras 5 años de cese del tratamiento (<sup>31, 32, 33</sup>).

Es importante destacar que el CM durante el embarazo es raro pero asocia un peor pronóstico para la madre (<sup>34</sup>). Se piensa que el embarazo, al incrementarse los niveles de estrógenos y progesterona, conduce a una rápida progresión tumoral.

### ***d) Factores ambientales y estilo de vida***

Los principales factores ambientales y de estilo de vida son: la obesidad, el alto consumo de grasas, el menor consumo de folatos y el sedentarismo (<sup>35, 36, 37, 38, 39</sup>).

Una dieta saludable que ayuda a mantener un adecuado peso corporal se basa en el consumo de vegetales, fruta, productos ricos en fibra, cereales y legumbres. En cambio, se debe limitar el consumo de carne roja o procesada, los alimentos dulces o hipercalóricos y de sal (<sup>40</sup>). Hay algunos alimentos específicos como los ácidos grasos insaturados trans, que incrementan el riesgo de CM, al producir procesos metabólicos que incrementan el nivel de lípidos en sangre, estimulan los procesos inflamatorios, la disfunción del endotelio vascular e incrementan el perímetro abdominal, el peso corporal y la resistencia a la insulina (<sup>40</sup>).

Muchos científicos han demostrado que la obesidad aumenta el riesgo de CM (<sup>38, 39, 40</sup>). La hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina inducen la producción de factores de crecimiento insulin-like que alteran el metabolismo de las hormonas sexuales, modificando la génesis de citoquinas en el tejido graso y de los factores de crecimiento endovascular, el estrés oxidativo y la respuesta inmune (<sup>40</sup>). El riesgo asociado a la obesidad se incrementa significativamente con la edad, especialmente después de la menopausia (<sup>35, 41</sup>) cuando los tumores responden peor al tratamiento y existe un mayor riesgo de recidiva. El mantener un peso adecuado reduce el riesgo de CM, mejora el pronóstico de la enfermedad, disminuye las complicaciones del tratamiento oncológico y el riesgo de recidiva (<sup>35, 42</sup>).

La actividad física y el CM asocian una correlación fuerte de protección en las pacientes posmenopáusicas que mantienen un peso adecuado, sin historia familiar de CM, y que tengan

al menos un hijo sano (<sup>18,43</sup>). La WCRF (*World Cancer Research Fund*) recomienda realizar al menos treinta minutos de actividad física moderada diaria, como realizar una caminata rápida y reducir las actividades sedentarias, como mirar la televisión (<sup>44,45</sup>).

Otros factores de riesgo modificables son el alcohol, el tabaco, la exposición a altas dosis de radiaciones ionizantes o a plaguicidas.

El riesgo de cáncer se incrementa en función de la dosis de alcohol ingerida. Cuando se consumen 10 gramos diarios de etanol el riesgo aumenta un 8% en la posmenopausia, un 9% antes de la menopausia y un 10% en la población general (<sup>46,47</sup>). Se ha demostrado que el alcohol influye en el nivel de estrógenos, de receptores de estrógenos y genera productos derivados que aumentan el riesgo de CM (<sup>48,49</sup>).

### **e) Antecedentes personales**

Las pacientes que han recibido tratamiento radioterápico torácico en edades tempranas, frecuentemente por enfermedad de Hodking, presentan un mayor riesgo de padecer CM (<sup>16,50</sup>). No se han descrito carcinomas asociados a la exposición de radiaciones ionizantes con fines diagnósticos.

Los antecedentes personales de CM condicionan mayor riesgo de desarrollar CM contralateral (3-10%) (<sup>51</sup>).

### **f) Lesiones mamarias de potencial maligno incierto (B3)**

Las lesiones de potencial maligno incierto (B3) son un grupo heterogéneo de patologías con un espectro histológico *borderline*, y un variable bajo riesgo de malignidad (<sup>52</sup>). Se consideran lesiones B3 las siguientes entidades: hiperplasia ductal atípica (HDA), la atipia epitelial plana (AEP), la neoplasia lobular clásica (hiperplasia lobular atípica y carcinoma lobulillar in situ), lesiones papilares, el tumor Phylodes benigno y las cicatrices radiales. (<sup>52,53,54</sup>).

El tumor Phyllodes mamario es una lesión rara de la mama compuesta de tejido conectivo y tejido epitelial. En el 2003, la OMS (Organización Mundial de la Salud) propuso su división en benignos, *borderline* y malignos (<sup>55</sup>) en función de 5 características histopatológicas (mitosis, atipia celular, bordes tumorales, hiper celularidad estromal y sobrecrecimiento). Según un reciente estudio de 404 tumores Phyllodes mamarios (<sup>55</sup>) el índice de recidiva tumoral fue del 3,6% en los tumores benignos, del 14% en los *borderline* y del 42,3% en los malignos.

Las principales características de estas lesiones B3 se resumen en la **tabla 1** (<sup>52,55,56,57</sup>).

TABLA 1. LESIONES MAMARIAS B3

LESIONES MAMARIAS B3	Riesgo relativo de CM	Infraestimación de BAG y BAV	Seguimiento radiológico
<b>HDA</b> (CDIS de bajo grado <2mm)	4-5 veces más que la población general Aumenta para el CIS y CI	BAG: 22-65% BAV: 0-22%	- Tamaño <6 mm - 1 foco de HDA en AP - Extirpación completa en BAV
<b>AEP</b>	1,5-2% más de RR que la población general	BAG: 0-20% BAV: 0-21%	- Pequeñas (<2 TDLU) - Extirpación completa en BAV
<b>Neoplasia lobulillar clásica (HLA y CLIS)</b>	RR de 1-2% /año, 15-17% después de 15 años y 35% después de los 35 años con riesgo similar para el CM unilateral y contralateral (8,7% y 6,7%, respectivamente)	Infraestimación para BAG y BAV: 4-18%	- Variante clásica no extensa - Extirpación completa / representativa con aguja de gran calibre - Concordancia Rx-AP <b>Cirugía si variante con necrosis o cambios pleomórficos variante clásica extensa /discordancia Rx-AP</b>
<b>Cicatriz radial. Si &gt;10mm → lesión esclerosante compleja</b>	1,1-3% de riesgo de CM. Si atipias presenta un riesgo de 2,8-6,7% HLA o CDIS hasta en el 20-30%, sobre todo en la periferia	BAG: 1-28% BAV: 8%	- Extirpación completa en BAV - Y no hay atipias <b>Cirugía si: Atipia</b>
<b>Lesiones papilares</b>	Papilomatosis múltiple: 7 veces más de riesgo. A >Tamaño del papiloma >riesgo CDIS el 90% asintomáticos detectados por mamografía	BAG: 3-19% (se reduce si se realizan varias biopsias) BAV: 1,4-3,2%	- No asocia micros. - <15mm - Extirpación completa - No hay atipia <b>Cirugía si Atipia / Asocia micros</b>
<b>Tumor Phyllodes benigno</b>	Los 3 grados presentan un riesgo progresivo de malignidad Alto riesgo de recurrencia y de metástasis a distancia en los tumores <i>borderline</i> y malignos	BAG: 8-39% BAV: 1,4-3,2%	-Extirpación completa BAV <b>-Borderline / maligno: Cirugía Malignos: con o sin QT/RT adyuvante (controversia)</b>
*RR: riesgo relativo; BAG: biopsia con aguja gruesa; BAV: biopsia asistida por vacío; Rx-AP (radio-patológica); HLA: hiperplasia lobular atípica; CLIS: carcinoma lobulillar in situ; CDIS: carcinoma ductal in situ; TDLU: unidad ducto-lobulillar terminal; micros: microcalcificaciones; AP: anatomía patológica; QT: quimioterapia; RT: radioterapia			

### g) Patrón mamográfico

La presencia de un patrón mamográfico de alta densidad se considera un factor de riesgo. El patrón mamográfico denso implica un riesgo de CM cinco veces superior al patrón graso (<sup>58</sup>).

## **1.1.2 Prevención secundaria del CM**

### ***1.1.2.1 Cribado poblacional***

El objetivo principal de los programas de diagnóstico precoz del CM o cribado poblacional, es la detección de la enfermedad en su fase asintomática para reducir la mortalidad de la misma <sup>(59)</sup>.

En España, el programa de cribado se puso en marcha por primera vez en la Comunidad de Navarra en 1990, y posteriormente se fue instaurando en el resto de comunidades autónomas. La actual recomendación es incluir a mujeres con edad entre 40 y 70-75 años con una periodicidad bienal, aunque estos rangos de edad están en constante revisión en función de los resultados epidemiológicos <sup>(54)</sup>.

La técnica aceptada es la mamografía, que debe incluir dos proyecciones, cráneo-caudal y oblicua medio-lateral <sup>(60, 61)</sup>. En la Guía Europea se resalta la importancia del técnico superior de diagnóstico por imagen para obtener estudios de alta calidad, que son cruciales para el diagnóstico del cáncer en etapas iniciales. El correcto posicionamiento de la mama va a permitir la máxima visualización de tejido mamario, reducir la tasa de rellamadas por deficiencias técnicas y mejorar la tasa de detección.

La ecografía se emplea habitualmente como técnica complementaria a la mamografía, fundamentalmente para las mujeres que presentan una alta densidad mamaria (mayoritariamente mujeres jóvenes), donde la mamografía es menos sensible <sup>(61, 62)</sup>. Es una técnica que puede ser de utilidad en la detección de lesiones no palpables en mujeres asintomáticas. Sin embargo no se dispone de evidencia en la actualidad para recomendarla como técnica de cribado en la población general o en pacientes de alto riesgo.

La RM complementa a otras técnicas como la mamografía aumentando la sensibilidad en la detección y estadificación del CM <sup>(63, 64, 65)</sup>. No obstante, la RM al ser una técnica costosa, no está disponible en todos los centros médicos. La RM no está recomendada en el cribado poblacional de mujeres asintomáticas o con factores de riesgo moderado <sup>(66)</sup>.

La autoexploración mamaria es un método sencillo de realizar que puede ayudar en la detección precoz del CM <sup>(67)</sup>. Sin embargo, existe controversia en su recomendación, debido a la baja sensibilidad (12-14%) y a la alta tasa de falsos positivos. Por ello, la autoexploración debe siempre complementarse con técnicas de imagen <sup>(67)</sup>.

El cribado poblacional no está exento de controversias, unas derivadas de la exposición a las radiaciones ionizantes en una población sana y otras generadas por el sobrediagnóstico y la

tasa de falsos positivos, que implican exploraciones adicionales en ocasiones invasivas, como las biopsias que aumentan la ansiedad de las pacientes (<sup>68,69</sup>).

### 1.1.2.2 Prevención secundaria en pacientes de alto riesgo de CM.

#### a) Pacientes de alto riesgo de CM

La existencia de uno o varios factores reconocidos como responsables de una probabilidad mayor de CM (superior al 20%), definen la categoría de pacientes de alto riesgo. Se considera que el 15% de los CM se producen en familias de alto riesgo, en las que el 50% asocian mutaciones en los genes BRCA1 o BRCA2, presentan historia familiar de CM o antecedentes de tratamiento radioterápico torácico a edades tempranas (<sup>66,70</sup>).

Se distinguen 3 niveles de riesgo (**tabla 2**) (<sup>71</sup>). Las pacientes con riesgo alto de CM suelen presentar tumores de alto grado, con receptores hormonales negativos y peor pronóstico.

**TABLA 2. NIVELES DE RIESGO DE CM**

NIVELES DE RIESGO DE CM		
Nivel	Situación personal o familiar	Riesgo de CM
1	Portadoras de mutaciones BRCA1 o BRCA2	50-85%
2	a) Familiares de 1º grado de portadoras BRCA 1 o BRCA 2 que no se hayan realizado test genéticos b) Mujeres con 3 o más familiares de 1º o 2º grado con diagnóstico de CM antes de los 60 años, diagnóstico de cáncer de ovario o de CM en varón	30-50%
3	Mujeres con 2 familiares de 1º o 2º grado afectadas de CM antes de los 60 años, cáncer de ovario o CM en el varón	15-30%

### ***b) Prevención secundaria de CM en pacientes de alto riesgo***

Los pacientes con mutaciones genéticas en los genes BRCA1/2 presentan un riesgo alto de CM y de ovario, por lo tanto deben ser asesoradas y controladas en consultas de alto riesgo para una correcta planificación y seguimiento en unidades de patología mamaria específicas en el abordaje de esta patología.

Las recomendaciones de diagnóstico precoz en las pacientes con SLF son similares a los del síndrome HMYO y SC, pero se suelen ofrecer a edades más tempranas porque en estas pacientes el CM suele manifestarse más precozmente.

A partir de los 75 años el seguimiento se realizará según un análisis individualizado <sup>(21)</sup>.

### ***1.1.3 Diagnóstico del CM***

Las principales formas de presentación clínica del CM se resumen en la **tabla 3** <sup>(54)</sup>.

**TABLA 3. FORMAS CLÍNICAS DE PRESENTACIÓN DEL CM**

<b>FORMAS CLÍNICAS DE PRESENTACIÓN DEL CM</b>
<b>Lesión palpable:</b> es el motivo más frecuente de consulta en patología mamaria. El 9-11% de las lesiones palpables son carcinomas. La incidencia de malignidad aumenta con la edad
<b>Alteraciones cutáneas:</b> retracción / ulceración: habitualmente se asocia con la extensión local de un carcinoma subyacente
<b>Edema cutáneo / piel de naranja:</b> puede ser indistinguible de un proceso inflamatorio benigno. Se relacionan con neoplasias primarias (carcinoma inflamatorio) o secundarias de los linfáticos cutáneos (extensión de un tumor subyacente)
<b>Alteraciones del pezón:</b> Secreción patológica (unilateral, uniorificial y espontánea) Retracción o inversión: fundamentalmente si es unilateral y de nueva aparición Eccema con o sin ulceración: habitualmente acompañado de prurito
<b>Mastalgia:</b> inespecífico. 10-30% de los carcinomas pueden producir dolor
<b>Otras:</b> Adenopatías axilares con mamografía normal (carcinoma oculto) Metástasis de origen desconocido Elevación de marcadores tumorales Reducción del tamaño mamario (carcinoma lobulillar infiltrante)

Las técnicas de imagen en pacientes sintomáticas presentan como objetivo confirmar o descartar el diagnóstico de CM y realizar una correcta estadificación loco-regional y a

distancia dentro de unos indicadores de tiempo, para proporcionarle a la paciente un tratamiento personalizado de forma precoz.

Los estudios de imagen deben realizarse en unidades de referencia, bajo supervisión del Radiólogo, que utilizará los métodos de imagen adecuados en cada caso para llegar al diagnóstico. Las técnicas de imagen habituales en el diagnóstico de lesión palpable mamaria son la mamografía y la ecografía. Se aconseja ser valoradas en acto único y por el mismo equipo profesional para emitir un informe final con el diagnóstico radiológico utilizando un léxico común ampliamente aceptado de nomenclatura BI-RADS© (*Breast Imaging Reporting Data System*) <sup>(72)</sup>

De este informe, se derivará una categoría con un grado de sospecha de malignidad que asocia una recomendación o actuación al respecto.

### **1.1.3.1 Mamografía**

La mamografía continúa siendo el método de imagen más utilizado en el estudio de patología de la mama <sup>(73)</sup> y es la técnica de elección en pacientes sintomáticas mayores de 35 años.

Es una técnica que utiliza radiaciones ionizantes (rayos X) de baja penetración o energía (kV) y elevada exposición (mAs). Puede realizarse mediante tecnología analógica o digital, aunque actualmente en la mayoría de centros emplean la tecnología digital. La tecnología digital ha supuesto una mejora en la calidad de la imagen, ha permitido la aplicación de otras tecnologías como el diagnóstico asistido por ordenador (CAD), la mamografía con contraste y la tomosíntesis. Al tratarse de un formato digital, mejora el almacenamiento de las imágenes y posibilita el envío de las mismas por medio de la telerradiología.

El estudio básico incluye las proyecciones cráneo-caudal y oblicua medio-lateral y se realiza con la paciente en bipedestación o sedestación. En ocasiones, es necesario realizar proyecciones adicionales como compresiones focales, lateral estricta, las proyecciones magnificadas entre otras. Las mujeres jóvenes habitualmente presentan una mayor densidad mamaria y la sensibilidad de la mamografía disminuye significativamente <sup>(73)</sup>.

Las mujeres portadoras de prótesis requieren una técnica convencional modificada y adaptada (técnica de Eklund), que incluye: proyecciones convencionales con inclusión de las prótesis, seguida de la realización de las mismas proyecciones con desplazamiento medial y superior de las prótesis, para comprimir exclusivamente el parénquima mamario <sup>(54)</sup>.

La mamografía en la detección del CM presenta una sensibilidad del 75-95%, y especificidad del 80-90% debido a la superposición de hallazgos entre la patología benigna y maligna, la

inadecuada calidad técnica y la no detectabilidad (fundamentalmente a la alta densidad mamaria) (74).

### **a) Indicaciones**

#### Mujeres sintomáticas (54):

Menores de 30-35 años, cuya sintomatología no haya sido aclarada mediante el estudio clínico y/o ecografía mamaria (se realizará mamografía del lado afectado, o de ambas proyecciones oblicuas para valorar asimetrías).

A partir de los 30-35 años, cuya sintomatología no haya sido aclarada mediante valoración clínica.

En pacientes de cualquier edad, diagnosticadas de CM mediante otros métodos diagnósticos, y que no dispongan de mamografía.

#### Mujeres asintomáticas (54):

Cribado poblacional: de los 40 a los 70-75 años con periodicidad bienal.

A partir de los 35 años con antecedentes demostrados de riesgo familiar con periodicidad preferentemente anual.

A cualquier edad, en pacientes con antecedentes personales de CM, con periodicidad anual.

A cualquier edad, en pacientes con factores personales de riesgo: lesiones histológicas de alto riesgo o antecedentes de radioterapia mediastínica.

Candidatas a recibir un trasplante de algún órgano o que se van a someter a mamoplastia de aumento o de reducción.

#### Varones (54):

Adultos con sintomatología no aclarada clínicamente.

Jóvenes o adolescentes: su indicación es excepcional, dependerá de los hallazgos ecográficos.

### **b) Hallazgos en mamografía**

El ACR (*American College of Radiology*) en 1992 desarrolló el primer sistema BI-RADS, con la finalidad de clasificar los hallazgos mamográficos, unificar el léxico en los informes radiológicos y establecer un grado de sospecha de malignidad y de recomendación.

El léxico del sistema BI-RADS comprende dos apartados (<sup>75</sup>):

1. Tejido mamario: Composición de la mama (**tabla 4**).
2. Hallazgos mamográficos (**tabla 5**).

La descripción de la composición de la mama es importante porque la proporción entre tejido adiposo y fibroglandular influye en la sensibilidad de la mamografía para detectar lesiones no calcificadas.

Todos los tipos de mama contienen tejido adiposo y fibroglandular en distintas proporciones, y no hay evidencia actual de que el tipo de mama deba influir en la frecuencia del cribado (**tabla 4**).

El sistema BI-RADS clasifica los hallazgos en mamografía en ocho tipos de lesiones que se definen en la **tabla 5**.

**TABLA 4. TEJIDO MAMARIO EN MAMOGRAFÍA. BI-RADS 5º EDICIÓN**

<b>TEJIDO MAMARIO EN MAMOGRAFÍA</b>	
<b>CATEGORÍA</b>	<b>PROPORCIÓN TEJIDO FIBROGLANDULAR Y GRASA MAMARIA</b>
a	Las mamas son casi completamente grasas
b	Hay áreas de densidad fibroglandular dispersas
c	Las mamas son heterogéneamente densas, lo que puede oscurecer la detección de pequeños nódulos
d	Las mamas son extremadamente densas, lo que disminuye la sensibilidad de la mamografía

TABLA 5. HALLAZGOS MAMOGRÁFICOS. BI-RADS 5ª EDICIÓN

HALLAZGOS MAMOGRÁFICOS		
HALLAZGOS		TÉRMINOS
Nódulos	Morfología	Oval Redonda Irregular
	Márgenes	Circunscritos Microlobulados Ocultos Borrosos Epiculados
	Densidad	Alta densidad Isodensos Baja densidad Con contenido graso
Calcificaciones	Típicamente benignas	Cutáneas Vasculares Gruesas o en “palomita de maíz” En vara Redondeadas Anulares En lechada de cal Distróficas Suturas calcificadas
	Morfología sospechosa	Amorfas Gruesas heterogéneas Pleomórficas finas Lineales finas o ramificadas finas
	Distribución	Difusa Regional Agrupada Lineal Segmentaria
<b>Distorsión arquitectural</b>		
<b>Asimetrías:</b> Asimetría; asimetría global / focal; asimetría desarrollada		
<b>Nódulo linfático inflamatorio</b>		
<b>Ducto dilatado solitario</b>		
<b>Hallazgos asociados</b>	Retracción/engrosamiento cutáneo, retracción del pezón, engrosamiento trabecular, lesión cutánea, adenopatías axilares, distorsión arquitectural o calcificaciones	
<b>Localización de la lesión</b>	Lateralidad, cuadrante y situación horaria, profundidad y distancia desde el pezón	

### **1.1.3.2 Tomosíntesis**

El sistema de tomosíntesis utiliza un tubo de Rayos X, que se moviliza en arco alrededor de la mama, y un detector digital. Se obtienen múltiples proyecciones de baja dosis comparable al estudio convencional (mamografía 2D), permitiendo realizar reconstrucciones tridimensionales de manera similar a las imágenes obtenidas mediante tomografía computarizada (TC).

La tomosíntesis mamaria es una técnica de reciente incorporación, diseñada para eliminar el problema de la superposición de tejido fibroglandular, frecuente en las mamografías de pacientes con tejido mamario denso, que permite visualizar el parénquima glandular en todo su espesor. Facilita la visualización de distorsiones de la arquitectura y pequeñas lesiones de la mama que pasan desapercibidas en mamografía convencional (2D) permitiendo el diagnóstico de carcinomas de pequeño tamaño que en ausencia de esta técnica se diagnosticarían en estadios más avanzados (<sup>76, 77</sup>).

La identificación de lesiones visibles únicamente mediante tomosíntesis hace indispensable disponer de un sistema de biopsia guiada por tomosíntesis que permita su análisis anatomopatológico.

La tomosíntesis digital fue aprobada por la FDA (*Food and Drug Administration*) de los Estados Unidos, en 2011 para el cribado de CM, incorporándose progresivamente en la práctica clínica en las Unidades de Diagnóstico por Imagen de Mama (<sup>78</sup>).

### **1.1.3.3 Ecografía**

La ecografía es el método diagnóstico más utilizado después de la mamografía en el estudio de la patología mamaria (<sup>79</sup>). Es una técnica de bajo coste, con alta disponibilidad y que permite valorar las estructuras en tiempo real.

Es la técnica inicial en las pacientes jóvenes, embarazadas y durante la lactancia, debido a que no emplea radiaciones ionizantes.

El estudio se realiza con la paciente en decúbito supino y se emplean transductores lineales con frecuencias comprendidas entre 7 y 12 MHz (en mamas grandes pueden ser necesarias frecuencias inferiores) (<sup>54</sup>).

Se comienza el estudio con el modo B o escala de grises realizando un barrido radial o longitudinal dirigido a los hallazgos clínicos, o valorados en otras técnicas de imagen,

colocando el transductor directamente en la región de interés. Posteriormente, se debe realizar un estudio sistemático del resto de la glándula y de la mama contralateral.

La ecografía es la técnica de elección para analizar la afectación regional ganglionar, permitiendo el estudio de las cadenas axilares, territorios infra y supraclavicular y de la mamaria interna<sup>(80)</sup>. Aunque las micrometástasis no se pueden detectar con ecografía, las macrometástasis pueden conformar cambios morfológicos utilizando la escala de Bedi para su descripción ultrasonográfica<sup>(81)</sup>. La demostración de la afectación ganglionar es importante para planificar el tratamiento quirúrgico y radioterápico, así como para valorar qué pacientes van a ser candidatas a la terapia sistémica primaria (TSP) o QTN.

El modo Color Doppler se utiliza para estudiar la vascularización intralesional o perilesional y se emplea con la imagen superpuesta a la escala de grises (modalidad dúplex)<sup>(82)</sup>. Esta técnica explica el efecto Doppler, un fenómeno físico que representa el cambio de frecuencia o longitud de una onda cuando el observador (flujo sanguíneo) se mueve respecto a una fuente emisora de ondas (transductor o sonda de ultrasonidos) y viceversa. La presencia de vasos puede ser un criterio adicional para diferenciar lesiones benignas de malignas, pero es insuficiente como hallazgo aislado para caracterizar una lesión<sup>(83, 84)</sup>.

Es la técnica de elección en la realización de biopsias, evitando lesionar estructuras vasculares próximas a la lesión<sup>(85)</sup>.

Los avances en el campo de la ecografía incluyen la ecografía con contraste o ecopotenciadores y la elastografía.

La elastografía es una herramienta adicional al estudio básico de ecografía mamaria (modo B y el modo Doppler), y su análisis se ha incluido en la 5ª edición de la categoría BI-RADS<sup>(86)</sup>. Esta técnica permite valorar la rigidez tisular de una determinada lesión al aplicar un estrés mecánico. El estrés es normalmente producido con una ligera presión manual de la sonda sobre la superficie cutánea aunque también pueden emplearse ondas de ultrasonidos (*shear wave*) como estrés mecánico<sup>(87)</sup>. Los tejidos malignos frecuentemente presentan una mayor rigidez tisular que las lesiones benignas. Los mapas de color muestran los resultados cualitativamente. Cuando usamos la técnica *shear wave* se puede cuantificar la rigidez de una lesión en kilopascuales (kPa) o en m/s, lo que incrementa la especificidad de los resultados<sup>(88)</sup>.

### **a) Indicaciones**

- Es la técnica complementaria a la mamografía para caracterizar alteraciones detectadas en mamografía, y en lesiones palpables con mamografía negativa.

- En las mujeres jóvenes, durante el embarazo y en la lactancia, las mamas suelen ser más densas y la sensibilidad en la detección de lesiones benignas y malignas se incrementa significativamente con el empleo de la ecografía.
- Es de gran utilidad para distinguir lesiones quísticas de sólidas, y dentro de éstas, determinar características de benignidad o probable benignidad que posibiliten el seguimiento clínico.
- También se emplea en el estadiaje local, al permitir la detección de nódulos en el mismo cuadrante (multifocalidad), en distinto cuadrante (multicentricidad) o en la mama contralateral (bilateralidad).
- Estudio de metástasis ganglionares, con mayor sensibilidad en metástasis axilares.
- Estudio de mujeres con secreción por el pezón, permitiendo valorar la presencia de dilataciones, lesiones intraductales y comunicación con lesiones quísticas asociadas.
- Estudio de mamas portadoras de prótesis. La ecografía es muy sensible para el estudio de posibles complicaciones de los implantes y es muy útil en el estudio del parénquima mamario oculto en mamografía. No obstante, la RM es la técnica de elección la detección de lesiones in situ.
- Se emplea habitualmente como guía para procedimientos intervencionistas como son la toma de biopsias (<sup>54, 79, 89</sup>) mamarias y de las cadenas ganglionares.

### ***b) Hallazgos en ecografía***

El léxico del sistema BI-RADS® comprende dos apartados (<sup>75</sup>):

1. Composición del tejido (**tabla 6**).
2. Hallazgos en ecografía (**tabla 7**)

En ecografía, la diferente proporción entre el tejido fibroglandular y graso también puede afectar la sensibilidad diagnóstica. Se describen 3 tipos resumidos en la **tabla 6**.

**TABLA 6. TEJIDO MAMARIO EN ECOGRAFÍA. BI-RADS 5º EDICIÓN**

<b>TEJIDO MAMARIO EN ECOGRAFÍA</b>	
<b>TEJIDO MAMARIO</b>	<b>TÉRMINOS</b>
A. Composición del tejido (sólo en cribado)	a. Ecotextura de fondo homogénea-grasa
	b. Ecotextura de fondo homogénea fibroglandular
	c. Ecotextura de fondo heterogénea

El léxico de los hallazgos ecográficos del sistema BI-RADS de la 5ª edición, se describen en la **tabla 7**.

Las categorías BI-RADS en ecografía coinciden con las expuestas en el apartado de mamografía, siendo recomendable que la valoración de todas las técnicas realizadas se realice de forma conjunta para asignar la categoría final adecuada (**tabla 8**).

TABLA 7. HALLAZGOS EN ECOGRAFÍA. BI-RADS 5º EDICIÓN

HALLAZGOS EN ECOGRAFÍA		
HALLAZGOS	TÉRMINOS	
<b>Nódulos</b>	Morfología	Oval Redonda Irregular
	Orientación	Paralela No paralela
	Margen	Circunscrito No circunscrito: borroso, angulado, microlobulado, espiculado
	Patrón	Anecoico Hiperecoico Complejo quístico y sólido Hipoecoico Isoecoico Heterogéneo
	Hallazgos acústicos posteriores	Ausente Refuerzo Sombra acústica Patrón combinado
	Tejido circundante	Cambios en los conductos o en los ligamentos Edema Distorsión arquitectural Engrosamiento o retracción cutánea
<b>Calcificaciones</b>	Dentro o fuera de una masa Calcificaciones intraductales	
<b>Hallazgos asociados</b>	Distorsión arquitectural Cambios ductales Cambios en la piel (engrosamiento o retracción) Edema Vascularización: ausente, interna o vasos “en anillo” Elasticidad: blanda, intermedia o dura	
<b>Casos especiales</b>	Quiste simple, microquistes agrupados, quiste complicado, nódulo cutáneo, cuerpo extraño, ganglios intramamarios o axilares, anomalías vasculares (malformaciones arteriovenosas / pseudoaneurismas/ enfermedad de Mondor), colecciones posquirúrgicas o necrosis grasa	

TABLA 8. CATEGORÍA BI-RADS

CATEGORÍA BI-RADS		
<b>CATEGORÍA 0</b>	Estudio incompleto	Se necesitan estudios de imagen adicionales
<b>CATEGORÍA 1</b>	Estudio mamario normal	Controles habituales
<b>CATEGORÍA 2</b>	Hallazgos benignos	Controles habituales
<b>CATEGORÍA 3</b>	Hallazgos probablemente benignos	Control en 6 meses
<b>CATEGORÍA 4</b>	Hallazgos sospechosos	Se requiere biopsia
<b>CATEGORÍA 5</b>	Hallazgos altamente sospechosos	Se requiere biopsia
<b>CATEGORÍA 6</b>	Malignidad demostrada mediante biopsia	Determinar la conducta terapéutica adecuada

#### 1.1.3.4 RM

La RM es una técnica de imagen que aporta información morfológica y funcional para la detección y caracterización de la patología mamaria. De forma global resalta que la RM va a permitir el estudio de extensión loco-regional del CM, evaluar la respuesta a tratamientos neoadyuvantes y nos sirve de guía de biopsias en las lesiones que son detectadas de forma exclusiva por este método de imagen <sup>(66)</sup>.

Es la técnica más sensible para la detección del CM con una sensibilidad cercana al 100% para el carcinoma ductal infiltrante, aunque presenta una variable especificidad <sup>(94)</sup>. Sin embargo, se ha descrito una menor sensibilidad en el carcinoma lobulillar infiltrante y fundamentalmente en el carcinoma ductal in situ, con un rango de detección del 40-100% <sup>(94)</sup>. También es la técnica más precisa en la estimación del tamaño tumoral. A pesar de su alta sensibilidad, no se considera la técnica inicial en el manejo diagnóstico de pacientes sintomáticas.

#### a) Técnica

##### Consideraciones previas.

Es importante tener en cuenta que el parénquima mamario presenta un incremento fisiológico del realce parenquimatoso durante la fase secretora del ciclo menstrual. Este realce puede dar origen a falsos positivos y negativos. Por este motivo, es preferible la realización de la RM en

la segunda semana del ciclo menstrual en pacientes que se someten a un estudio de *screening* mamario (<sup>66,90</sup>).

En RM de estadificación tumoral se realizará en cualquier momento del ciclo y en caso de inadecuada valoración, se repetirá el estudio en la segunda semana del ciclo menstrual (<sup>90</sup>).

En pacientes con tratamiento hormonal sustitutivo, debe suspenderse el tratamiento 5 días antes de la prueba.

Las principales contraindicaciones para la realización son la presencia de determinados marcapasos, insuficiencia renal crónica y la alergia al contraste. No se considera una contraindicación: la biopsia reciente, los anticonceptivos orales o la lactancia (<sup>90</sup>).

### **b) Protocolo de estudio.**

Deben emplearse equipos de alto campo, mínimo de 1,5 T, debido a la necesidad de una buena relación señal/ruido (<sup>66,90,91</sup>). Los gradientes deben ser potentes, al menos de 20mT/m. Es preciso obtener secuencias morfológicas con adecuada resolución espacial y secuencias funcionales con buena resolución temporal para detectar los cambios de intensidad de realce. El grosor de corte debe ser menor o igual a 3mm y el tamaño del pixel debe ser menor o igual a 1 mm<sup>2</sup> para minimizar los efectos del volumen parcial (<sup>92</sup>). Se debe emplear una antena de superficie multicanal (8 canales) específica para mama.

La paciente se coloca en decúbito prono con las mamas dentro de la antena separadas de la pared torácica y brazos a los lados, con inmovilización medio-lateral con palas compresoras (sagital) y cráneo-caudal (axial). La dirección de la codificación de la fase debe orientarse adecuadamente para disminuir los artefactos del latido cardíaco: en el plano axial de izquierda a derecha y en el coronal o sagital en dirección cráneo-caudal (<sup>93</sup>).

El protocolo de estudio incluye las siguientes secuencias (<sup>91,93</sup>):

#### 1. Localizador en 3 planos del espacio.

#### 2. Secuencias morfológicas:

- FSE (*Fast Spin Echo*) T2 sin supresión grasa en plano axial (**figura 1**): permite valorar la presencia de lesiones quísticas, ductos mamarios dilatados, fibroadenomas mixoides y diferenciar las adenopatías intramamarias de las lesiones tumorales sólidas o carcinomas.

- En ocasiones se añade una secuencia FSE T1 2D o 3D en plano axial: permite valorar la necrosis grasa, adenopatías, angiomiolipomas y hamartomas.

### 3. Secuencias funcionales:

- Difusión SE-EPI (axial) con factores  $b=0$  y  $b=600$ . Grosor de corte de 5mm.
- 1º adquisición de la secuencia dinámica T1 GRE (gradiente de eco) 3D con supresión grasa y sin administración de contraste endovenoso, en plano axial.

A continuación, se administra un compuesto de gadolinio por vía endovenosa antecubital, normalmente el lado contralateral a la mama con sospecha de CM. Se inyecta una dosis estándar 0,1mmol/kg en bolo, seguida de 10ml de suero salino, a un caudal de 2,5ml/s.

- 2º adquisición de la secuencia dinámica T1 GRE a los 20s de la administración de contraste
- 3º-6º secuencias programadas manualmente (1min de separación entre una y otra).

En estas secuencias, podemos definir la morfología tumoral, característica importante para diferenciar las lesiones benignas de las malignas. Las características arquitecturales que definen a las lesiones malignas son masas con márgenes irregulares o espiculados, una masa con realce periférico o el realce ductal (<sup>94</sup>). En cambio, las lesiones benignas suelen ser masas con márgenes bien definidos o lobulados, masas que no muestran realce interno, masas con septos internos que no realzan y el realce parcheado parenquimatoso (<sup>94</sup>).

### 4. Postprocesado de las imágenes:

A continuación, se realizan los siguientes análisis en la estación de trabajo, empleando los datos de la secuencia dinámica con contraste:

- Se obtienen los mapas de color a partir de la secuencia dinámica T1 GRE y posteriormente se coloca un ROI de un tamaño mínimo de 5mm, sobre la zona de máxima captación tumoral para obtener las curvas de intensidad de señal en relación con el tiempo (**figura 2**).
- Se analizan dos fases de las curvas intensidad/tiempo (<sup>92,93,94</sup>):
  1. Fase inicial (durante los dos primeros minutos de la adquisición). El realce puede ser lento, intermedio o rápido.
  2. Fase tardía (a partir del tercer minuto de adquisición). Según la morfología de la curva se distinguen 3 tipos:

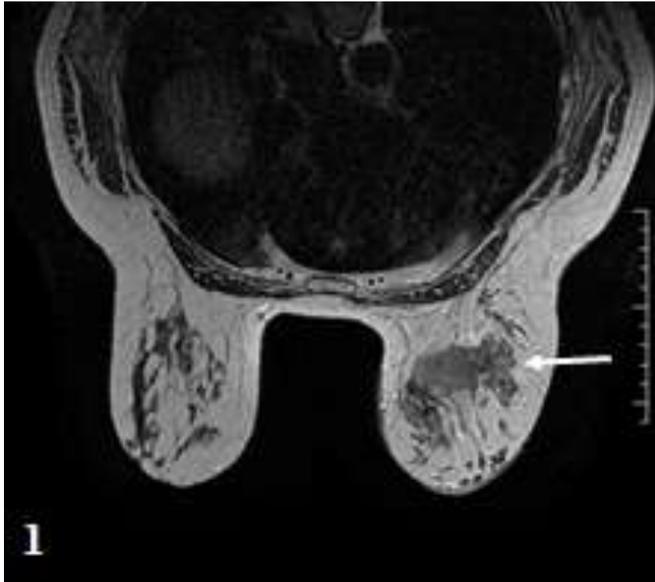
- Progresivo o tipo 1 (la intensidad de la señal aumenta de forma progresiva en la fase tardía más del 10% respecto al pico de realce de la fase inicial; patrón típico de lesiones benignas) (**figura 2C**).
- Meseta o tipo 2 (la intensidad de la señal se mantiene en la fase tardía en el rango +/- 10% respecto al pico de realce inicial; este patrón está presente en algunas lesiones benignas pero también puede encontrarse en tumores malignos) (**figura 2C**).
- Lavado o tipo 3 (la intensidad de señal disminuye en la fase tardía más del 10% respecto al pico de realce inicial; patrón característico de malignidad).

Este análisis de la perfusión tumoral nos permite determinar el comportamiento lesional, normalmente las lesiones malignas asocian un realce rápido e intenso, con curvas funcionales de lavado (tipo 3) y las lesiones benignas presentan un realce más lento y con curvas progresivas o tipo 1.

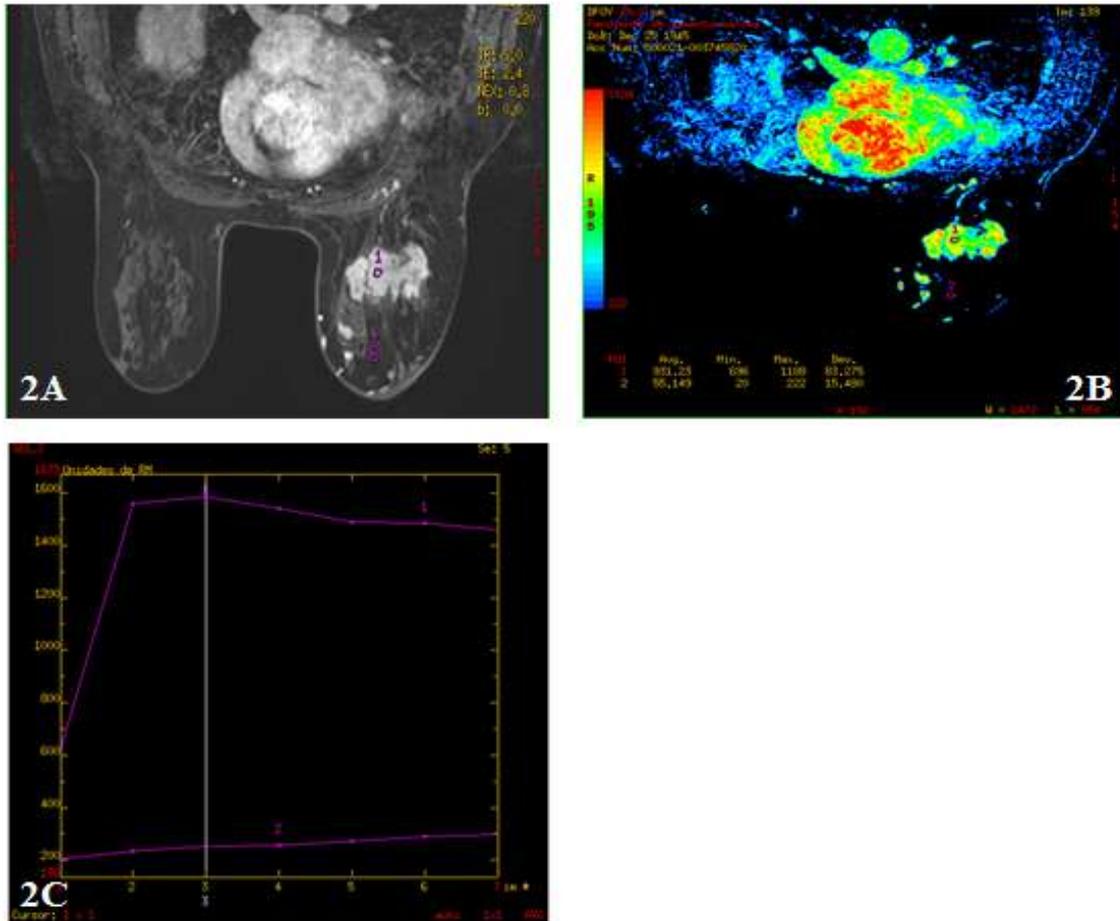
- Imágenes de sustracción de la secuencia dinámica (**figura 3**). Sustraer datos de captación restando la señal de la secuencia basal (sin contraste) a las secuencias tras la administración de contraste e.v., con la finalidad de valorar el verdadero realce de la lesión. Además permite estimar el tamaño lesional y su relación con las estructuras vecinas. Sin embargo, no es la secuencia más adecuada para valorar los márgenes de la lesión. Se pueden realizar reconstrucciones multiplanares (MPR) en planos sagital y coronal, herramienta muy útil para determinar la afectación tumoral segmentaria (**figura 4**).
- Proyecciones de máxima intensidad (MIP). Nos muestran un mapa del drenaje vascular tumoral (**figura 4**).
- Difusión: Estudia el movimiento aleatorio de las moléculas de agua libre en el espacio intersticial. La restricción del movimiento de las moléculas de agua va a depender de la celularidad y de la permeabilidad de las membranas. El factor b determina la sensibilidad de la secuencia, es decir cuanto más alto es el factor b, es más probable que detecte restricción real al movimiento de las moléculas de agua (<sup>95</sup>). El postprocesado se realiza para cuantificar la restricción a la difusión por medio de los mapas CDA (coeficientes de difusión aparente) en  $\text{mm}^2/\text{s}$ . Se debe colocar un ROI de 5mm en la región tumoral donde se aprecie mayor restricción a la difusión (hiperseñal en secuencia difusión e hiposeñal en el mapa de CDA) (**figura 5**).

Los valores de CDA pueden ayudar a diferenciar las lesiones benignas de las malignas aunque en muchas ocasiones los valores se solapan (<sup>96</sup>).

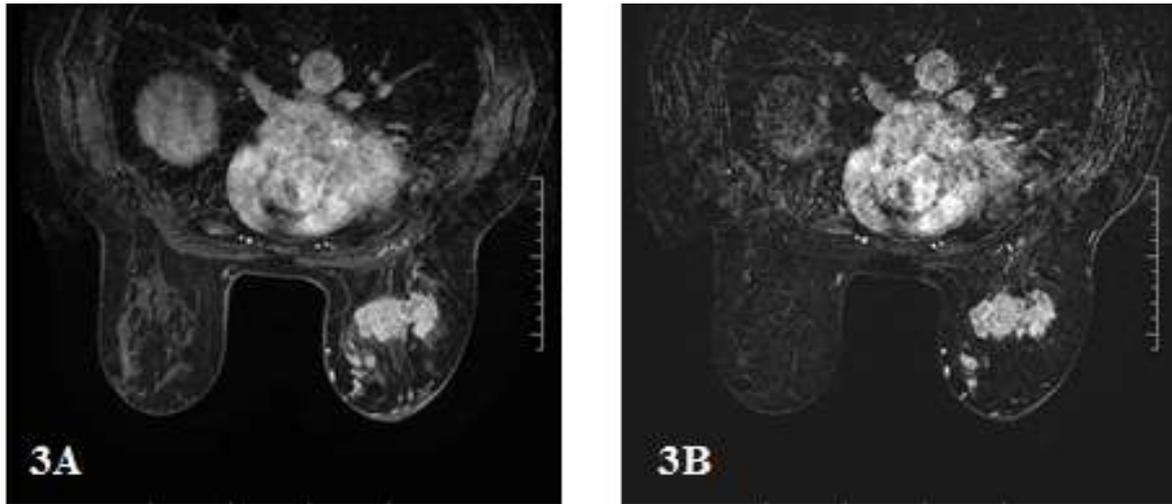
Resulta de utilidad en la valoración de la respuesta a la TSP o quimioterapia neoadyuvante (QTN) y en el análisis de la enfermedad ganglionar.



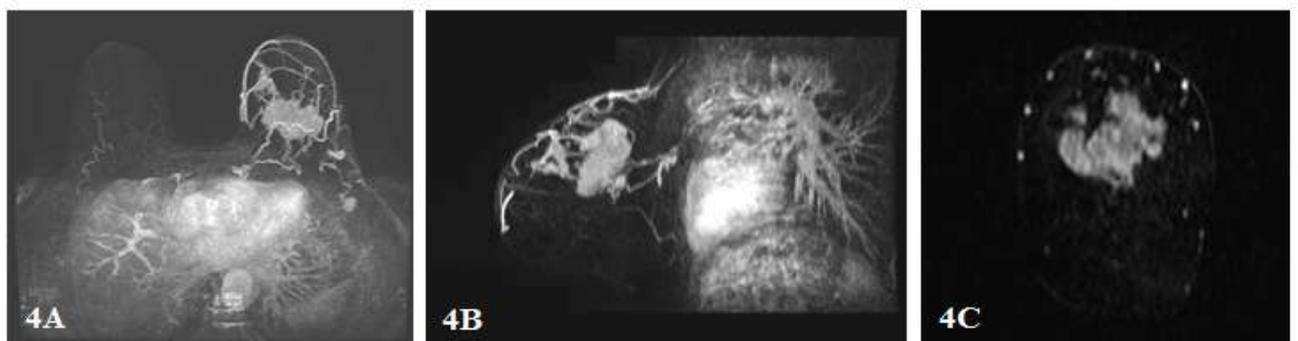
**Figura 1.** Secuencia T2 axial de RM, sin sustracción grasa: Se muestra una voluminosa tumoración en los cuadrantes superiores de la mama izquierda, de señal hipointensa (**flecha**).



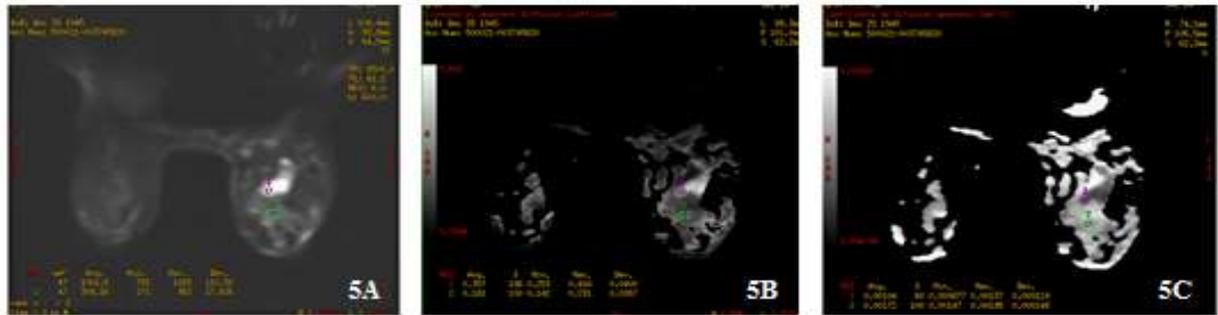
**Figuras 2.** Secuencia T1 3D SPGR en plano axial (2A), mapa paramétrico de color (2B) y curva funcional (2C). Se ha posicionado el ROI 1 en la lesión tumoral, donde muestra un significativo realce interno obteniendo una curva en meseta o tipo 2 (ascenso rápido y precoz en los dos primeros minutos y persistencia del realce en el tiempo) y el ROI 2 se ha posicionado en el tejido graso normal, que muestra una curva funcional de ascenso lento y progresivo.



**Figura 3.** Secuencia T1 dinámica 3D (3A) SPGR axial y secuencia sustracción (3B) tras el procesado de la secuencia T1 dinámica. La lesión tumoral muestra un significativo realce de morfología nodular y con un patrón de realce interno heterogéneo.



**Figura 4.** Imágenes MIP en axial (4A) y reconstrucciones sagital (4B) y coronal (4C), tras el procesado de la secuencia T1 dinámica 3D SPGR.



**Figura 5.** Secuencia difusión  $b=600$  (5A), exponencial de difusión (5B) y mapa de CDA (5C). En la secuencia difusión y exponencial se muestra una marcada hiperseñal en la lesión tumoral (5A y B). En el mapa de CDA, la lesión se muestra hipointensa en relación con restricción a la difusión (5C). Se calcula un valor de CDA en la lesión (ROI 1) de  $0,00104 \text{ mm}^2/\text{sg}$  que comparativamente con el tejido sano circundante (ROI 2), cuantitativamente corresponde con un 40% de restricción.

### c) Indicaciones

Actualmente no hay evidencias suficientes que apoyen el uso sistemático de la RM en el estudio de extensión local del carcinoma invasivo de mama (<sup>97, 98</sup>). En este trabajo se muestran las indicaciones más aceptadas siguiendo el consenso de la EUSOMA (Sociedad Europea de Especialistas en CM) (<sup>99</sup>):

#### 1. Estadificación loco-regional previa al tratamiento:

- Pacientes con CM multifocal, multicéntrico o bilateral demostrado mediante técnicas convencionales o mediante histología. Múltiples ensayos clínicos en Estados Unidos y Europa demostraron que la RM puede detectar enfermedad oculta en la mama ipsilateral en el 15% de los casos, con rangos variables del 12 al 27% (<sup>66, 100, 101, 102</sup>). Se ha determinado que puede detectar lesiones tumorales en la mama contralateral en al menos un 3-5% de las pacientes (<sup>50, 103</sup>).
- En pacientes con carcinoma lobulillar infiltrante.
- En pacientes con factores de alto riesgo.
- En pacientes menores de 60 años con discrepancia en el tamaño tumoral (>1cm) entre la mamografía y la ecografía, en las que este factor tenga impacto en la decisión terapéutica.
- Pacientes candidatas a irradiación parcial de la mama según los hallazgos en la exploración física y las técnicas de imagen convencionales.

#### 2. Postratamiento

- En pacientes con tumorectomía y márgenes próximos o positivos, la RM se puede realizar para evaluar la enfermedad residual (<sup>50, 104</sup>).
- En pacientes que han recibido QTN (<sup>105, 106, 107</sup>). La RM se realiza antes del tratamiento, con la condición de que no posponga significativamente su inicio. Y se realizará otra RM tras la finalización del tratamiento (preferiblemente tras 2 semanas desde el último ciclo de QTN).
- En pacientes con historia previa de CM y sospecha de recurrencia tumoral, sin hallazgos clínicos o radiológicos concluyentes. La RM puede evaluar la recidiva tumoral incluso después de técnicas reconstructivas mamarias (<sup>66</sup>).

### 3. Screening

- Mujeres con factores de alto riesgo.
- Pacientes con antecedente de irradiación torácica antes de los 30 años.
- Mujeres que van a realizarse una mastectomía profiláctica.

### 4. Otras aplicaciones

- Pacientes con enfermedad de Paget, sin tumor visible en mamografía/ecografía.
- Pacientes con carcinoma intraductal unilateral demostrado en técnicas de imagen convencionales.
- CM inflamatorio: se puede considerar el uso de RM en los casos de mastitis refractaria al tratamiento en los que se sospeche un CM subyacente.
- Pacientes candidatas a mastectomía total ahorradora de piel. La RM permite analizar prequirúrgicamente la relación del tumor con la fascia y su extensión al pectoral mayor, serrato anterior y/o músculos intercostales (<sup>108, 109</sup>).
- Telorragia para descartar patología múltiple papilar y la presencia de CIS.
- Casos de diagnóstico anatomopatológico de lesiones con potencial maligno incierto.
- Valoración de hallazgos no concluyentes mediante las técnicas de imagen convencionales: en caso de hallazgos sospechosos pero no concluyentes.
- La RM sirve también de guía para biopsia asistida por vacío y marcaje preoperatorio, cuando la lesión no se ha podido localizar con mamografía o ecografía (<sup>50</sup>).
- En pacientes con adenopatías axilares o enfermedad metastásica sin carcinoma primario conocido y sospecha de origen mamario. Los ensayos clínicos demuestran que la RM puede localizar el tumor mamario en la mitad de las mujeres con metástasis axilares y tumor oculto (<sup>50, 110, 111</sup>).
- La RM es una técnica adecuada para valorar las pacientes con prótesis mamaria de silicona o salinas y/o inyecciones de silicona, parafina, o gel de poliacrilamida, que son difíciles de valorar con mamografía. La RM permite determinar la integridad de los implantes de silicona, sin la necesidad de administrar contraste e.v. (<sup>66</sup>). También está indicada en casos con hallazgos sospechosos en el parénquima mamario, sin hallazgos concluyentes en las técnicas convencionales.

### 5. RM en varones

En la actualidad no existe evidencia que justifique el uso de RM en varones con diagnóstico de CM.

#### **d) Limitaciones**

- Una de las limitaciones de la RM es la posibilidad de sobrediagnóstico y la tasa de falsos positivos en la valoración de lesiones no visualizadas en otras técnicas de imagen. En este contexto, es necesario la confirmación histológica de los hallazgos con la realización de biopsia. Habitualmente se suelen realizar ecografías *second look* para intentar localizar y biopsiar las lesiones detectadas en RM. En caso de no detectar la lesión, la biopsia se realizará con guía de RM <sup>(66)</sup>.
- La RM es una técnica complementaria a la mamografía y/o ecografía, porque podría no identificar hallazgos mejor valorados en las otras técnicas (microcalcificaciones). Tampoco se debe utilizar como guía de biopsia si se valora mejor con las otras técnicas <sup>(66)</sup>.
- En las pacientes intervenidas pueden producirse falsos positivos en relación con los cambios inflamatorios en la fase temprana tras recibir la radioterapia. Por ello, se recomienda esperar entre 6 y 9 meses para la realización de la RM de control <sup>(94)</sup>.
- En ocasiones las pacientes sufren de ansiedad o claustrofobia, y pueden requerir sedación, administración de ansiolíticos o asistencia adicional.

#### **e) Hallazgos en imagen**

En la valoración de los estudios de RM, inicialmente deben valorarse los criterios morfológicos (forma, contornos y arquitectura interna). Posteriormente, deben valorarse los criterios dinámicos estudiados mediante el postprocesado de las imágenes, como hemos comentado previamente en el apartado del protocolo de RM. Finalmente, el Radiólogo especialista en mama deberá utilizar el léxico BI-RADS con una categorización final.

El léxico del sistema BI-RADS® comprende dos apartados <sup>(75)</sup>:

1. Tejido mamario.
2. Hallazgos en resonancia.

El tejido mamario en RM, se clasifica según sus características en secuencias precontraste (cantidad de tejido fibroglandular) y en estudio dinámico (realce parenquimatoso de fondo) y se resumen en la **tabla 9**.

La clasificación BI-RADS de las lesiones mamarias en RM muestra un gran paralelismo con la clasificación de mamografía y ecografía y se muestran en la **tabla 10**. Para la elaboración de este trabajo se empleó el léxico de la 4ª edición del sistema BI-RADS (vigente desde el año 2003 al 2013) para la RM, sin embargo, en la actualidad se utiliza la 5ª edición de BI-RADS.

**TABLA 9. TEJIDO MAMARIO EN RM. BI-RADS (5º EDICIÓN)**

TEJIDO MAMARIO EN RM		
TEJIDO MAMARIO	TÉRMINOS	
A. Cantidad de tejido fibroglandular	a. Casi completamente graso b. Tejido fibroglandular disperso c. Tejido fibroglandular heterogéneo d. Tejido fibroglandular extremo	
B. Realce parenquimatoso de fondo	1. Nivel	Mínimo Leve Moderado Marcado
	2. Simetría	Simétrico Asimétrico

TABLA 10. HALLAZGOS EN RM MAMARIA BI-RADS (4º EDICIÓN)

HALLAZGOS EN RM MAMARIA BI-RADS		
HALLAZGOS	TÉRMINOS	
<b>Foco:</b> Pequeño punto de realce, menor de 5mm		
<b>Nódulo</b>	1. Morfología	Redonda Oval Lobulada Irregular
	2. Márgenes	Bien delimitados Irregulares Epiculados
	3. Realce	Homogéneo Heterogéneo Septos internos hipointensos / realzan En anillo Captación central
<b>Realce no nodular</b>	1. Distribución	Focal Ductal Lineal Segmentaria Regional Regiones múltiples Difusa
	2. Realce interno	Homogéneo Heterogéneo Puntiforme En empedrado/en racimo Reticular /dendrítico
<b>Otros hallazgos:</b> Simetría o asimetría del realce, retracción o invasión del pezón, hiperseñal ductal precontraste, engrosamiento o invasión cutánea, edema, adenopatías, invasión del músculo pectoral o de la pared torácica, hematoma, quistes		
<b>Evaluación de la curva cinética. Descripción de la curva intensidad de señal/tiempo</b>	1. Fase inicial (primeros 2 min)	Lenta Media Rápida
	2. Fase tardía (a partir del 3º min)	Persistente Meseta Lavado

### **1.1.4 Técnicas diagnósticas histopatológicas**

Existen tres procedimientos para la toma de muestras: punción aspiración con aguja fina (PAAF), biopsia con aguja gruesa (BAG) y la biopsia asistida por vacío (BAV).

#### **1.1.4.1 PAAF**

Es una técnica sencilla que permite la obtención de una muestra de células para el análisis citológico. Para su realización, se emplean agujas finas de 20-25G y normalmente bajo control ecográfico, ya que el rendimiento diagnóstico es mayor.

Sus principales indicaciones son (<sup>14</sup>):

- Evacuar lesiones quísticas sintomáticas o complicadas. Se analizará el contenido del líquido en los casos de quistes complejos.
- Analizar adenopatías sospechosas axilares, de la cadena clavicular y de la cadena mamaria interna.
- Como alternativa a la biopsia en casos seleccionados.

#### **1.1.4.2 BAG**

Es una técnica de gran rendimiento diagnóstico para analizar lesiones que precisen estudio histológico. Se utilizan dispositivos automáticos con agujas de distintos calibres, siendo los más habituales de 14-16G, para obtener entre 3 y 5 cilindros de tejido. La ecografía es la técnica guía más adecuada para su realización.

Sus principales indicaciones son (<sup>14</sup>):

- Todas las lesiones de sospecha intermedia o alta (BI-RADS 4-5).
- En lesiones probablemente benignas (BI-RADS 3) pero que asocian otros factores, antecedentes familiares, ansiedad de la paciente, etc.
- Distorsión parenquimatosa o asimetrías nuevas o en crecimiento o con hallazgos asociados.
- Calcificaciones sospechosas (si no se puede realizar una BAV).
- Adenopatías sospechosas.

La RM se puede utilizar como guía para realizar la biopsia de aquellas lesiones no visibles con ecografía o mamografía (<sup>112</sup>).

### 1.1.4.3 BAV

Es una técnica que aprovecha el efecto de la succión gracias a una potente bomba de vacío conectada al dispositivo, con el efecto de corte que proporciona un bisturí giratorio interno que discurre por el alma de la aguja. Se emplean agujas de 8 a 14G con muestras de mayor calidad y cantidad que las obtenidas con la BAG (<sup>113</sup>). Esta técnica se emplea habitualmente con guía estereotáxica en los equipos de estereotaxia digital vertical o en mesa prona.

Sus principales indicaciones son (<sup>14</sup>):

- Microcalcificaciones sospechosas.
- Distorsión arquitectural, en este caso la BAV, está preferentemente indicada por obtener más material y disminuir la infraestimación de la enfermedad.
- Recientemente, la BAV se está utilizando para el tratamiento de lesiones benignas o de potencial maligno incierto que cumplan ciertos requisitos principalmente de tamaño o extensión (hiperplasia ductal, atipia plana, lesiones papilares), como alternativa a la cirugía.

### **Informe anatomopatológico diagnóstico**

Cuando se diagnostica el CM, el informe anatomopatológico debe incluir como mínimo los siguientes parámetros (<sup>114</sup>).

- Tipo histológico.
- Grado histológico de Nottingham.
- Invasión linfovascular.
- Presencia de CIS asociado.
- Estudio de factores pronósticos:
- Receptores hormonales, de estrógenos y de progesterona (RH).
- Marcadores de proliferación: Ki67.
- HER2.
- Otros: CK19, si estudio molecular de ganglio centinela según la técnica OSNA (*One step nuclear acid amplification*).
- Se puede considerar como opcionales: infiltrado inflamatorio asociado (TILS: *tumor infiltrating lymphocytes*), número de cilindros afectados por carcinoma infiltrante, tamaño máximo estimado en la biopsia.

### 1.1.5 Carcinoma in situ o no infiltrante

El carcinoma in situ (CIS) es una lesión contenida dentro del ducto, sin sobrepasar la lámina basal (<sup>115</sup>).

- **El carcinoma ductal in situ (CDIS)** se origina de los ductos galactóforos y constituye un 15% de todas las lesiones malignas detectadas en estudios de *screening* (<sup>116</sup>). Se ha definido que las pacientes que presentan CDIS asocian de 2 a 8 veces más riesgo de desarrollar un carcinoma invasivo que la población general, siendo considerado un precursor tumoral (<sup>117, 124</sup>).

Un factor pronóstico establecido de CDIS, es el grado nuclear, que se emplea para diferenciar entre el grado bajo del intermedio y alto grado (<sup>118</sup>). El grado nuclear representa la probabilidad de invasividad tumoral, se determina que el CDIS de alto grado asocia un intervalo promedio de 5 años desde su diagnóstico hasta el desarrollo de carcinoma infiltrante (<sup>119</sup>). Se ha descrito que el 50% de los tumores CDIS de alto grado progresarán a carcinoma invasivo, mientras que los CDIS de no alto grado progresarán en menos del 25% (<sup>120</sup>). Además, se considera que el CDIS de alto grado avanza a cáncer invasivo de más alto grado (grado 3) que un CDIS sin alto grado molecular (<sup>120, 121</sup>). También se ha descrito que los CDIS de bajo grado progresan más lentamente a carcinoma invasivo (<sup>120</sup>). Los CDIS de alto grado son ligeramente más prevalentes en mujeres más jóvenes pero el ratio de progresión a carcinoma invasivo es también más alto. Este hallazgo se ha relacionado con una mayor frecuencia de recidiva local en mujeres jóvenes después de la resección quirúrgica y una mayor proporción de recurrencias con carcinoma invasivo asociado (<sup>122, 123</sup>). Por ello la detección precoz de los CDIS de alto grado y su tratamiento es fundamental para prevenir la aparición de carcinomas invasivos. La detección precoz y tratamiento de estas lesiones de alto grado es clave para reducir la progresión a tumores invasivos de peor pronóstico y así evitar terapias agresivas que se aplican en los estadios avanzados de la enfermedad (<sup>120</sup>).

- **El carcinoma lobulillar in situ (CLIS)** proviene del ducto terminal del lóbulo mamario y puede ser asociar una extensión difusa de la mama. A diferencia del CDIS, las mujeres con CLIS tienen un 30% de riesgo de desarrollar un carcinoma invasivo, mayoritariamente del tipo ductal, con similar riesgo en ambas mamas (<sup>50</sup>). Aunque se ha considerado que el CLIS es un factor de riesgo más que un precursor de carcinoma invasivo, hay autores que lo consideran un verdadero precursor (<sup>124, 125</sup>).

### 1.1.6 Clasificación histológica del Carcinoma infiltrante

Una lesión tumoral se considera infiltrante cuando produce una disrupción de la membrana basal e infiltra el estroma circundante, con posibilidad de invadir estructuras vasculares, linfáticas y diseminación a distancia (<sup>115</sup>).

Según su patrón histológico, se distinguen dos tipos fundamentales de CM, el carcinoma ductal infiltrante (CDI) que es el más frecuente, en torno a un 70-80% de los CM, que en su mayoría son adenocarcinomas sin rasgos morfológicos específicos. El carcinoma lobulillar infiltrante (CLI) constituye el segundo tipo más frecuente, aproximadamente un 5-15% de los casos (<sup>54</sup>). Estos tumores asocian un patrón de crecimiento difuso, con células no cohesivas, que se alinean en “fila india” y son frecuentemente multicéntricos o bilaterales.

La clasificación histológica del CM según la OMS (<sup>126</sup>) incluye los siguientes tipos (**tabla 11**):

- Tumores epiteliales: se caracterizan por invadir tejidos adyacentes con tendencia a producir metástasis a distancia, en su mayoría son adenocarcinomas y se cree que derivan del epitelio del parénquima mamario.
- Lesiones mioepiteliales: son derivadas de una población pura y dominante de células mioepiteliales.
- Tumores fibroepiteliales: es un grupo heterogéneo de lesiones bifásicas de los componentes epiteliales, con componentes del mesénquima que son responsables de la apariencia voluminosa.
- Tumores de pezón: es una proliferación compacta de pequeños túbulos alineados tanto por células epiteliales como mioepiteliales con o sin proliferación de los componentes epiteliales alrededor de los ductos colectores del pezón.
- Tumores mesenquimales: son infrecuentes y resulta muy difícil distinguir las lesiones malignas de las benignas.
- Linfomas malignos y tumores metastásicos: pueden presentarse como un tumor primario o secundario y no existe un criterio para diferenciar ambos tipos.

TABLA 11. CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DE TUMORES DE MAMA (OMS)

CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DE TUMORES DE MAMA (OMS)	
TUMORES EPITELIALES	LESIONES MIOEPITELIALES
-Carcinoma ductal infiltrante sin otra especificación -Carcinoma lobulillar infiltrante -Carcinoma tubular -Carcinoma cribiforme infiltrante -Carcinoma medular -Carcinoma mucinoso -Tumores neuroendocrinos -Carcinoma papilar infiltrante -Carcinoma micropapilar infiltrante -Carcinoma apocrino -Carcinoma metaplásico -Carcinoma secretor -Carcinoma oncocítico -Carcinoma adenoide quístico -Carcinoma de células acinares -Carcinoma de células claras -Carcinoma sebáceo -Carcinoma inflamatorio -Carcinoma lobulillar in situ  -Lesiones proliferativas intraductales: hiperplasia ductal usual, atipia epitelial plana, hiperplasia ductal atípica, carcinoma ductal in situ  -Carcinoma microinvasivo -Neoplasias papilares intraductales: Papiloma (central / periférico), papiloma atípico, carcinoma papilar intraductal, carcinoma papilar intraquístico  -Proliferaciones epiteliales benignas: adenosis, cicatriz radial, adenomas	-Mioepiteliosis -Adenosis adenomioepitelial -Mieoepitelioma maligno
	<b>TUMORES FIBROEPITELIALES</b>
	-Fibroadenoma -Tumor Phyllodes (benigno/maligno)
	<b>TUMORES MESENQUIMALES</b>
	-Hemangioma, angiomatosis, hemangiopericitoma, hiperplasia estromal pseudoangiomatosa -Miofibroblastoma -Fibromatosis -Tumor inflamatorio miofibroblástico -Lipoma -Leiomioma -Tumor de células granulares -Neurofibroma, schwannoma -Angiosarcoma, liposarcoma, rabdomyosarcoma, osteosarcoma -Leiomyosarcoma
	<b>TUMORES DEL PEZÓN</b>
	-Adenoma -Enfermedad de Paget del pezón
	<b>LINFOMA MALIGNO</b>
	<b>METÁSTASIS</b>
	<b>PATOLOGÍA EN EL VARÓN</b>
-Ginecomastia -Carcinoma (infiltrante/in situ)	

De forma rutinaria, se evalúa el grado histológico de los carcinomas invasivos. Para su clasificación, se emplea habitualmente el sistema de gradación histológica de Nottingham que corresponde al sistema de graduación de Scarf-Bloom-Richardson, modificado por Elston y Ellis (<sup>127</sup>):

Este *score* estudia: la formación de túbulos, el pleomorfismo nuclear y el conteo mitótico. Cada variable le da al *score* o puntuación un valor de 1, 2 o 3 y con la suma de los mismos se obtiene el grado.

### Diferenciación glandular (Acinar)/Tubular:

- *Score* 1: >75% de área tumoral con formación de estructuras glandulares/tubulares.
- *Score* 2: 10% a 75% de área tumoral con formación de estructuras glandulares/tubulares.
- *Score* 3: <10% de área tumoral con formación de estructuras glandulares/tubulares.

Si sólo está presente la microinvasión tumoral, no se gradúa.

### Pleomorfismo Nuclear:

- *Score* 1: Núcleos pequeños con discreto aumento de tamaño en comparación con las células epiteliales ductales normales, bordes regulares, cromatina uniforme, discreta variación en tamaño.
- *Score* 2: Células más grandes que las normales con núcleos vesiculosos, nucléolos evidentes y moderada variabilidad en forma y tamaño.
- *Score* 3: Núcleos vesiculosos, con nucléolos prominentes, que exhiben marcada variación en tamaño y forma, ocasionalmente muy grandes y con formas bizarras.

Si sólo existe microinvasión tumoral, no se gradúa.

### Índice Mitótico:

- *Score* 1 ( $\leq 3$  mitosis por mm<sup>2</sup>).
- *Score* 2 (4-7 mitosis por mm<sup>2</sup>).
- *Score* 3 ( $\geq 8$  mitosis por mm<sup>2</sup>).

Sólo microinvasión presente (no se gradúa). Sin carcinoma residual después de la terapia neoadyuvante no se puede determinar el score:

- + Número of mitosis por 10 campos de gran aumento: \_\_\_\_
- + Diámetro del campo microscópico: \_\_\_\_ mm

### Hay tres grados de diferenciación tumoral:

- Grado 1: *scores* 3, 4, o 5 (grado bajo o bien diferenciado).
- Grado 2: *scores* 6 o 7 (grado intermedio o moderadamente diferenciado).
- Grado 3: *scores* 8 o 9 (grado alto o escasamente diferenciado).

Sólo microinvasión presente (no se gradúa). El grado corresponde al área invasora de mayor extensión. Si hay focos más pequeños de diferente grado, esta información debe ser incluida como “Hallazgos Patológicos Adicionales”.

### **1.1.7 Subtipos intrínsecos de CM**

#### ***1.1.7.1 Generalidades***

La clasificación histológica del CM no resulta de gran utilidad en la toma de decisiones terapéuticas dado que tumores histológicamente similares pueden tener un pronóstico y respuesta terapéutica diferentes. Este hecho, puede ser explicado por las diferencias moleculares de los tumores (<sup>128</sup>).

En los últimos años, con la implantación de la tecnología genómica, (microarrays de ADNc), se han establecido distintos subtipos moleculares de CM según los genes intrínsecos que los componen (<sup>129</sup>). Perou et al (<sup>130</sup>) fueron los primeros investigadores que analizaron los patrones de expresión genética en 65 muestras mamarias normales y tumorales. Los autores seleccionaron 496 genes basados en los criterios de mayor variación genética entre los diferentes tumores y de mínima variación entre las muestras pares del mismo paciente. Las muestras y los genes intrínsecos seleccionados fueron emparejadas por similitud. De este modo se diferenciaron dos grupos principales: los RH positivos y negativos.

El grupo RH positivo (RH+) se caracteriza por su relativa alta expresión en muchos genes manifestados por las células luminales mamarias, como los genes de respuesta a los receptores de estrógenos, citoqueratinas luminales y otros marcadores asociados.

El grupo RH negativo (RH-) se divide a su vez en los tipos *basal-like*, *HER2* y *normal-like*.

- Los tumores *basal-like* expresan muchas de las características de las células epiteliales basales de la mama y queratinas basales, sin expresión de RH.
- Los tumores *HER2* se caracterizan por la expresión de altos niveles del oncogén *HER2* y bajos niveles de RH y de otros genes asociados a la expresión RH.

Posteriormente, los autores distinguieron 4 grupos usando los genes intrínsecos que podrían estar relacionados con características moleculares distintas de la biología de las células epiteliales mamarias: RH luminal-*like*, *basal-like*, *HER2* y *normal-like* (<sup>131</sup>). Sørli, Van't Veer, y Sotiriou et al., (<sup>132, 133, 134</sup>) distinguieron dos subtipos principales de luminal-*like*: los tipos A y B. Los principales subtipos moleculares se resumen en la **tabla 12**.

TABLA 12. SUBTIPOS MOLECULARES E INMUNOHISTOQUÍMICA DEL CM

SUBTIPOS MOLECULARES E INMUNOHISTOQUÍMICA DEL CM	
SUBTIPO MOLECULAR	INMUNOHISTOQUÍMICA
<b>Luminal A</b>	RH (RE y/o RP)+, HER2 negativo, Ki67<14%
<b>Luminal B HER2 negativo</b>	RH (RE y/o RP)+, HER2 negativo, Ki67>14%
<b>Luminal B HER2</b>	RH (RE y/o RP)+, HER2, independientemente del Ki67
<b>HER2</b>	HER2, RH-
<b>Triple negativo</b>	HER2 negativo, RH-

### 1.1.7.2 CM Luminal

#### a) Luminal A

Es el subtipo molecular más frecuente, representa el 50-60% de todos los CM y son los tumores con mejor pronóstico. Estos tumores frecuentemente tienen un bajo grado histológico, bajo grado de pleomorfismo nuclear, bajo índice mitótico e incluye subtipos histológicos de buen pronóstico: tubular, invasivo, cribiforme, mucinoso y lobular. Se caracterizan por altos niveles de RH y bajos niveles de genes relacionados con la proliferación celular. El índice de Ki67 permite diferenciar los tumores luminales A y B, con índices inferiores al 14% en los tumores tipo A. La expresión de RH, permite realizar tratamientos específicos con hormonoterapia (HT), sin embargo, muestran una baja respuesta a la quimioterapia (<sup>135</sup>). Las recaídas son significativamente más bajas que en otros subtipos tumorales, siendo más habituales en el hueso, hígado, pulmones y sistema nervioso central, con frecuencias menores al 10% (<sup>136</sup>).

#### b) Luminal B

Este subtipo tumoral constituye un 15-20% de los CM y tiene un comportamiento más agresivo, con mayor grado histológico, mayor incidencia de recidiva y menor supervivencia (<sup>137, 138</sup>). Aproximadamente el 30% de estos tumores son HER2 y suelen expresar niveles de Ki67 superiores al 14% (<sup>139</sup>). Estos tumores responden peor a la HT que los luminales tipo A y son relativamente insensibles a los preparados de paclitaxel y doxorubicina, comparativamente con los tumores HER2 y los TN. Sin embargo, los luminales B responden

mejor a la QTN que los luminales tipo A, con mayores índices de respuesta completa (<sup>129</sup>). Durante los primeros 5 años de tratamiento se produce el mayor índice de recaídas (<sup>140</sup>).

### **1.1.7.3 CM HER 2**

El factor 2 de crecimiento epidérmico humano es un miembro de la familia de las tirosinquininas y está codificado en el gen HER2, un protooncogén del cromosoma 17q21. Este subtipo molecular constituye el 15-20% de los CM. Los tumores HER2 presentan un comportamiento clínico agresivo con tendencia a producir metástasis cerebrales y en órganos sólidos. En el 75% asocian un alto grado histológico y nuclear y en el 40% expresan mutaciones p53 (<sup>141</sup>). Cerca de la mitad de los tumores HER2 son positivos para los RH, pero generalmente en niveles bajos. Los tumores HER2 tienen una alta sensibilidad a ciertos tratamientos citotóxicos como la doxorubicina, mientras que muestran relativa resistencia a la HT (<sup>129</sup>).

### **1.1.7.4 CM TRIPLE NEGATIVO**

Los tumores triple negativo (TN) son un grupo heterogéneo de CM caracterizado por la no expresión de RH o el HER2 (<sup>142, 143</sup>). Los TN representan el 11-20% de la totalidad y se considera el subgrupo más agresivo de CM, con mayor riesgo de recidiva y mayor mortalidad que el resto de subtipos de CM (<sup>144</sup>).

Los TN se dividen en cuatro subtipos moleculares: *basal-like*, apocrino molecular (mejor pronóstico), bajo en claudinas y el subtipo relacionado con el interferón.

Los tumores *basal-like* constituyen un 55-85% de los TN, son particularmente agresivos al ser pobremente diferenciados. Están definidos por un alto grado histológico y un alto grado nuclear, pobre formación tubular y la presencia de áreas necróticas o fibróticas. Presentan márgenes infiltrativos, invasión linfocítica y tendencia a producir metástasis en el cerebro y en el pulmón (<sup>145</sup>). Los tumores *basal-like* expresan altos niveles de marcadores mioepiteliales basales como el CK5/6, CK14, CK17 y la laminina y no expresan RH o HER2, consecuentemente son tumores TN. También sobreexpresan P-Cadherina, fascina, caveolinas 1 y 2, alfa-beta cristalinas y el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (<sup>129, 146</sup>). Estos tumores presentan habitualmente mutaciones en el gen proteico tumoral 53 (TP53), evidencia de inestabilidad genómica e inactivación de la vía del retinoblastoma. La expresión desregulada de integrinas también ha sido detectada y podría contribuir a comportamientos celulares de este subtipo (<sup>145</sup>).

Es importante clarificar que los términos TN y *basal-like*, aunque se emplean como sinónimos, son conceptos distintos. El término triple negativo se refiere a la clasificación inmunohistoquímica de los CM, mientras que el término *basal-like* se basa en su clasificación molecular o determinación génica con microarrays (<sup>129</sup>). Existen varios biomarcadores asociados al grupo *basal-like* que podrían ser candidatos para un *screening* inmunohistoquímico, aunque no se ha establecido un consenso específico internacional (<sup>129</sup>).

Los estudios con microarray e inmunohistoquímicos demostraron que los tumores *basal-like* constituyen una fuerte asociación con el CM relacionado con las mutaciones génicas BRCA1 (<sup>129</sup>). Aproximadamente el 80% de las mujeres con CM y mutación BRCA1 presentan subtipo TN, presentan frecuentemente un elevado Ki67, citoqueratinas basales, TP53, EGFR y P-Cadherina, y suelen asociar anomalías en el cromosoma X. Sin embargo, la mayoría de los CM TN son esporádicos. Los tumores *basal-like* que presenten mutaciones en el gen BRCA1 tienen un mayor riesgo de temprana recidiva tumoral y de presentar metástasis.

También se ha descrito asociación entre los tumores TN y las mujeres jóvenes afroamericanas (<sup>142, 147</sup>).

### **a) Características radiológicas de los tumores TN**

La mayoría de los TN son cánceres ductales infiltrantes (90%), con alto índice mitótico, localmente avanzados en el 23-28% de los casos. Por ello, el conocimiento de las características en imagen de este subgrupo tumoral es de gran importancia para el Radiólogo que se dedica a la patología mamaria.

Son tumores de gran tamaño comparativamente con otros subtipos moleculares. Sin embargo, pese a su tamaño, hasta el 18% de los TN están ocultos en los estudios iniciales mamográficos (<sup>148, 149</sup>).

En mamografía, habitualmente estos tumores carecen de los típicos signos sospechosos de malignidad: forma irregular, márgenes espiculados y calcificaciones asociadas. La mayoría de TN (<sup>150</sup>) se manifiestan como lesiones nodulares con márgenes circunscritos hasta en el 20-24% de los casos. En ocasiones, pueden asociar calcificaciones (15%) pero es mucho menos frecuente que en otros subtipos tumorales como los HER2 (67%) o RH+ (61%). También pueden manifestarse como asimetrías focales en el 9-22% de los casos (<sup>148, 151</sup>). Consecuentemente, la mamografía es una técnica subóptima para la evaluación inicial en pacientes con riesgo de padecer estos tumores. Además la ausencia de calcificaciones y la baja incidencia de CIS, sugiere una rápida carcinogénesis que traspasa la fase *in situ* (<sup>149, 151</sup>).

En ecografía, estos tumores suelen presentarse como masas de márgenes circunscritos en el 24-41% de los casos y con refuerzo acústico posterior. Los márgenes bien circunscritos y el refuerzo posterior, son hallazgos frecuentemente encontrados en lesiones benignas (quistes, abscesos o neoplasias benignas), aunque el refuerzo posterior puede estar presente en lesiones tumorales necróticas, hallazgo frecuentemente objetivado en los tumores TN <sup>(152)</sup>. La ecografía tiene una alta sensibilidad (92-100%) para detectar los tumores TN <sup>(142)</sup>. La combinación de ecografía y mamografía constituyen una sensibilidad del 93%, mientras que la RM alcanza el 100% <sup>(149)</sup>.

En RM los tumores TN son normalmente unifocales, con realce tipo masa o nodular, alta señal interna en T2 y realce heterogéneo, más frecuentemente “en anillo” <sup>(142, 153, 154, 155)</sup>. La hiperseñal en secuencias T2, representa estroma edematoso y necrosis interna, que es un factor pronóstico de CM invasivo <sup>(144)</sup>.

Se ha descrito que el realce “en anillo” es un factor altamente predictivo de malignidad y el patrón de realce más frecuente de los tumores TN <sup>(149)</sup>. Se ha determinado que el realce temprano “en anillo” asocia una mayor densidad de microvasos y expresión del factor de crecimiento del endotelio vascular <sup>(156)</sup>. Se han reportado mayores niveles del factor de crecimiento endotelial vascular y mediadores angiogénicos en los tumores TN respecto a los tumores no TN <sup>(157)</sup>.

La presencia de multifocalidad (21%), un gran tamaño tumoral (promedio de  $4,1 \pm 2,7$ cm) y el realce prominente de la piel son hallazgos que asocian invasión linfática dérmica en el 34% de los tumores <sup>(158)</sup>. Otros autores <sup>(159, 160)</sup> definieron que los TN eran de mayor tamaño o presentaban un estadio T mayor que los tumores no TN (79% vs 62%; y 42% vs 21%, respectivamente).

También se ha descrito una asociación entre las curvas de realce y un peor pronóstico, fundamentalmente relacionadas con la curva tipo 3 o de lavado <sup>(161)</sup>.

Recientemente, se han comparado las características vasculares de los TN con los RH+ y HER2 en RM y se observó valores significativamente más altos de la constante de salida de flujo o  $k_{ep}$  (0,70 vs 0,56, respectivamente), valores más bajos de volumen en el espacio extracelular o  $v_e$  (0,33 vs 0,39) y del tiempo de tránsito medio (44,27 vs 47,69) en los tumores TN <sup>(157)</sup>.

En PET-TC <sup>(162, 163, 164)</sup> los tumores TN suelen presentar una mayor captación de <sup>18</sup>F-FDG, comparativamente con los tumores RH+ o HER2 negativo. Este hallazgo es presumiblemente una consecuencia de la marcada glicólisis de estos tumores con alto rango de proliferación celular. No obstante, aunque esta técnica podría ser de utilidad en la detección de metástasis a

distancia o en el control de la respuesta al tratamiento sistémico, son necesarios más estudios para su validación.

Del mismo modo que el tumor primario, las metástasis ganglionares de los TN, son detectadas en la PET-TC con una mayor precisión diagnóstica (sensibilidad del 97% y especificidad del 100%) en comparación con los tumores RH+ o HER2 (<sup>165</sup>).

### ***b) Tratamiento del CM TN***

El tratamiento de los tumores TN se basa fundamentalmente en el tamaño tumoral, la presencia de adenopatías y en la posibilidad de realizar cirugía conservadora (CC) con un buen resultado estético (<sup>14</sup>).

Los tumores menores de 2cm sin afectación ganglionar, si es posible se realiza CC: tumorectomía y estadificación axilar.

En cambio, los tumores mayores de 2cm y/o afectación ganglionar (N+) o en aquellas pacientes en las que no es posible realizar CC, serán candidatas a TSP, que en estos tumores es QTN.

Los tumores TN presentan una mayor sensibilidad a la QTN que los tumores luminales o normal-like (<sup>166</sup>). Se ha determinado que los tumores que no expresan receptores son los que mejor responden a la QTN, con valores más altos de pCR (<sup>167</sup>).

El régimen habitual de QTN son combinaciones secuenciales o combinados de antraciclinas y taxanos.

La RM es la técnica de elección para valorar la respuesta a la QTN (<sup>196</sup>), al ser más objetiva en la valoración del tamaño, el cambio morfológico tumoral (reducción concéntrica, fragmentada o mixta), la presencia de necrosis intralesional, intensidad de realce y la morfología de las curvas funcionales.

### ***1.1.8 Clasificación TNM***

La estadificación clínica y por técnicas de imagen debe realizarse previamente a la decisión terapéutica. La estadificación locorregional pretratamiento, comprende la determinación del tamaño tumoral, la presencia de tumor múltiple (multifocalidad, multicentricidad y bilateralidad) y la afectación ganglionar.

El *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) designó la estadificación según la clasificación del tumor, la extensión locorregional o ganglionar y las metástasis a distancia (TNM) que se refleja en las **tablas 13,14,15,16 y 17** (<sup>168, 169, 170</sup>).

El tamaño y la presencia de tumor múltiple o bilateral determinan la indicación quirúrgica (conservadora / mastectomía). Mientras que el tamaño tumoral y la afectación ganglionar establecen la indicación del tipo de tratamiento inicial (TSP o cirugía).

TABLA 13. VALORACIÓN DEL TUMOR PRIMARIO T<sup>a</sup> y b (TNM)

VALORACIÓN DEL TUMOR PRIMARIO T <sup>a</sup> y b	
<b>TX</b>	No se puede evaluar el tumor primario
<b>T0</b>	No hay prueba de tumor primario
<b>Tis</b> Tis (CDIS) Tis (CLIS)	Carcinoma in situ: -CDIS -CLIS*
<b>Tis (Paget)</b>	Enfermedad de Paget del pezón que no se relaciona con un carcinoma invasivo o un carcinoma in situ (CDIS o CLIS) en el parénquima mamario subyacente. Los carcinomas del parénquima mamario relacionados con la enfermedad de Paget se clasifican según el tamaño y las características de la enfermedad parenquimatosa, aunque aún se deberá señalar la presencia de la enfermedad de Paget
<b>T1</b>	El tumor mide $\leq 20$ mm en su mayor dimensión
<b>T1mi</b>	El tumor mide $\leq 1$ mm en su mayor dimensión
<b>T1a</b>	El tumor mide $> 1$ mm, pero $\leq 5$ mm en su mayor dimensión
<b>T1b</b>	El tumor mide $> 5$ mm, pero $\leq 10$ mm en su mayor dimensión
<b>T1c</b>	El tumor mide $> 10$ mm, pero $\leq 20$ mm en su mayor dimensión
<b>T2</b>	El tumor mide $> 20$ mm, pero $\leq 50$ mm en su mayor dimensión
<b>T3</b>	El tumor mide $> 50$ mm en su mayor dimensión
<b>T4</b>	El tumor es de cualquier tamaño con diseminación directa a la pared pectoral o a la piel (ulceración o ganglios cutáneos) <sup>c</sup>
<b>T4a</b>	Diseminación a la pared torácica, que no incluye solo adherencia o invasión a los músculos pectorales
<b>T4b</b>	Ulceración o ganglios satélites ipsilaterales, o edema (incluyendo piel de naranja), que no satisface los criterios de carcinoma inflamatorio
<b>T4c</b>	Ambos: T4a y T4b
<b>T4d</b>	Carcinoma inflamatorio
<p>CDIS = carcinoma ductal in situ; CLIS = carcinoma lobulillar in situ</p> <p>*En este sumario no se incluye información sobre el CLIS</p> <p><sup>a</sup>. Reproducción autorizada por el AJCC: Breast. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 347–76</p> <p><sup>b</sup>. La clasificación T del tumor primario es la misma, independientemente de que se fundamente en criterios clínicos o patológicos. El tamaño se debe medir hasta el milímetro más cercano. Si el tamaño del tumor es ligeramente menor o mayor del límite para una clasificación T dada, se recomienda que el tamaño se redondee hasta el milímetro más cercano al límite. Por ejemplo, un tamaño notificado de 1,1 mm se notifica como de 1 mm o un tumor de 2,01 cm se notifica como de 2,0 cm. Las designaciones se deben hacer con el subíndice <i>c</i> o <i>p</i> como modificador para indicar si la clasificación T se determinó mediante mediciones clínicas (examen físico o radiológico) o patológicas, respectivamente. En general, la determinación patológica debe prevalecer sobre la determinación clínica del tamaño T</p> <p><sup>c</sup>. La invasión de la dermis por sí sola no se califica como T4</p>	

TABLA 14. VALORACIÓN DEL ESTADIO GANGLIONAR “N<sup>a</sup>” (TNM)

VALORACIÓN DEL ESTADIO GANGLIONAR “N <sup>a</sup> ”	
<b>NX</b>	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales (por ejemplo, extirpados antes)
<b>N0</b>	No hay metástasis (MTS) regional a los ganglios linfáticos
<b>N1</b>	MTS ipsilateral rodadera <sup>b</sup> de grado I o II en los ganglios linfáticos axilares
<b>N2</b>	N2a: MTS ipsilateral de grado I o II en los ganglios linfáticos axilares fijos unos a otros (apelmazados) o a otras estructuras N2b: MTS solo en los ganglios mamarios internos ipsilaterales detectada clínicamente <sup>b</sup> en ausencia de MTS clínicamente manifiesta en los ganglios linfáticos axilares de grado I o II
<b>N3</b>	N3a: MTS en ganglio(s) linfático(s) infraclavicular(es) ipsilateral(es) (grado III axilar) con compromiso de los ganglios linfáticos axilares de grado I, II o sin este N3b: MTS en ganglio(s) linfático(s) mamario(s) ipsilateral(es) interno(s) detectada clínicamente <sup>b</sup> con MTS manifiesta en los ganglios linfáticos axilares de grado I o II N3c: MTS en ganglio(s) linfático(s) supraclavicular(es) ipsilateral(es) con compromiso axilar o mamario interno de ganglios linfáticos o sin este
<p>a. Reproducción autorizada por el AJCC: Breast. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 347–76</p> <p>b. Con detección clínica se define como encontrada mediante estudios de imaginología (salvo la linfocentellografía) o mediante exámenes clínicos en los que se observen características altamente sospechosas de neoplasia maligna o una presunta macrometástasis patológica con base en una biopsia de aspiración con aguja fina con examen citológico. La confirmación de la enfermedad metastásica clínicamente manifiesta mediante aspiración con aguja fina sin biopsia por escisión se designa con un sufijo (f); por ejemplo, cN3a (f). La biopsia por escisión de un ganglio linfático o la biopsia de un ganglio centinela, ante la ausencia de asignación pT, se clasifica como N clínica; por ejemplo, cN1. La información correspondiente a la confirmación del estado ganglionar se designará con factores específicos del sitio, como aspiración con aguja fina, biopsia por punción con aguja gruesa o biopsia de ganglio linfático centinela. La clasificación patológica (pN) se usa para la escisión o biopsia de ganglio linfático centinela solo junto con una asignación patológica T</p>	

TABLA 15. METÁSTASIS A DISTANCIA “M<sup>a</sup>” (TNM)

METÁSTASIS A DISTANCIA “M <sup>a</sup> ”	
<b>M0</b>	No hay prueba clínica ni radiográfica de MTS a distancia
<b>cM0(i+)</b>	No hay prueba clínica ni radiográfica de MTS a distancia, pero sí depósitos de células tumorales moleculares o microscópicas detectados en la sangre circulante, médula ósea u otros tejidos ganglionares que no son regionales de $\leq 0,2$ mm en pacientes sin signos ni síntomas de MTS
<b>M1</b>	Hay MTS a distancia según lo determinan medios clínicos o radiográficos clásicos, o se comprueba por medios histológicos que son $>0,2$ mm
<sup>a</sup> . Reproducción autorizada por el AJCC: Breast. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 347–76	

Antes de definir la clasificación patológica ganglionar (**tabla 16**) es importante definir el concepto de las células tumorales aisladas (CTA). Las CTA son pequeños grupos de células  $\leq 0,2$  mm o células tumorales simples o una aglomeración de  $<200$  células en una sección transversal simple. Las CTA se pueden detectar mediante pruebas histológicas de rutina o métodos de inmunohistoquímica (IHQ). Los ganglios que solo contienen CTA se excluyen del recuento total de ganglios positivos para el proceso de clasificación N, pero se deben incluir en el número total de ganglios evaluados.

<b>TABLA 16. VALORACIÓN DEL ESTADIO GANGLIONAR POR ANATOMÍA PATOLÓGICA (PN)</b> A,B	
<b>pNX</b>	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales (por ejemplo, extirpación previa o sin extirpación para un estudio patológico)
<b>pN0</b>	No se identificó MTS en los ganglios linfáticos regionales por medios histológicos
pN0(i-)	Histológicamente, no hay MTS en los ganglios linfáticos regionales, CTA negativas
pN0(i+)	Células malignas en ganglio(s) linfático(s) regional(es) $\leq 0,2$ mm (detectadas mediante H&E o IHQ, incluso CTA)
pN0(mol-)	Histológicamente, no hay MTS en los ganglios linfáticos regionales, hallazgos moleculares negativos (RCP-RT)
pN0(mol+)	Hallazgos moleculares positivos (RCP-RT), pero no se detectan MTS en los ganglios linfáticos regionales mediante pruebas histológicas o IHQ
<b>pN1</b>	Micrometástasis. // MTS en 1-3 ganglios linfáticos axilares. // MTS en ganglios mamarios internos con metástasis detectadas mediante biopsia de ganglio linfático centinela, pero sin detección clínica
pN1mi	Micrometástasis ( $>0,2$ mm o $>200$ células, pero ninguna $>2,0$ mm)
pN1a	MTS en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares, por lo menos una MTS $>2,0$ mm
pN1b	MTS en ganglios mamarios internos con micrometástasis o macrometástasis detectadas mediante biopsia de ganglio linfático centinela, pero sin detección clínica
pN1c	MTS en 1-3 ganglios linfáticos axilares y ganglios linfáticos mamarios internos con micrometástasis o macrometástasis detectadas mediante biopsia de ganglio linfático, pero sin detección clínica
<b>pN2</b>	MTS en 4-9 ganglios linfáticos axilares. // MTS en ganglios linfáticos mamarios internos detectada clínicamente <sup>d</sup> en ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos axilares
pN2a	MTS en 4-9 ganglios linfáticos axilares (al menos un depósito tumoral $>2$ mm)
pN2b	MTS en los ganglios linfáticos mamarios internos detectadas clínicamente <sup>d</sup> en ausencia de MTS en los ganglios linfáticos axilares
<b>pN3</b>	-MTS en $\geq 10$ ganglios linfáticos axilares -MTS en los ganglios linfáticos infraclaviculares (grado III axilar) -MTS en los ganglios linfáticos mamarios internos ipsilaterales detectada clínicamente <sup>c</sup> en presencia de $\geq 1$ ganglios linfáticos axilares positivos de grado I o II -MTS en $>3$ ganglios linfáticos axilares y ganglios linfáticos internos mamarios con micrometástasis o macrometástasis detectadas mediante biopsia de ganglio linfático centinela, pero sin detección clínica <sup>c</sup> -MTS en los ganglios linfáticos ipsilaterales supraclaviculares
pN3a	-MTS en $\geq 10$ ganglios linfáticos axilares (por lo menos un depósito tumoral $>2,0$ mm) -MTS en los ganglios infraclaviculares (ganglio axilar de grado III)
pN3b	-MTS en $>3$ ganglios linfáticos axilares y ganglios mamarios internos detectadas clínicamente <sup>d</sup> en presencia de metástasis en los ganglios linfáticos axilares de 1 o más ganglios linfáticos axilares positivos -MTS en $>3$ ganglios linfáticos axilares y ganglios linfáticos mamarios internos con micrometástasis o macrometástasis detectadas mediante biopsia de ganglio linfático centinela, pero sin detección clínica <sup>c</sup>
pN3c	MTS en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales
<b>Postratamiento ypN</b>	
-El postratamiento ypN se deberá evaluar como métodos clínicos N (pretratamiento) indicados más arriba. El modificador SN solo se usa si una evaluación de un ganglio linfático se llevó a cabo luego del tratamiento. Si no está unido el modificador, se asume que la evaluación del ganglio axilar fue mediante DGA	
-Se usará la clasificación X (ypNX) si no se lleva a cabo el postratamiento yp SN ni DGA	

DGA= disección ganglionar axilar; MTS: metástasis; H&E = tinción de hematoxilina y eosina; IHQ = inmunohistoquímico; CTA = células tumorales aisladas; RCP-RT = reacción en cadena de la polimerasa con retrotranscriptasa

<sup>a</sup> Reproducción autorizada por el AJCC: Breast. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 347–76

<sup>b</sup> La clasificación se fundamenta en la disección de ganglios linfáticos axilares con biopsia de ganglio linfático centinela o sin esta. La clasificación que se fundamenta solo en la biopsia de ganglio linfático centinela, sin una disección de ganglio linfático axilar subsiguiente, se designa como (SN) para ganglio centinela; por ejemplo, pN0 (SN)

<sup>c</sup> Sin detección clínica se define como no detectable mediante estudios de imaginología (salvo linfocentellografía) o exámenes clínicos

<sup>d</sup> Con detección clínica se define como detectada mediante estudios de imaginología (salvo linfocentellografía) o examen clínico, y las características con muy sospechosos de una neoplasia maligna o una presunta macrometástasis patológica se basan en una biopsia de aspiración con aguja fina con examen citológico

–Las categorías N son las mismas que se usan para la pN

TABLA 17. ESTADIO ANATÓMICO/GRUPOS PRONÓSTICOS <sup>A, B</sup>

ESTADIO ANATÓMICO/GRUPOS PRONÓSTICOS <sup>A, B</sup>			
Estadio	T	N	M
<b>0</b>	Tis	N0	M0
<b>IA</b>	T1 <sup>b</sup>	N0	M0
<b>IB</b>	T0	N1mi	M0
	T1 <sup>b</sup>	N1mi	M0
<b>IIA</b>	T0	N1 <sup>c</sup>	M0
	T1 <sup>b</sup>	N1 <sup>c</sup>	M0
	T2	N0	M0
<b>IIB</b>	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
<b>IIIA</b>	T0	N2	M0
	T1 <sup>b</sup>	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
<b>IIIB</b>	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
<b>IIIC</b>	Cualquier T	N3	M0
<b>IV</b>	Cualquier T	Cualquier N	M1

<sup>a</sup> Reproducción autorizada por el AJCC: Breast. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 347–76

<sup>b</sup> T1 incluye T1mi

<sup>c</sup> Tumores T0 y T1 con micrometástasis ganglionares solas se excluyen del estadio IA y se clasifican en estadio IB.

–M0 incluye M0 (i+)

–La designación pM0 no es válida; cualquier M0 debe ser clínico

–Si un paciente presenta M1 antes de un tratamiento sistémico neoadyuvante, se considera en estadio IV y permanece en este estadio independientemente de la respuesta al tratamiento neoadyuvante

–La designación por estadio se cambia si los estudios de imaginología posquirúrgica revelaran la presencia de MTS a distancia, teniendo en cuenta que los estudios se lleven a cabo en el plazo de cuatro meses desde el diagnóstico, en ausencia de progresión de la enfermedad y con la condición de que el paciente no recibió radioterapia neoadyuvante

–La terapia posneoadyuvante se designa con el prefijo *yc* o *yp*. No se asigna ningún grupo de estadificación si hay una respuesta patológica completa a la terapia neoadyuvante; por ejemplo, ypT0ypN0cM0

## 1.1.9 Tratamiento del CM

### 1.1.9.1 Generalidades.

El CM presenta un tratamiento multidisciplinar que se establece en el comité de patología mamaria o de CM y puede incluir distintas combinaciones de cirugía, radioterapia, quimioterapia y hormonoterapia. El pronóstico y la selección del tratamiento más adecuado para cada paciente está influido por las diferentes características clínicas y patológicas (con base en las características histológicas e inmunohistoquímicas convencionales) (<sup>171</sup>):

- Estado menopáusico de la paciente.
- Estadio de la enfermedad.
- Grado del tumor primario.
- Estado de RH.
- Sobreexpresión o amplificación de HER2.
- Tipo histológico. El CM se clasifica en una variedad de tipos histológicos, algunos de los cuales tienen importancia pronóstica. Por ejemplo, los tipos histológicos favorables son los carcinomas mucinosos, medulares y tubulares (<sup>172</sup>).

### 1.1.9.2 Terapia sistémica primaria en el CM

La TSP o neoadyuvancia se introdujo por primera vez en el año 1970 para el tratamiento de tumores localmente avanzados.

Las indicaciones de la TSP se clasifican en dos grupos y se resumen en la **tabla 18** (<sup>173</sup>).

**TABLA 18. ESTADIO ANATÓMICO/GRUPOS PRONÓSTICOS** <sup>A, B</sup>

<b>ESTADIO ANATÓMICO/GRUPOS PRONÓSTICOS</b> <sup>A, B</sup>
<p><b>1. CM localmente avanzado:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CM T3-T4 con o sin afectación ganglionar axilar</li> <li>- CM que independientemente de su tamaño presenta afectación ganglionar axilar confirmada por estudio anatomopatológico</li> <li>- CM inflamatorio</li> <li>- CM con afectación ganglionar supra o infraclavicular homolateral</li> </ul>
<p><b>2. CM inicialmente operable, como alternativa a terapia sistémica adyuvante, cuando se da alguna de estas dos situaciones:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CM T1-T2 con relación tumor/mama desfavorable para CC y deseo de la paciente de conservar la mama</li> <li>- CM en pacientes con contraindicación quirúrgica o que deseen retrasar la cirugía (por ejemplo embarazadas en el 2º y 3º trimestre)</li> </ul>

La TSP ha supuesto un gran avance para el manejo terapéutico de estos grupos de pacientes, permitiendo aumentar la tasa de CC y aumentar la SLE (<sup>174, 175, 176</sup>).

A las pacientes candidatas a TSP, se les realiza un estudio de extensión previo al tratamiento, según la probabilidad metastásica. También se realiza un marcaje de la lesión prequimioterapia, excepto en los casos en que puedan coexistir microcalcificaciones que se prevean van a persistir y van a ser la guía para su localización posterior. Un estudio de extensión local debe incluir mamografía, ecografía y RM.

La elección de los fármacos de la TSP depende fundamentalmente del subtipo tumoral molecular. Los tumores RH+ se beneficiarán del tratamiento hormonal, los tumores HER2 se tratarán con anticuerpos monoclonales específicos y los TN de la QTN (<sup>176</sup>).

La TSP nos permite monitorizar la respuesta, evaluando la quimiosensibilidad in vivo. En los casos de mala respuesta a la TSP es recomendable reevaluar el perfil IHQ, ya que se han descrito variaciones secundarias al tratamiento neoadyuvante (<sup>176</sup>). En los casos de variación del perfil IHQ o mala respuesta la reorientación del tratamiento neoadyuvante puede mejorar la respuesta tumoral (<sup>176, 177, 178</sup>).

### **a) Monitorización con RM de la respuesta a la TSP**

Para el análisis de la respuesta del CM a la TSP (o QTN) se puede realizar con RM o con PET-TC. La RM se considera la técnica de elección (<sup>94, 176, 195, 196</sup>) dado que no emite radiaciones ionizantes.

Una valoración exacta de la respuesta y de la extensión tumoral tras la TSP es fundamental para planificar el tratamiento más adecuado, aumentando el porcentaje de pacientes que pueden beneficiarse de la CC (<sup>179, 180</sup>).

La evaluación de la respuesta por RM se basa en el análisis del tamaño tumoral y se establece en las secuencias dinámicas con contraste endovenoso. Para establecer la respuesta radiológica a la TSP se calcula la diferencia del diámetro mayor entre la RM inicial, realizada para la estadificación locorregional y la RM realizada tras 10-15 días de la finalización del tratamiento.

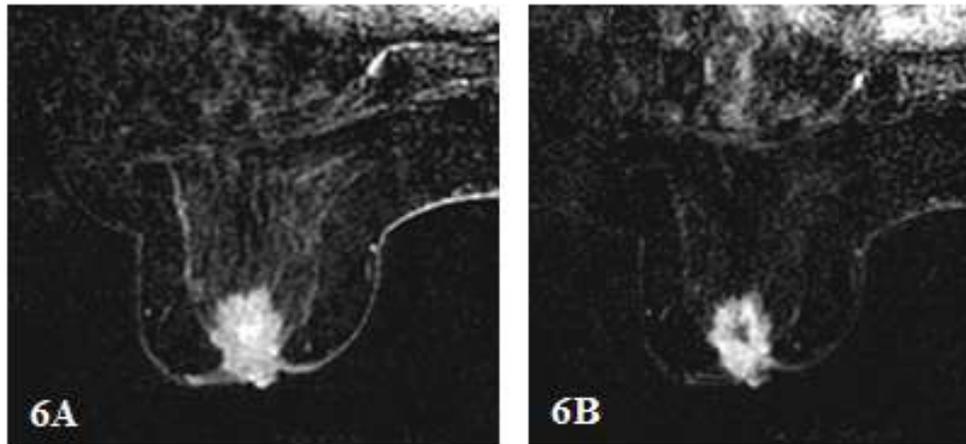
La valoración de la respuesta se evalúa con los criterios de la UICC (Unión Internacional de Control del Cáncer), aunque también pueden utilizarse los criterios RECIST (<sup>99, 181, 182</sup>).

Se distinguen cuatro tipos de respuesta según la UICC:

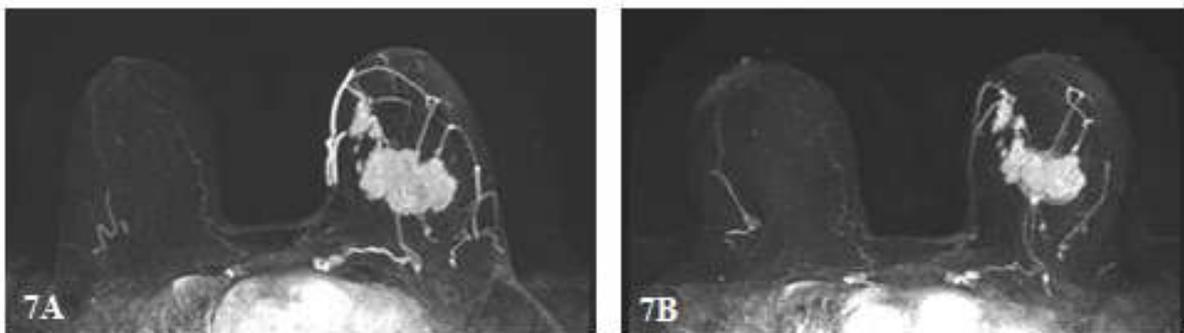
1. No respuesta: sin cambios en el tamaño tumoral (**figura 6**).
2. Respuesta parcial menor: reducción del tamaño tumoral inferior al 50% del diámetro mayor (**figura 7**).
3. Respuesta parcial mayor: reducción superior al 50% del diámetro mayor (**figura 8**).
4. Respuesta completa: desaparición de las lesiones y ausencia de realce (**figura 9**).

Morfológicamente, la respuesta radiológica se clasifica en tres grupos (<sup>176</sup>):

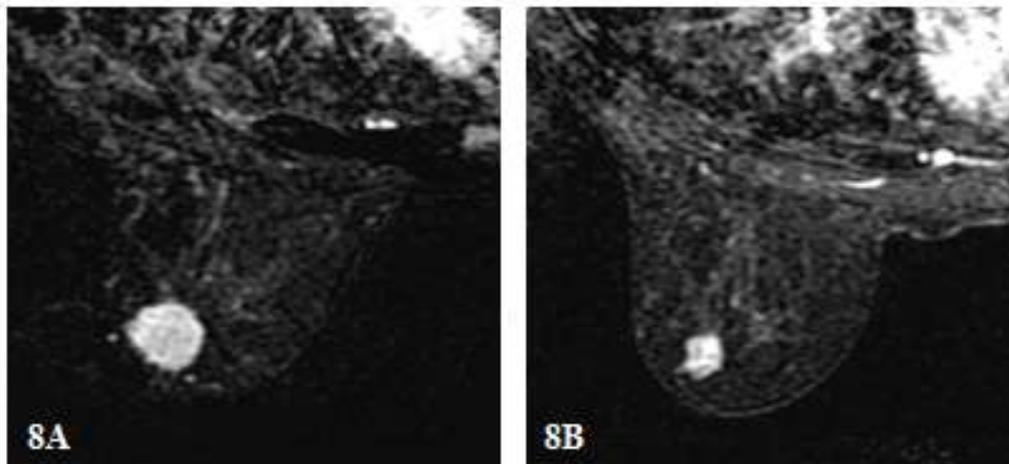
1. Reducción concéntrica: disminución circunferencial del tamaño tumoral (**figura 10**). Este tipo de respuesta se observa más frecuentemente en los carcinomas de estirpe ductal. El patrón de reducción concéntrica puede modificar la indicación de MT a CC (<sup>176</sup>).
2. Fragmentación: rotura o segmentación interna, sin variación en el tamaño tumoral (**figura 11**). Se observa habitualmente en los tumores de estirpe lobulillar y este patrón suele requerir la realización de MT (<sup>176</sup>).
3. Mixta: cuando se observan ambos patrones de respuesta.



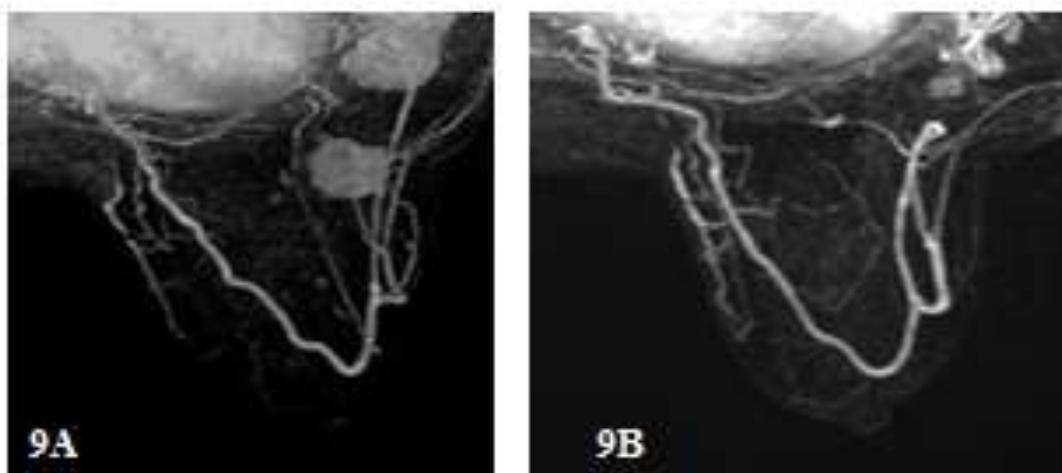
**Figura 6.** No Respuesta Radiológica. Imágenes de sustracción en plano axial antes (**6A**) y después de la TSP (**6B**). Se muestra una lesión tumoral con realce nodular retroareolar en la mama derecha que no ha variado de tamaño tras la TSP, identificando únicamente un pequeño área central de necrosis intratumoral.



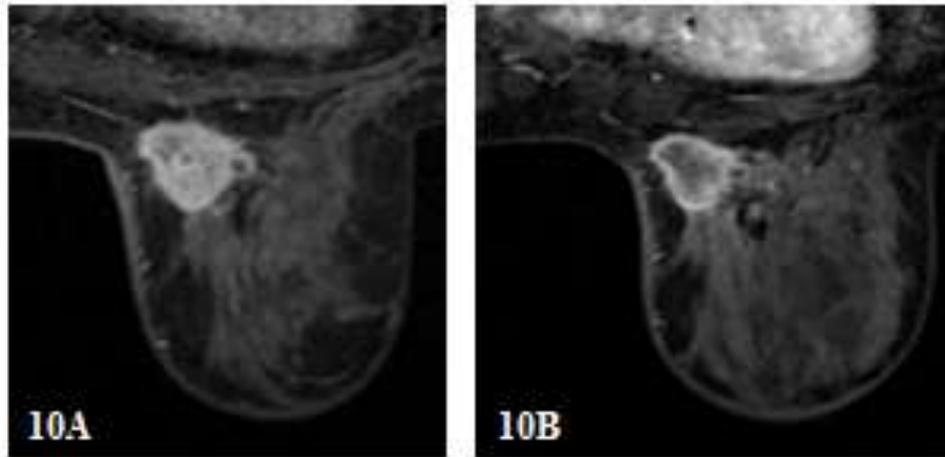
**Figura 7.** Respuesta Parcial Menor. Imágenes de postprocesado MIP previa (**7A**) y posterior (**7B**) a la TSP. Lesión tumoral con realce tipo masa, contornos lobulados y marcado aporte vascular (**7A**). Se aprecia una leve reducción concéntrica del tamaño tumoral (menor del 50%) y cambios morfológicos (**7B**).



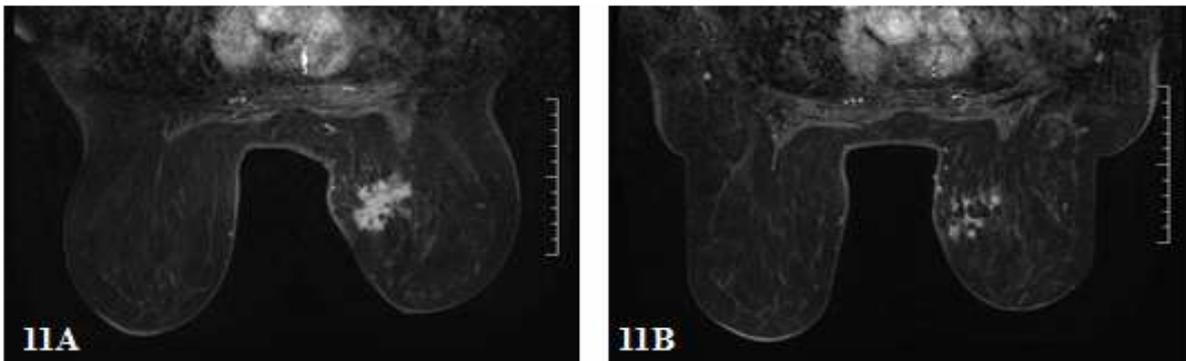
**Figura 8.** Respuesta Parcial Mayor. Imágenes de sustracción en plano axial tras el postprocesado de la secuencia dinámica 3D SPGR previamente (**8A**) y después de la TSP (**8B**). Se muestra una lesión retroaerolar con realce nodular en la mama derecha de márgenes bien definidos (**8A**). Tras la TSP, se aprecia una reducción concéntrica del tamaño tumoral mayor del 50% (**8B**).



**Figura 9.** Respuesta Completa. Imágenes de reconstrucción MIP en plano axial antes (**9A**) y después de la TSP (**9B**). Lesión tumoral bien delimitada con realce nodular en plano posterior de cuadrantes externos de la mama izquierda. Asocia un conglomerado adenopático axilar ipsilateral. En la RM de control postratamiento, no se observa realce tumoral y se aprecia una disminución de tamaño de las adenopatías axilares.



**Figura 10.** Respuesta Morfológica de Respuesta a TSP con patrón de reducción concéntrica. Secuencias 3D SPGR en plano axial antes (10A) y después de la TSP (10B). Lesión tumoral en plano posterior de cuadrantes internos de la mama izquierda. Tras la TSP, la tumoración presenta una reducción concéntrica de tamaño.



**Figura 11.** Respuesta Morfológica de Respuesta a TSP con patrón de fragmentación tumoral. Secuencias 3D SPGR plano axial previa (11A) y posterior a la TSP (11B). RM preTSP: Lesión tumoral con realce nodular en plano medio de cuadrantes internos de la mama izquierda. RM postTSP: Se observa una fragmentación interna de la tumoración, sin variación significativa en el tamaño tumoral.

### Limitaciones

La RM es una técnica efectiva en la medición del tamaño tumoral, sin embargo, puede haber discrepancias en las medidas realizadas comparativamente con el tamaño histológico previo a la cirugía (<sup>183</sup>). Se han determinado mayores diferencias en los tumores luminales y mínimas

en los tumores TN o HER2. Otra limitación sería la medición de tumores infiltrantes con márgenes irregulares, multifocales o con respuesta fragmentada. Cabe destacar que algunos tratamientos citostáticos producen un tardío o escaso efecto en el tamaño tumoral y se puede infraestimar su efecto antitumoral. Finalmente, se ha descrito que los fármacos antiangiogénicos, al reducir la captación tumoral, son los que más disminuyen la precisión diagnóstica de la RM (<sup>184</sup>).

### ***b) PET-TC en la monitorización de la respuesta a la TSP***

En algunos tumores, la QTN puede reducir significativamente la celularidad tumoral sin apenas reducir el tamaño tumoral. Por ello, se utiliza la PET (tomografía por emisión de positrones) para valorar la actividad metabólica del tejido tumoral, dado que las pacientes con CM y respuesta parcial o completa patológica a la QTN, presentan una menor captación de <sup>18</sup>F-FDG tras el tratamiento (<sup>185</sup>).

Se ha determinado que la precisión histopatológica en la valoración de la respuesta fue del 88 y 91%, tras el primer y segundo ciclo de QTN, respectivamente (<sup>186</sup>). Esta técnica de imagen funcional presenta una resolución inferior a la RM y no se ha definido un nivel de corte de SUV para predecir la pCR (<sup>196</sup>). Por otro lado, la PET es una técnica de alto coste que requiere de altas dosis de radiación y tiene una baja sensibilidad para la detección de pequeñas lesiones mamarias, por lo que no se considera una técnica predictora ideal de la respuesta al tratamiento.

### ***c) Respuesta patológica a la TSP***

La TSP produce diferentes cambios histopatológicos en el tumor primario y en los ganglios linfáticos infiltrados. Para su medición, se emplea un protocolo estandarizado que permita definir el tamaño tumoral residual y el porcentaje de celularidad tumoral en la pieza quirúrgica (<sup>176</sup>).

Aunque se han descrito muchas clasificaciones de la respuesta patológica, la más utilizada en la práctica clínica es el sistema de Miller y Payne (<sup>187</sup>). Este sistema valora por separado la respuesta local y la regional o ganglionar (**tabla 19**). A nivel local, distingue cinco grados de respuesta, determinando el cambio de la densidad celular invasiva tumoral en relación con la observada en la biopsia previa al tratamiento. En cambio, la respuesta ganglionar se clasifica en 4 grupos (<sup>187</sup>).

Otra clasificación bastante utilizada es el sistema de la carga tumoral residual (*residual breast cancer burden*), método que valora cuantitativamente la respuesta mediante una fórmula disponible en la red:

<http://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsconvert3>.

Con esta fórmula, se obtiene un valor numérico que mide de manera conjunta la carga tumoral residual local y ganglionar. Y dicho valor numérico se extrapola a una escala cualitativa de 4 categorías (<sup>188</sup>).

**TABLA 19. CLASIFICACIÓN DE MILLER Y PAYNE PARA LA VALORACIÓN DE LA RESPUESTA A LA TSP**

<b>CLASIFICACIÓN DE MILLER Y PAYNE DE RESPUESTA A TSP</b>	
<b>EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA PATOLÓGICA LOCAL</b>	
Grado 1	Sin cambios en la celularidad tumoral invasiva
Grado 2	Reducción inferior al 30%
Grado 3	Reducción de la celularidad entre el 30 y el 90%
Grado 4	Reducción superior al 90%
Grado 5	Ausencia de células tumorales de carcinoma infiltrante, sin considerar células de carcinoma in situ
<b>EVALUACIÓN GANGLIONAR</b>	
Tipo A	Ganglios linfáticos sin metástasis
Tipo B	Ganglios linfáticos con metástasis, sin cambios secundarios a TSP
Tipo C	Ganglios linfáticos con metástasis, evidenciando respuesta parcial
Tipo D	Ganglios linfáticos con cambios secundarios a TSP, sin infiltración neoplásica residual

***d) Factores pronósticos y predictivos de la respuesta a la TSP.***

Los factores pronósticos se correlacionan con el intervalo libre de enfermedad y la supervivencia global (SG). En cambio, los factores predictivos son aquellos cuya medición se asocia con la respuesta a un tratamiento.

Los principales factores pronósticos son: la edad de la paciente, grado y tipo histológicos, afectación ganglionar, tamaño tumoral, la expresión de RH y de HER2 y la respuesta a la TSP.

Se ha descrito que el diagnóstico de CM en mujeres jóvenes (35-45 años) tiene peor pronóstico que en mujeres más mayores (<sup>189, 190, 191</sup>). Esta asociación se ha atribuido a que las mujeres jóvenes suelen presentar una biología tumoral más agresiva con un mayor riesgo de recurrencia tumoral y menor SLE (<sup>197</sup>). Sin embargo, en otros trabajos no determinan que la edad sea un factor pronóstico independiente (<sup>192, 193, 194</sup>).

La respuesta completa patológica (pCR) a la TSP, definida como la ausencia de tumor residual invasivo glandular, y la respuesta completa axilar, se han considerado un marcador pronóstico para la supervivencia en muchos estudios (<sup>195, 196</sup>). Existe controversia si debe incluirse la presencia o ausencia de CIS en la definición de la pCR porque puede ser un importante factor de riesgo de recurrencia local (<sup>196</sup>).

Múltiples estudios han investigado el uso de los marcadores patológicos y modalidades de imagen para predecir la respuesta o resistencia al tratamiento sistémico. Las técnicas actuales incluyen la exploración física, las técnicas de imagen (ecografía, mamografía y RM) y el análisis tumoral molecular e histológico.

La expresión de RH es considerada el mejor marcador pronóstico y predictivo, fundamentalmente los receptores estrogénicos tienen valor predictivo a la terapia antiestrogénica y los de progesterona un valor pronóstico. Aproximadamente el 80% de los cánceres invasores son positivos para receptores de estrógeno y entre un 65 a 70% son positivos para receptores de progesterona (<sup>197</sup>). Presentan asociación con el grado y el tipo histológico tumoral, siendo tumores más diferenciados. La expresión de RH+ condiciona una mayor supervivencia y una menor tasa de recidivas. El nivel de RH+ predice la respuesta a la HT, de modo que a mayor expresión de RH mayor respuesta a la HT. Sin embargo, una menor expresión de RH condiciona una mayor respuesta a la QTN. Los receptores de progesterona (RP), son un factor pronóstico independiente en mujeres posmenopáusicas, relacionándose con una mayor SG. La expresión de receptores estrogénicos (RE) asocia una mayor SLE y SG.

La expresión HER2, es también un marcador pronóstico y predictivo. Son tumores de mal pronóstico, principalmente porque presentan una menor expresión de RH, un alto grado nuclear y mayor afectación ganglionar. También es un factor predictivo el Trastuzumab, un anticuerpo monoclonal específico anti-HER2, especialmente si se combina con Antraciclina, asocia mayores porcentajes de pCR (<sup>198, 199</sup>) y una mayor SLE y SG (<sup>200</sup>). En cambio, estos tumores son menos sensibles a los regímenes de CMF (Ciclofosfamida + Metotrexate + Fluoruracilo) y a la HT.

Se ha descrito que los tumores TN con pCR, asocian un excelente pronóstico, a diferencia de las pacientes que no alcanzan la pCR, cuyo pronóstico es pobre. Este contraste pronóstico en los TN, se ha denominado “la paradoja de los triple negativo” (<sup>201</sup>).

El estado ganglionar es el factor pronóstico independiente más importante en el CM (<sup>197</sup>). La SG y la SLE disminuyen con cada ganglio metastásico. La supervivencia a los 5 años sin adenopatías axilares positivas es del 80% mientras que en los casos de N3 la supervivencia es del 30%. Se ha determinado que las CTA (<0,2mm y/o  $\leq 200$  células), no están vinculadas a un peor pronóstico. No está claro el papel de las micrometástasis (0,2mm a 2mm) en el ganglio centinela. Se ha descrito que las micrometástasis podrían obviar el vaciamiento axilar, aunque no sería concluyente esta indicación en términos de pronóstico y tratamiento (<sup>197</sup>). Las pacientes con CTA o micrometástasis presentan un impacto pronóstico <3% a 5 y 10 años, cuando se compara con las pacientes con axila negativa. El vaciamiento axilar sigue siendo el estándar ante la presencia de macrometástasis.

El tamaño tumoral es uno de los factores pronósticos más importantes, con buena correlación con la afectación ganglionar y la supervivencia. Existe una relación inversa entre el tamaño tumoral y la supervivencia observando que la probabilidad de recurrencia se incrementa a mayor tamaño tumoral (<sup>202, 197</sup>). La frecuencia de metástasis ganglionares en pacientes con tumores de menos de 1 cm es del 10-20% y los pacientes con ganglios negativos y tumores de menos de 1cm tienen una tasa de SLE a 10 años del 90%. Sin embargo, los tumores que crecen lentamente pueden presentar tamaños grandes (>5cm) sin compromiso axilar y no asociar mayor riesgo de metástasis, debido a un curso biológico menos agresivo.

La presencia de metástasis en el CM condiciona se un peor pronóstico. Las metástasis óseas es la localización metastásica más frecuente en el CM, siendo significativamente más prevalente en los tumores luminales (<sup>203, 204</sup>). En cambio, se ha observado una mayor tendencia a producir metástasis pulmonares y cerebrales en los tumores TN y hepáticas en los tumores HER2 (<sup>204, 205</sup>). Algunos autores definen que los TN expresan altos valores de EGFR y que ello podría estar relacionado con la génesis de metástasis cerebrales (<sup>206</sup>). También se han descrito diferencias en la SG según el patrón metastásico. Se ha definido que las metástasis óseas son las de mejor pronóstico en los tumores luminales o HER2 (<sup>205</sup>). En cambio las metástasis cerebrales son las de peor pronóstico, independientemente del subtipo tumoral (<sup>205</sup>).

El tipo histológico tumoral también se ha asociado con el pronóstico. Los tumores infiltrantes ductales mucinoso, medular, tubular y papilar asocian un mejor pronóstico que otras

variedades de carcinoma ductal infiltrante o de carcinoma lobulillar infiltrante. Algunos tipos menos frecuentes son más agresivos, como la variante micropapilar del carcinoma mucinoso, el carcinoma micropapilar <sup>(207)</sup> y la variante pleomórfica del carcinoma lobulillar <sup>(208)</sup>. El carcinoma inflamatorio es el tipo histológico de peor pronóstico.

El alto grado histológico tumoral es considerado un factor de riesgo de recurrencia local <sup>(209)</sup>, aunque asocian una mayor sensibilidad a la QTN, característica frecuentemente asociada a los tumores TN.

El Ki67 es un antígeno nuclear que está presente en las fases G1, S, G2 y M del ciclo celular, pero no en la fase G0, consecuentemente se ha considerado uno de los más significativos indicadores de proliferación celular <sup>(314)</sup>. El gen de Ki67 está ubicado en el brazo largo del cromosoma humano número 10. Actualmente el uso de Ki67 como factor pronóstico o predictivo es controvertido. Esto se debe principalmente a una falta de consenso sobre los puntos de corte para la evaluación del Ki67 ya que se basa en un método que genera mucha variabilidad de interpretación entre laboratorios y observadores <sup>(197)</sup>. En la actualidad, resulta difícil de definir un punto de corte de Ki67 que determine una mayor respuesta a la TSP. Algunos autores han presentado resultados significativos de pCR con niveles de ki67 por encima del 25% <sup>(210)</sup> o del 30% <sup>(211)</sup>.

La invasión linfovascular ha sido reconocida como un paso previo esencial a la aparición de metástasis en pacientes con cáncer. Por otro lado, se ha demostrado que la presencia de invasión linfovascular en el CM es un factor pronóstico de menor supervivencia, independientemente del valor T o N de la clasificación TNM <sup>(212, 213)</sup>.

Otro factor pronóstico importante, después de la CC, es la presencia de márgenes quirúrgicos positivos <sup>(214)</sup>. Por ello se aconseja el estudio anatomopatológico peroperatorio y /o radiológico para intentar conseguir una exéresis total de la lesión y márgenes libres de enfermedad. La cirugía de los márgenes cavitarios (*shaving*) también disminuye la tasa de afectación de los márgenes, sin necesidad en este caso de análisis intraoperatorio, y evitando reintervenciones en pacientes con CC <sup>(215)</sup>. Los criterios de re-excisión por márgenes quirúrgicos positivos se especifican en el apartado de tratamiento.

Muchos agentes quimioterápicos destruyen las células tumorales al inducir la apoptosis. Por ello, se han realizado estudios que analizan el papel pronóstico y predictivo de las proteínas p53 y Bcl-2 (ambas involucradas en la vía de la apoptosis celular).

El gen PT53 se localiza en el brazo corto del cromosoma 17 y es el más frecuentemente mutado en el cáncer humano, en un 20-35% de los CM <sup>(216)</sup>. Este gen es un supresor tumoral

que codifica una fosfoproteína nuclear p53 que se une directamente al ADN regulando el ciclo celular, la reparación del ADN y la apoptosis (<sup>217</sup>). Cuando se produce un daño en el ADN de una célula, una proteína sensora activa a la proteína p53 que activa la producción de un inhibidor del ciclo celular. Este inhibidor detiene el ciclo celular en la fase G1 (evita el paso a la fase S). En este momento, la p53 activa enzimas de reparación del ADN. Si el daño celular es reparado, la p53 liberará a la célula, lo que permite continuar con el ciclo celular. En cambio si el daño es irreparable, la p53 activará la apoptosis celular (<sup>218</sup>). En las células tumorales, la p53 a menudo falta, no es funcional o es menos activa (<sup>219, 220, 221</sup>). Muchos tumores presentan una forma de p53 mutante que ya no puede unirse al ADN y por ello deja de ser funcional (<sup>219</sup>). Por ello una célula con ADN dañado puede proceder con la división celular y sus células hijas van a acumular mutaciones y pueden convertir protooncogenes en oncogenes o inactivar a otros supresores tumorales.

Por ello el empleo del p53 como marcador pronóstico y predictor de la respuesta parece prometedor (<sup>222, 223</sup>). Sin embargo, es importante enfatizar que la pérdida de la función normal de la proteína p53 se puede producir por una mutación en el gen PT53 (lo más frecuente) o mediante inactivación funcional de la propia proteína por interacción con proteínas virales o celulares.

El gen Bcl-2 codifica la proteína 26-kDA involucrada en la inhibición de la apoptosis. Alternativamente, la proteína BAX presenta una función similar al Bcl-2, pero es un factor proapoptótico. Consecuentemente, hay estudios que sugieren que la elevación del Bcl-2 o la reducción del BAX podrían ser factores predictivos de la respuesta a la QTN. En un estudio (<sup>224</sup>), se sugirió que la ausencia de Bcl-2 predecía una mejor respuesta a la QTN. Es importante destacar que la expresión de Bcl-2 es más alta en tumores RH+ debido a que es un gen regulador de la expresión de estrógenos. Por ello, aunque el Bcl-2 podría tener una significación pronóstica, su función predictiva de la respuesta no es bien definida.

Otros de los factores que se han considerado predictores de buena respuesta al tratamiento con QTN son la expresión de la topoisomerasa II, del nm23-H1 y de las conexinas 46 y 26 (<sup>225, 226</sup>). Los principales factores predictivos y pronósticos de la respuesta a la TSP se resumen en la **tabla 20**.

Recientemente, la presencia de linfocitos infiltrantes tumorales (TILs) se ha reconocido como biomarcador de la respuesta inmune antitumoral en un amplio rango de tumores, entre ellos el CM (<sup>227</sup>). Se ha descrito una mayor infiltración de TILs en tumores con histología ductal, alto grado tumoral, ausencia de expresión de RH, TN o alta expresión de ki67 (<sup>227, 228</sup>). Los TILs

representan un importante factor pronóstico y predictivo, que puede analizarse mediante técnicas de IHQ. Se ha descrito que aquellos tumores con altas concentraciones de TILs al diagnóstico asocian altos porcentajes de pCR después del tratamiento QTN (<sup>229</sup>, <sup>230</sup>). Sin embargo, el proceso de determinación de los TILs precisa de bastante tiempo de laboratorio y de análisis por parte del anatomopatólogo, por ello su empleo todavía no se ha extendido a la práctica clínica.

Finalmente, dentro de los factores clínicos, la Escala Karnofsky (KPS) es también un factor pronóstico. La KPS permite medir la capacidad de los pacientes con cáncer de realizar tareas rutinarias (<sup>231</sup>). Los puntajes de la escala de rendimiento de Karnofsky oscilan entre 0 y 100 (**tabla 21**).

**TABLA 20. FACTORES PREDICTIVOS Y PRONÓSTICOS DE LA RESPUESTA A LA TSP**

<b>FACTORES PREDICTIVOS Y PRONÓSTICOS DE LA RESPUESTA A LA TSP</b>	
<b>Factores predictivos</b>	<b>Factores pronósticos</b>
<p><b>RH: mejor marcador predictivo</b></p> <p><b>RH+:</b> el nivel de expresión se correlaciona con una mejor respuesta a la HT</p> <p>RP+ factor independiente, sobre todo en posmenopáusicas</p> <p><b>RH-:</b> mayor sensibilidad a la QTN</p>	<p><b>RH: mejor marcador pronóstico</b></p> <p><b>RH+:</b> mayor supervivencia media e intervalo libre de enfermedad</p> <p>RP+: factor más poderoso</p> <p>RE+: se correlaciona bien con el tipo morfológico (bien diferenciados)</p> <p><b>RH-:</b> mayor riesgo de MTS viscerales, cerebrales y óseas y peor SLE y SG</p>
<p><b>HER2:</b> mayor respuesta al tratamiento con anti-Her2 (Trastuzumab + QTN) y menor respuesta a la HT</p> <p>Antraciclinas: aumenta la sensibilidad</p> <p>Taxanos: podría aumentar la sensibilidad</p> <p>CMF: disminuye la eficacia</p> <p><b>HER2 negativo:</b> mayor respuesta a la HT</p>	<p><b>HER2 :</b> mayores tasas de recurrencia y mortalidad</p> <p>Se relaciona con: alto grado nuclear, afectación ganglionar y menor expresión de RH</p> <p>Transtuzumab + QTN: incremento de SLP y SG</p> <p>HER2/RH (positivo/negativo): relación inversamente proporcional</p>
<p><b>Patrón histológico:</b></p> <p>-Carcinoma lobulillar infiltrante (factor independiente de menor respuesta)</p>	<p><b>Patrón histológico:</b></p> <p>-Carcinoma inflamatorio (peor pronóstico)</p> <p>-Ductal /lobulillar infiltrante: no hay diferencias significativas</p> <p>-Mucinoso, medular, tubular o papilar (mejor pronóstico)</p>
<p><b>Grado y diferenciación tumoral:</b> alto grado y menor diferenciación → más sensibles a la QTN</p> <p>Bajo grado histológico → más sensibles a la HT</p>	<p><b>Grado tumoral:</b> alto grado (peor pronóstico). A &gt; grado &gt; índice de MTS a distancia y peor SG</p>
<p><b>Alta concentración de TILs:</b></p> <p>-Mayor respuesta a la QTN (Mayores % de pCR)</p>	<p><b>Alta concentración de TILs:</b></p> <p>-Mayor SLE en RH-, HER2 negativos</p>
<p><b>Respuesta completa a la QTN:</b> más frecuente en TN, HER2 negativo y RH-</p>	<p><b>Respuesta completa:</b> aumenta la SG</p>
	<p><b>Parámetros clínicos:</b></p> <p>-<b>Edad:</b> &lt;35 años (peor pronóstico). No está claro que sea un factor independiente</p> <p>-<b>Performance Status:</b> Karnofsky &gt; 90 (mejor pronóstico)</p>
	<p><b>Tamaño tumoral:</b> se correlaciona con la afectación ganglionar y la supervivencia</p>
	<p><b>Estado ganglionar:</b> factor independiente más importante → menor supervivencia a los 5 años</p>
	<p><b>Metástasis:</b> mejor pronóstico las metástasis óseas (fundamentalmente en tumores luminales) y peor pronóstico las cerebrales</p>
	<p><b>Invasión linfovascular:</b> menor SG, independientemente del grado T o N tumoral</p>
<p><b>Márgenes quirúrgicos +:</b> Aumenta dos veces el riesgo de recidiva</p>	
<p><b>Ki67: valores altos (&gt;20-30%)</b> en TN → mejor respuesta a la QTN</p> <p><b>Valores bajos (&lt;20-30%)</b> → mejor respuesta a la HT</p>	<p><b>Ki67:</b> valores altos (peor pronóstico) // valores bajos (mayor SLE)</p>
<p><b>RH:</b> receptores hormonales. <b>HT:</b> hormonoterapia; <b>RE:</b> receptores estrogénicos; <b>RP:</b> receptores de progesterona; <b>QTN:</b> quimioterapia neoadyuvante; <b>MTS:</b> metástasis; <b>SLP:</b> supervivencia libre de progresión; <b>SLE:</b> supervivencia libre de enfermedad; <b>SG:</b> supervivencia global; <b>CMF:</b> Ciclofosfamida + Metotrexate + Fluoruracilo; <b>TILS:</b> linfocitos infiltrantes tumorales</p>	

**TABLA 21. Escala Karnofsky**

Escala Karnofsky	
100	Normal, sin quejas, sin indicios de enfermedad
90	Actividades normales, pero con signos y síntomas leves de enfermedad
80	Actividad normal con esfuerzo, con algunos signos y síntomas de enfermedad
70	Capaz de cuidarse, pero incapaz de llevar a término actividades normales o trabajo activo
60	Requiere atención ocasional, pero puede cuidarse a sí mismo
50	Requiere gran atención, incluso de tipo médico. Encamado menos del 50% del día
40	Inválido, incapacitado, necesita cuidados y atenciones especiales. Encamado más del 50% del día
30	Inválido grave, severamente incapacitado, tratamiento de soporte activo
20	Encamado por completo, paciente muy grave, necesita hospitalización y tratamiento activo
10	Moribundo
0	Fallecido

### *1.1.9.3 Generalidades del tratamiento del carcinoma infiltrante*

En la actualidad, en los carcinomas en estadios I-II se aconseja realizar un tratamiento conservador (tumorectomía + radioterapia + biopsia de ganglio centinela / linfadenectomía axilar).

La biopsia selectiva del ganglio centinela (BGC), es el método de elección para estadificar la axila. Es imprescindible que la valoración clínica y ecográfica previas sean negativas.

La indicación de mastectomía se aconseja que se realice con reconstrucción simultánea. En el tratamiento neoadyuvante se preferirá la reconstrucción diferida.

La linfadenectomía axilar recomendada es la de los niveles I-II, que debe incluir 10 ganglios. La disección axilar debe abarcar el nivel III si se observa enfermedad ganglionar macroscópica de los niveles I o II <sup>(241)</sup>.

### *1.1.9.4 Perfiles de expresión génica*

La tecnología genómica permite la evaluación simultánea de la actividad de múltiples genes de la célula tumoral. La interpretación de estos datos ha llevado a la descripción de diferentes perfiles de expresión que caracterizan subtipos de CM de distinta biología y evolución. Estas

determinaciones pueden realizarse a nivel de ADN o ARN (<sup>197</sup>). Los perfiles de expresión génica son el foco de investigación para identificar los marcadores pronósticos y predictivos de la respuesta a la TSP. La lista de genes que permite esa diferenciación se conoce como “lista intrínseca” y está formada por varios grupos de genes relacionados con la expresión de receptores hormonales (RH, tipo luminal), genes del grupo HER2, genes de proliferación y el llamado grupo basal (<sup>132, 197</sup>). En función de la expresión o no de genes relacionados con los receptores hormonales, los subtipos intrínsecos se pueden clasificar en:

1. Luminales (RH +).
2. HER2.
3. TN (RE, RP, y HER2 negativos).

Las pruebas de perfil génico más utilizadas son:

- **MammaPrint:** la primera prueba de perfil génico aprobada por la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos fue la firma genética MammaPrint. Es un test constituido por 70 genes. Su utilidad pronóstica se dirige principalmente a tomar la decisión de administrar terapia adyuvante a mujeres de 61 años o menos con CM en estadio I-II de 5 cm o menos con ganglios linfáticos negativos (<sup>232, 233</sup>).
- **Oncotype DX:** el análisis génico Oncotype DX 21 es una prueba de perfil génico con la validación clínica más extensa hasta el momento, aunque en una manera prospectiva-retrospectiva. Se genera un score de recurrencia (RS) de 21 genes de acuerdo con la expresión de cada uno de ellos (<sup>234</sup>):
  - RS <18: riesgo bajo.
  - RS ≥18 y <31: riesgo intermedio.
  - RS ≥31: riesgo alto

Estos test genómicos pueden ayudar en la toma de decisiones acerca de la necesidad de la administración de TSP, ahorrando en algunos casos la morbilidad y los costes que el tratamiento conlleva (<sup>235</sup>).

Sin embargo, hay escasos datos disponibles sobre la utilidad clínica aislada de los mismos, particularmente porque muchos estudios son limitados a un pequeño número de pacientes y la expresión génica es dependiente del subtipo tumoral (<sup>236</sup>).

### ***1.1.10 Estadificación axilar***

La afectación axilar, N, sigue siendo uno de los factores pronósticos más importantes en el CM. Está indicada su realización en todos los casos de carcinoma infiltrante.

#### ***1.1.10.1 Estadificación axilar pacientes con ganglios negativos, cN0.***

Se considera cN0 las pacientes con exploración axilar negativa y ecografía axilar sin hallazgos sospechosos. Siempre que se localice una adenopatía axilar por ecografía, está indicada la realización de PAAF o BAG, que si no es diagnóstica y la imagen es claramente sospechosa deberá repetirse. Si es negativa la segunda punción, se puede realizar BGC.

#### ***1.1.10.2 Biopsia del ganglio centinela***

Se define ganglio centinela (GC) a aquel ganglio o ganglios que reciben primero el drenaje linfático, directamente desde el tumor. Los GC principales son aquellos que presentan una captación isotópica significativa. Los GC secundarios son aquellos que captan el trazador en la línea de progresión linfática desde el GC principal y presentan una menor captación isotópica (<sup>242</sup>, <sup>243</sup>). La BGC permite establecer la perfecta estadificación axilar con una tasa de falsos negativos inferior al 5% y con menor morbilidad que la linfadenectomía.

La BGC consiste en la inyección intra o peritumoral, periareolar y/o subdérmica de un trazador isotópico, normalmente el nanocoloide de albúmina, el coloide de estaño o el sulfuro de renio, unido al marcador Tc99m (Tecnecio 99 metaestable). La actividad total administrada oscilará entre 0,5 y 3mCi (18,5-111MBq), inyectados entre las 2 y 24 h antes de la cirugía (<sup>242</sup>). Es aceptable utilizar la técnica mixta (trazador isotópico más un colorante como el azul de isosulfán o el azul de metileno), sobre todo, en período de aprendizaje y en aquellos casos con dificultades de visualización en la linfogammagrafía preoperatorias. Mediante guía ecográfica o estereotáxica, se inyecta el radiotrazador habitualmente en el interior o alrededor de una lesión tumoral (<sup>237</sup>). La secuencia temporal de la BGC y el tratamiento del tumor es indiferente. Se recomienda concluir la intervención de la BGC con una exploración digital de la axila para descartar la existencia de adenopatías sospechosas palpables susceptibles de ser biopsiadas. Es aconsejable el análisis intraoperatorio del o los ganglios identificados como centinelas con la intención de aumentar la eficiencia de la técnica, realizando la linfadenectomía axilar en caso de ganglio axilar afecto y evitando, de esta forma, reintervenciones. Las implicaciones en el manejo de estas pacientes, excluyen de

lo anterior a los ganglios biopsiados de la cadena mamaria interna y, por tanto, la biopsia intraoperatoria del ganglio de la mamaria interna no es necesaria porque no entraña ningún gesto quirúrgico adicional.

La negatividad del ganglio centinela axilar en el cáncer invasor en estadio precoz, permite evitar la linfadenectomía axilar (<sup>238, 239</sup>).

Se define como ganglio positivo o afectado aquel que presenta células de características histopatológicas o inmunohistoquímicas de malignidad, matizando como:

- Metástasis: tamaño de más de 2 mm.
- Micrometástasis: tamaño de entre 0,2 a 2 mm.
- CTA: tamaño de 0,2 mm o menos.

### Indicaciones (<sup>14</sup>)

- Carcinomas infiltrantes T1, T2 y T3 cN0 con axila negativa (clínica y ecográficamente ± PAAF o BAG negativas).
- En el carcinoma intraductal:
  - o Extenso ( $\geq 3$  cm de diámetro), de alto grado histológico o con comedonecrosis.
  - o CIS asociado a masa palpable o lesión nodular.
  - o CIS con indicación de mastectomía.

En el CM en el varón se podrá aplicar siguiendo las mismas indicaciones que en la mujer.

### No se consideran contraindicaciones de BGC (<sup>14</sup>):

- Tumorectomía previa (evidencia baja).
- Tumores multifocales o multicéntricos (evidencia baja).
- CM con antecedentes de cirugía plástica (aumento o reducción) (ausencia de evidencia).
- Radioterapia mamaria o axilar previa (ausencia de evidencia).
- Recidiva tumoral y previa realización de BGC y CC (evidencia baja).
- CM en gestantes o puérperas lactantes, previa retirada de la lactancia 24 horas. Está contraindicado el colorante vital o azul. Se recomienda usar la mínima dosis posible de trazador y el mismo día de la cirugía (evidencia baja).
- Pacientes con axila clínica/ecográficamente negativa de inicio (cN0), puede realizarse la BGC antes o después del tratamiento neoadyuvante (QTN u HT) (evidencia moderada).

- Carcinoma mamario T4b, en casos seleccionados con afectación focal de la piel (evidencia baja).

### Contraindicaciones (14)

- La verificación preoperatoria de afectación ganglionar mediante pruebas de imagen (ecografía) y, al menos, citología compatible con metástasis de carcinoma de las adenopatías sospechosas (N1-N2).
- Carcinoma inflamatorio (T4d).

### **1.1.10.3 Técnica molecular OSNA**

Los GC se estudian intraoperatoriamente siempre que sea posible para aumentar la eficiencia de la técnica, a excepción de los ganglios de la mamaria interna, cuya biopsia intraoperatoria no es necesaria porque no entraña ningún gesto quirúrgico adicional.

La única técnica que permite estudiar el GC en su totalidad es la técnica molecular (OSNA), Sysmex<sup>TM</sup>) (240) y se puede realizar en aquellos tumores que expresen la citoqueratina 19 (CK19). Consiste en un análisis por amplificación de ARNm de la CK19 (medición cuantitativa-copias del ARNm), con puntos de corte bien definidos para evitar los resultados falsos positivos y negativos, permitiendo la diferenciación del tamaño de las metástasis. Incluye 6 *primers* específicamente diseñados para excluir la amplificación de pseudogenes o sus transcritos (falsos positivos). El nivel de expresión del ARNm-CK19 se correlaciona con el volumen de la metástasis (**tabla 22**). Se analizan habitualmente 4 ganglios (rango de peso aceptado de 50 a 600mg). El tiempo necesario para el diagnóstico con el RD-100i/OSNA<sup>TM</sup> oscila alrededor de 30 min en función del número de ganglios estudiados.

TABLA 22. MÉTODO OSNA

MÉTODO OSNA	
CK19 copias	Resultado
>5000	(++) Macrometástasis
250-5000	(+) Micrometástasis
100-250	(-) L*
<100	(-) Negativo
*Observación debida a baja expresión. Mismas consideraciones que para las CTA del método tradicional <sup>(241)</sup>	

Se estudiarán mediante el método tradicional los ganglios linfáticos de menos de 50mg y los que superen el número de muestras que se pueden estudiar en una misma medición cuantitativa (previa comunicación en quirófano) <sup>(241)</sup>.

#### 1.1.10.4 Conducta a seguir si ganglio centinela positivo

La presencia de macrometástasis en el GC debe seguirse de linfadenectomía axilar. En las micrometástasis del GC se aconseja también realizar una linfadenectomía axilar. Sin embargo, la tendencia actual es evitar la linfadenectomía en un subgrupo de pacientes de supuesto buen pronóstico, siendo siempre evaluado por un equipo multidisciplinar de mama. Los principales factores a considerar en el caso de las micrometástasis son <sup>(241)</sup>:

- Tamaño tumoral <2cm
- Grado histológico I-II.
- Ausencia de invasión linfovascular.
- RH+.
- Índice de proliferación bajo.
- HER2 negativo.
- Baja carga tumoral (nº de GC afectos; ¿número de copias OSNA?).
- Número de GC identificados.

Las CTA en el GC no son indicación de linfadenectomía axilar <sup>(241)</sup>.

Las estadificación axilar se muestra en la **tabla 23**, según las recomendaciones del ACOSOG Z011, Saint Gallen y la Sociedad Española de Patología Mamaria y Senología (SESPM) <sup>(242, 243)</sup>.

TABLA 23. RECOMENDACIONES ACOSOG ZOO11, SAINT GALLEN Y SESPM

RECOMENDACIONES ACOSOG ZOO11, SAINT GALLEN Y SESPM	
Evitar linfadenectomía axilar en ganglio centinela metastásico	Realizar linfadenectomía axilar en ganglio centinela metastásico
Valoración con OSNA: Baja carga tumoral total*: <15000 copias ARNm CK19	Valoración con OSNA: Alta carga tumoral total*: >15000 copias ARNm CK19
<p><b>Valoración histopatológica:</b> Células aisladas o micrometástasis Macrometástasis, si cumplen todos los criterios ACOSOG Z0011</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tumores T1-T2</li> <li>- ≤2 GC metastásicos</li> <li>- CC de la mama</li> <li>- Radioterapia convencional adyuvante sobre mama (irradiación de la mama con campos tangenciales optimizadas a la axila)</li> <li>- Tratamiento sistémico adyuvante</li> </ul>	<p><b>Valoración histopatológica:</b> Macrometástasis en pacientes con mastectomía** Macrometástasis en pacientes con cirugía conservadora si:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tumores &gt;T2</li> <li>- &gt;2 GC metastásicos</li> <li>- Invasión de la grasa periganglionar</li> <li>- Imposibilidad para la radioterapia posoperatoria de mama</li> <li>- Quimioterapia u HT adyuvante</li> </ul>
<p>*Se define la carga tumoral total, como la suma de las cargas tumorales de todos los ganglios centinela, estudiados mediante estudio OSNA **De acuerdo con el estudio Amaros, en algunos casos y como alternativa a la realización de una linfadenectomía axilar puede considerarse la realización de radioterapia axilar</p>	

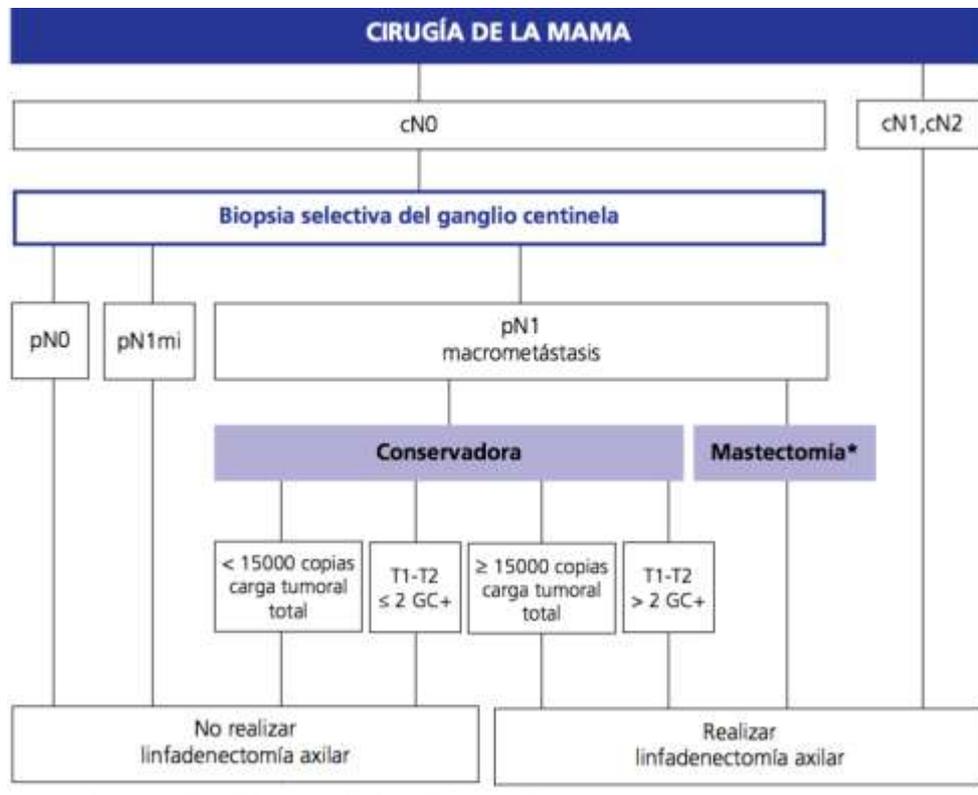
La aplicación de terapias adyuvantes (quimioterapia, radioterapia y/u HT) dependerá, fundamentalmente, de las características tumorales, del tipo de cirugía realizada (CC o mastectomía) y del resultado de la linfadenectomía en el caso de llevarse a cabo. No existe evidencia suficiente para el tratamiento sistémico de las pacientes con micrometástasis (H&E o IHQ).

Ante la afectación de GC de la mamaria interna y no afectación de GC axilar, se recomienda tratamiento adyuvante de la cadena mamaria interna (radioterapia), sin completar la linfadenectomía axilar. Ante la afectación del GC de la mamaria interna (en estudio diferido), sin haber drenaje axilar, se recomienda la posibilidad de seguimiento clínico y con técnicas de imagen, sin cirugía axilar.

La existencia de CTA no implica la realización de linfadenectomía. Debe estadificarse la enfermedad axilar en dos niveles, reservando el nivel axilar III solamente si se detecta la presencia de enfermedad palpable a ese nivel.

Según los criterios de ACOSOG Z0011, la estadificación axilar también será distinta, en base al tipo de cirugía (**algoritmo 1**).

**Algoritmo 1. Estadificación axilar según el tipo de cirugía de la mama <sup>(14)</sup>.**



### 1.1.10.5 Elección de la TSP

La indicación y el régimen de tratamiento neoadyuvante depende fundamentalmente de:

- Subtipo molecular.
- Tamaño y estadiaje tumoral.
- Factores predictores de respuesta a la TSP.
- Si es posible la CC.

Los tratamientos neoadyuvantes, ya sean con quimioterapia u hormonoterapia, estándares en el tratamiento del CM localmente avanzado, han extendido su uso al CM en estadio inicial <sup>(14)</sup>.

**a) Esquemas quimioterápicos**

Los fármacos, esquemas y duración de la QTN son los mismos que la adyuvante. Los esquemas que han mostrado mayores índices de respuesta patológica completa son los que incluyen un tratamiento secuencial de antraciclinas y taxanos de 6 meses de duración. Los tumores que sobreexpresan HER2 se beneficiarán de la adición de Trastuzumab y Pertuzumab. En los tumores TN, BRCA positivos puede estar recomendada la adición de carboplatino, con mayor porcentaje de respuestas completas, aunque también de toxicidad<sup>(14)</sup>.

**b) Hormonoterapia neoadyuvante**

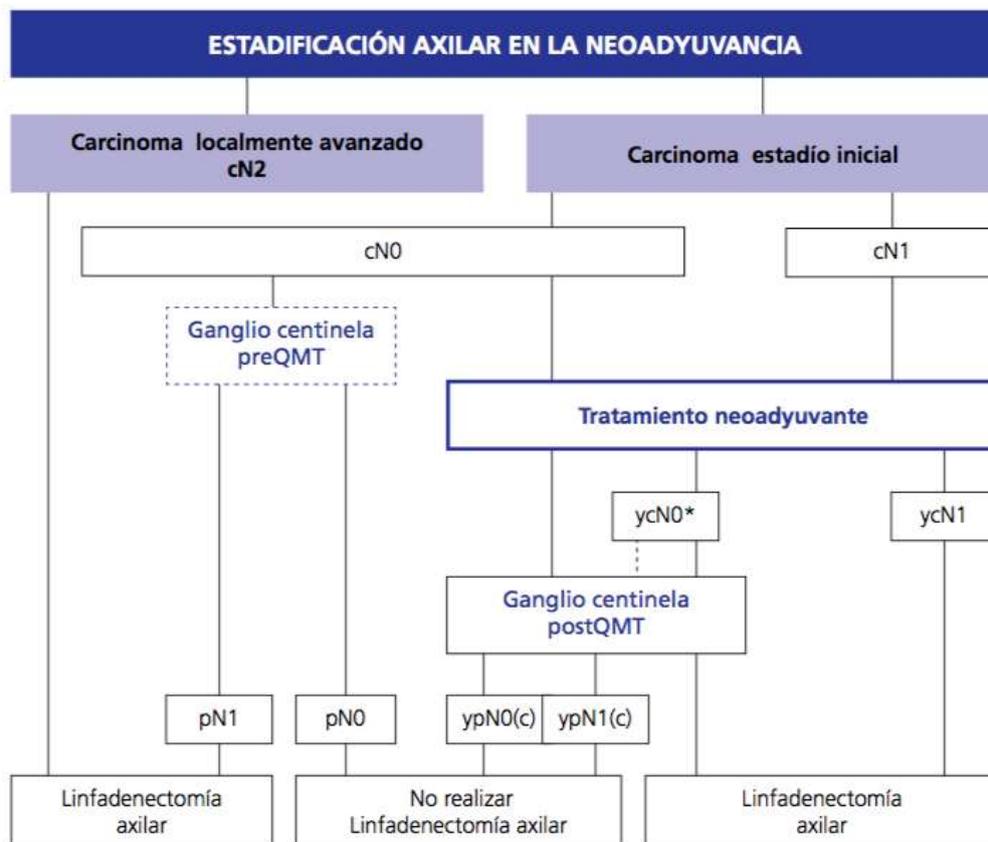
La hormonoterapia neoadyuvante persigue los mismos objetivos que la QTN. Sus principales indicaciones son: Carcinoma luminal A/B-like en pacientes menopaúsicas de edad avanzada en el que no es posible la cirugía conservadora; carcinoma localmente avanzado luminal A-like. El tratamiento recomendado es un inhibidor de la aromatasa<sup>(14)</sup>.

**1.1.10.6 *Cirugía tras la TSP***

Debe establecerse en base a una integración de la enfermedad al inicio, la enfermedad final y el tipo de respuesta.

**1.1.10.7 *Estadificación axilar en el contexto de neoadyuvancia***

En el contexto de la neoadyuvancia se ha señalado una mayor tasa de falsos negativos y menor tasa de detección en casos de cN+ de inicio, desaconsejándose la realización de BGC en estas circunstancias, aunque en dependencia del inmunofenotipo de los tumores y su tasa de respuesta se puede aconsejar en casos de HER2 y TN<sup>(195, 244)</sup> (**algoritmo 2**).

**Algoritmo 2. Estadificación axilar en la neoadyuvancia.**

\* Recomendación: Optimizar la técnica mediante localización prequirúrgica de los ganglios y disección axilar dirigida (Exéresis de ganglios centinela + ganglios marcados) o ganglio centinela con doble método (colorante y tecnecio) o intentar exéresis de al menos 2 ganglios (53, 74, 75)

**1.1.10.8 Técnicas de localización prequirúrgica de lesiones**

En los casos de las lesiones no palpables es imprescindible su localización prequirúrgica, mediante la colocación de arpones o la inyección de radioisótopos.

Los arpones se pueden colocar con guía ecográfica o mediante estereotaxia. También puede utilizarse la técnica SNOLL (*Scintinel Node Occult Lesion Localization*) en colaboración con los profesionales de medicina nuclear. La técnica consiste en introducir un radiotrazador con aguja fina, habitualmente con guía ecográfica, en el interior de la lesión para posteriormente localizar la lesión mediante sondas gammagráficas. Habitualmente se asocia a la BGC<sup>(245)</sup>.

Los marcadores metálicos se utilizan en pacientes que van a recibir TSP y son candidatas a CC. Se coloca el marcador en la zona previamente biopsiada para permitir valorar la respuesta al tratamiento sistémico<sup>(246, 247)</sup> y su posterior localización de gran utilidad en las pacientes con respuestas completas clínicas y radiológicas.

### ***1.1.10.9 Tratamiento quirúrgico mamario***

La cirugía primaria tiene el objetivo de controlar localmente la enfermedad y realizar una estadificación ganglionar de la misma. Se consideran dos tipos fundamentales de cirugía mamaria: CC y MT.

#### ***a) Cirugía conservadora o tumorectomía***

El tratamiento estándar del CM es la cirugía conservadora. Sus principales objetivos son la exéresis tumoral con márgenes libres, minimizar el riesgo de una eventual recidiva local y obtener un resultado estético óptimo (<sup>14</sup>).

Las indicaciones son las siguientes (<sup>241</sup>):

- Ausencia de multicentricidad y microcalcificaciones difusas.
- Relación entre el tamaño del tumor y el tamaño de la mama permita un resultado estético aceptable. Se puede considerar un tamaño tumoral de hasta 4 cm.
- Obtención de un margen libre adecuado (mayor de 1mm en el estudio anatomopatológico).
- Ausencia de contraindicación a la radioterapia (RT).

Se recomienda asociar una técnica de oncoplastia a la cirugía mamaria cuando (<sup>14</sup>):

- El volumen mamario a reseca sea superior al 20-25%.
- El resultado estético pueda ser desfavorable (tumores localizados en cuadrantes internos e inferiores).

#### ***b) Indicaciones ampliación de márgenes en cirugía conservadora***

- Carcinoma infiltrante. Se considerará margen afecto cuando el tumor llegue a la tinta (tumor on ink).
- Carcinoma intraductal del tumor infiltrante, aunque no contacte con la tinta, se considera suficiente.

No se realizará re-excisión en el carcinoma intraductal puro o el carcinoma con microinvasión (no hay focos invasivos de >1mm). Se considera suficiente un margen de 2mm (<sup>248</sup>).

### c) Mastectomía

La indicación de mastectomía o cirugía radical (MT) puede ser oncológica como en el caso del carcinoma inflamatorio, por condicionantes de otros tratamientos, por edad avanzada o por comorbilidad de la paciente. Se debe ofrecer la posibilidad de reconstrucción inmediata, teniendo en cuenta la indicación de tratamientos posteriores y siempre que no exista contraindicación para la misma. En caso que la reconstrucción inmediata no fuese posible, en función de la evolución de la paciente podría considerarse la reconstrucción en diferido. Se valorarán técnicas autólogas o heterólogas con la finalidad principal de conseguir un volumen adecuado.

La administración de RT es un condicionante de la morbilidad y el resultado, especialmente con técnicas heterólogas, y ante pacientes que hayan sido tratadas o vayan a precisar radioterapia adyuvante, la recomendación es diferir la reconstrucción y utilizar técnicas autólogas.

Es conveniente considerar la simetrización, simultánea o diferida para un óptimo resultado estético final.

#### 1.1.10.10 *Tratamiento radioterápico complementario*

##### a) Radioterapia mamaria

La RT de toda la mama después de la cirugía conservadora disminuye el riesgo de recidiva local (mamaria y ganglionar), y aporta un beneficio en la supervivencia. Se recomienda empezar el tratamiento en caso de quimioterapia adyuvante no más allá de 7 meses. En caso de no administrar quimioterapia adyuvante, se iniciará cuando haya finalizado el proceso de cicatrización (<sup>14</sup>, <sup>241</sup>).

La dosis estándar sobre la mama es de 40,05Gy a 2,67Gy/fracción aunque también puede utilizarse el esquema clásico de 50 Gy, a 2Gy/fracción (<sup>249</sup>).

La sobredosis sobre el lecho tumoral (*Boost*) está indicada en menores de 70 años, aunque el beneficio es menor a partir de los 60 años. La dosis de sobreimpresión será biológicamente equivalente a 16Gy. Cuando los márgenes estén afectos es recomendable administrar *boost* de 20Gy (<sup>250</sup>).

La irradiación parcial de la mama puede considerarse en casos específicos: >60 años; tumor ≤2cm (T1); histología tumoral ductal, tubular, mucinoso, coloide (en cualquier grado); márgenes negativos; unicéntricos, unifocales; ausencia de invasión linfovascular; RH+ y

ganglios negativos (pN0). Sin embargo, está contraindicada en las pacientes con mutación BRCA, carcinoma intraductal puro o en pacientes candidatas a tratamiento neoadyuvante (14).

### ***b) Radioterapia sobre la pared torácica***

A pesar de la cirugía radical, está indicada la RT después de la MT en tumores T3, T4, independientemente del estado ganglionar y si existe afectación ganglionar. Se ha demostrado un aumento de la supervivencia en pacientes de alto riesgo tras tratamiento con MT y RT torácica.

La irradiación postmastectomía puede considerarse también en casos seleccionados de tumores en estadios iniciales, aun cuando no existe afectación ganglionar, con factores de riesgo de recidiva local: edad menor de 40 años, tamaño tumoral mayor de 2 cm, presencia de invasión linfovascular, tumores de alto grado o subtipo TN<sup>(251)</sup>.

No está indicada la irradiación de la pared torácica en ningún caso de reconstrucción autóloga, heteróloga o de aumento. En caso de necesidad de irradiación del expansor tisular, se recomienda su irradiación con volumen constante a un 70% del máximo.

### ***c) Radioterapia de las cadenas ganglionares***

Después de la linfadenectomía axilar (niveles I y II), la RT axilar no se realiza a excepción de los casos de enfermedad residual. Las indicaciones son:

- Afectación extensa de la grasa periganglionar.
- Ausencia de vaciamiento axilar o es incompleto (<10 ganglios).

De acuerdo con el estudio Amaros, en pacientes mayores de 50 años, T1, T2 y axila clínicamente negativa, la radioterapia axilar puede ser una alternativa terapéutica a considerar a la linfadenectomía axilar. La RT de las cadenas ganglionares nivel III o supraclavicular, está indicada cuando existen  $\geq 4$  ganglios axilares afectados, cuando no se ha realizado vaciamiento axilar o es insuficiente. Algunos autores y guías internacionales la recomiendan cuando hay entre 1 y 3 ganglios afectados<sup>(252)</sup>, y otros autores cuando coexisten otros factores de riesgo (edad inferior a 50 años, más del 20% de ganglios afectados, GIII e invasión vascular). La irradiación de la cadena mamaria interna está indicada cuando existe afectación de la misma y deberá considerarse seriamente en las pacientes con afectación ganglionar axilar y tumores centrales<sup>(253)</sup>. Los esquemas de dosis de irradiación son de 50Gy en 25 fracciones de 2Gy/día o de 40,05Gy en 15 fracciones de 2,67Gy/día<sup>(254, 255)</sup>.

### ***1.1.10.11 Tratamiento sistémico adyuvante***

El CM debe ser considerado una enfermedad sistémica desde el principio y es fundamental establecer el riesgo de recaída, principalmente a distancia, tras el tratamiento local, que dependerá fundamentalmente de los siguientes factores pronósticos <sup>(241)</sup>:

- Edad.
- Tamaño tumoral.
- Afectación ganglionar.
- Grado histológico.
- Expresión de RH.
- Expresión de HER2.
- Invasión linfovascular.
- Índice proliferativo.

Se debe realizar una valoración individualizada de cada paciente y considerar el riesgo de recurrencia con el tratamiento local único, la magnitud del beneficio del tratamiento adyuvante, la toxicidad y la comorbilidad.

Por otro lado, es importante considerar algunos factores predictivos para la elección del tratamiento más adecuado:

- Expresión de RH.
- Expresión de HER2.

También se deben valorar las últimas recomendaciones del consenso de Saint Gallen <sup>(256)</sup> y de ESMO (*European Society for Medical Oncology*) <sup>(257)</sup> y tener en cuenta las plataformas genómicas (Oncotype y Mammaprint) y los modelos informáticos de estimación del riesgo (Adyuvant! Online) <sup>(258)</sup>.

### ***1.1.11 Seguimiento***

El objetivo del seguimiento de las pacientes tratadas de CM, es detectar de forma precoz la recidiva tumoral, evaluar y tratar las complicaciones relacionadas con el tratamiento (síntomas menopáusicos, linfedema...) y aportar información y apoyo psicológico para mejorar la SG, la calidad de vida y el coste efectividad <sup>(241)</sup>.

En cuanto a las pruebas que debemos solicitar durante el seguimiento de las pacientes asintomáticas con CM ya tratado en estadio I, II y III, existe actualmente suficiente evidencia

científica de que el seguimiento intensivo de estas pacientes no tiene ningún impacto en la SG ni en la mejora de la calidad de vida, incluso podría tener un efecto deletéreo sobre la misma. Siguiendo las recomendaciones de la mayoría de las guías clínicas (<sup>259</sup>, <sup>260</sup>, <sup>261</sup>, <sup>262</sup>) el seguimiento con historia clínica, exploración física y mamaria, mamografía, revisión ginecológica y la densitometría ósea, sería el proceso adecuado a seguir. La RM se incluiría en el seguimiento en pacientes seleccionadas. La realización sistemática de radiografía de tórax, gammagrafía ósea, TC o ecografía abdominal no estarían indicadas en pacientes asintomáticas.

En cuanto al intervalo de seguimiento, dividiremos a las pacientes en alto y bajo riesgo. En el grupo de alto riesgo incluimos pacientes con CM TN, HER2, portadoras BRCA, tumores de más de 3 cm y N2-N3. En aquellas pacientes de alto riesgo las revisiones las realizaremos cada tres meses durante los dos primeros años, posteriormente cada seis meses hasta cinco años y después anual. En las pacientes consideradas de bajo riesgo las revisiones se realizarán cada seis meses durante cinco años y posteriormente anuales (**tabla 24**).

**TABLA 24. SEGUIMIENTO DE PACIENTES ASINTOMÁTICAS CON CM TRATADO**

<b>SEGUIMIENTO DE PACIENTES ASINTOMÁTICAS CON CM TRATADO</b>	
<b>CM DE ALTO RIESGO</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- TN</li> <li>- HER2</li> <li>- BRCA+</li> <li>- Tumores de &gt;3cm</li> <li>- N2-N3</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Historia clínica, examen físico y de mama, y marcadores tumorales, cada tres meses durante dos años, cada seis meses hasta cinco años y posteriormente anual</li> <li>- Analítica cada seis meses</li> <li>- Mamografía anual</li> <li>- Revisión ginecológica anual sobre todo en pacientes con TAM</li> <li>- Pacientes tratadas con IA, solicitar densitometría ósea basal y posteriormente cada dos años</li> <li>- RM</li> </ul>
<b>CM DE BAJO RIESGO</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Historia clínica, examen físico y de mama, marcadores tumorales, cada seis meses durante cinco años y posteriormente anual</li> <li>- Mamografía anual</li> <li>- Analítica anual</li> <li>- Revisión ginecológica anual sobre todo en pacientes con TAM</li> <li>- Pacientes tratadas con IA, solicitar densitometría ósea basal y posteriormente cada dos años</li> <li>- RM</li> </ul>	
*TAM: tamoxifeno; IA: inhibidores de la aromatasa	

## ***2. HIPOTESIS Y OBJETIVOS***



### 2.1 HIPÓTESIS

Diversos autores han analizado las características radio-patológicas y opciones terapéuticas de los tumores TN para definir cuáles asocian un peor pronóstico y/o una menor respuesta al tratamiento neoadyuvante.

Nuestra hipótesis de trabajo es:

Identificar los factores radio-patológicos y terapéuticos con mayor impacto en términos pronósticos y predictivos y su inclusión en el subproceso de seguimiento de las pacientes con CM TN, para optimizar el control individualizado de esta enfermedad.

### 2.2 OBJETIVOS

#### **2.2.1 Objetivos principales:**

1. Estudiar si los siguientes parámetros se correlacionan con el pronóstico del CM TN (recidiva tumoral y supervivencia libre de enfermedad):

- Hallazgos radiológicos analizados en RM de estadificación (tamaño, necrosis intratumoral, patrón de realce lesional, hallazgos asociados, adenopatías, parámetros de perfusión y difusión).
- Factores anatomopatológicos valorados en las biopsias diagnósticas del componente infiltrante (CK5/6, Ki67, p53, grado nuclear y Scarf-Bloom) y del componente in situ (presencia y grado).
- Presencia de adenopatías histológicamente positivas (en biopsias diagnósticas o en muestras posquirúrgicas).
- Factores anatomopatológicos valorados en las piezas quirúrgicas (tamaño anatomopatológico, invasión linfovascular y perineural y adenosis microglandular).
- Opciones terapéuticas (tratamiento quirúrgico y neoadyuvancia).
- Grado de la respuesta radio-patológica a la QTN.

2- Estudiar si determinados factores radiológicos (tamaño, necrosis intratumoral, patrón de realce lesional, hallazgos asociados, adenopatías, parámetros de perfusión y difusión) y anatomopatológicos (tipo histológico, grado de diferenciación, Ki67, p53 y la presencia y grado de CIS) predicen la respuesta a la QTN (grados de respuesta).

3- Crear grupos de riesgo en función de los resultados radio-patológicos para establecer un protocolo de seguimiento individualizado.

### **2.2.2 Objetivos secundarios**

- Correlacionar si el patrón de densidad mamario, valorado en las mamografías diagnósticas de CM, se asocia con el pronóstico tumoral.
- Determinar si la variable edad influye en el pronóstico.
- Determinar si existe correlación entre los datos recogidos en los estudios de perfusión (intensidad de realce, TTP, curvas funcionales) y los valores de restricción a la difusión en los estudios de RM de estadificación.
- Valorar si los tumores con realce no nodular en RM y CIS asocian un peor pronóstico.
- Analizar el grado de concordancia de la respuesta radiológica y patológica a la QTN.
- Estudiar la asociación entre la morfología general de realce tumoral en RM de estadificación y el tipo morfológico de respuesta en RM de control posquimioterapia (posQTN).
- Correlacionar la presencia de CIS con el tipo de respuesta morfológico en RM de control posQTN.

### ***3. MATERIAL Y MÉTODOS***



### 3.1 SELECCIÓN DE PACIENTES

Es un estudio longitudinal con recogida de datos de forma retrospectiva, con revisión de datos desde enero del 2007 hasta diciembre del 2016.

Se incluyeron 140 pacientes con CM TN diagnosticadas y tratadas en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza. El seguimiento también se realizó retrospectivamente hasta abril del 2018.

Los *criterios de inclusión* fueron los siguientes:

- RM de estadificación de CM o de seguimiento de CM TN.
- Subtipo molecular TN confirmado por IHQ (RH y HER2 negativos).
- Tratamiento sistémico y/o quirúrgico realizado en nuestro centro.

Y los *criterios de exclusión* fueron:

- RM no valorable por problemas técnicos (artefactos, ausencia de secuencia dinámica, problemas en el postprocesado de las imágenes, etc.) o personales (estudio incompleto secundario a claustrofobia u otros factores).
- RM de control posterior a la QTN, sin estudio de RM pretratamiento
- Ausencia de valoración de HER2.

### 3.2 RECOGIDA DE DATOS

Los datos de las pacientes se recogieron de las siguientes fuentes:

- Base de datos de la Sección de Radiología Mamaria del Hospital Universitario Miguel Servet.
- Archivo informático del Hospital Universitario Miguel Servet.
- Revisión de las historias clínicas de las pacientes.

Los datos se incluyeron en una base de datos diseñada con el programa estadístico IBM SPSS Statistics versión 20.0.0.

### 3.3 PROTOCOLO DE RM

Todos los estudios de RM se realizaron en el equipo RM Signa® HD de 1,5 T (GE Healthcare, Milwaukee, Wisconsin, USA.), Gradient Echo Speed Plus 33/120 y antena específica de superficie HD Breast de 8 canales.

Las pacientes se posicionaron en decúbito prono con los brazos a lo largo del cuerpo, con una cobertura anatómica en la dirección del grosor de corte desde la región supraclavicular hasta el pliegue inframamario, incluyendo ambas mamas.

El protocolo utilizado incluyó las siguientes secuencias:

- *Fast spin echo* (FSE) axial potenciada en T2 (TR: 4,640; TE: 90,9; TE: 13; grosor de corte: 2 mm; FOV: 32×32; matriz: 320×224),
- Secuencia potenciada en difusión SE-EPI, en planos axiales, con factores  $b=0$  y  $b=600$  (TR: 8000; TE: 61,3; grosor de corte: 5 mm; FOV: 34×34; matriz: 64×128).
- Estudio dinámico en eco de gradiente FSPGR (*fast spoiled gradient echo*) tridimensional (3D) potenciada en T1 con sistema de adquisición en paralelo (TR:5; TE: 2,4; grosor de corte: 2 mm; FOV: 34×34; matriz: 320×224), antes y, 1, 2, 3, 4, 5 y 6 minutos después de la administración intravenosa de contraste paramagnético, 0,15 mmol/kg de Gd-DTPA a 3 ml/s, seguido de un bolo de suero salino de 20 ml, adquiriendo la primera secuencia con contraste a los 20 s y el resto de secuencias en un tiempo aproximado de 60-90 s entre cada una.

Se realizó el postprocesado de las imágenes de sustracción y del estudio dinámico utilizando el software Advantage Workstation (GE Healthcare, Milwaukee, Wisconsin, USA). Con el postprocesado se realizó un análisis morfológico y funcional del realce tumoral y se obtuvieron las curvas funcionales según los criterios BI-RADS. En la secuencia de difusión se estudiaron los mapas de CDA en las RM de estadificación (coeficientes de difusión aparente) y se calcularon los porcentajes de restricción a la difusión.

En los estudios de RM posterior al tratamiento neoadyuvante, se valoró el grado de reducción del tamaño tumoral, midiendo los diámetros máximos de la lesión en las imágenes de sustracción. En cambio, no se valoraron los cambios en las curvas funcionales ni las modificaciones en el porcentaje de restricción a la difusión.

### 3.4 EDAD Y PRESENCIA DE MUTACIÓN GENÉTICA BRCA

Se valoró la edad de las pacientes al diagnóstico y si presentaban desórdenes genéticos hereditarios como la mutación BRCA1/2.

### 3.5 FACTORES RADIOLÓGICOS EN RM DE ESTADIFICACIÓN

En RM de estadificación, se han analizado los siguientes factores morfológicos: Tamaño tumoral (eje mayor en milímetros), el número de lesiones (única, multifocal, multicéntrica o bilateral) y la señal intralesional en la secuencia FSE T2.

En la secuencia dinámica con contraste, hemos valorado el tipo de realce tumoral: nodular o no nodular. En los tumores con realce nodular, se analizó la morfología, los márgenes y el tipo de realce interno. En cambio, si el realce era no nodular, se determinó la distribución del realce y la variedad de realce interno.

También se analizó la presencia de hallazgos asociados: retracción del complejo areola-pezón (CAP); retracción cutánea; engrosamiento cutáneo; edema mamario y la presencia de adenopatías sospechosas. Se consideraron adenopatías sospechosas en RM aquellas que cumpliesen los siguientes criterios: diámetro superior a 1 cm en eje corto, morfología redondeada (ratio entre el eje más largo y más corto inferior a 1,5, pérdida del hilio graso y engrosamiento cortical excéntrico (<sup>263</sup>, <sup>264</sup>, <sup>265</sup>, <sup>266</sup>).

Como ya se ha comentado previamente en la introducción, para la elaboración de este trabajo se empleó la 4ª edición del sistema BI-RADS para el léxico de RM, sin embargo, hay que reseñar que en la actualidad, está vigente la 5ª edición de BI-RADS.

Mediante el postprocesado de la secuencia dinámica, se determinó el valor de máximo realce con contraste, el tiempo en alcanzar el máximo realce lesional o TTP (*time to peak*) del 1º al 6º minuto, y las curvas funcionales (tipo 1 o progresiva, tipo 2 o meseta y tipo 3 o lavado). Para ello, se colocó un ROI (*region of interest*) de 4 mm<sup>2</sup> en la zona de máximo realce tumoral y otros dos ROI del mismo tamaño en los tejidos fibroglandular y graso circundantes no patológicos, con la finalidad de resaltar visualmente la curva patológica.

Finalmente, en las secuencias de difusión se valoró la restricción de las lesiones (valor cuantitativo de CDA) y se calculó el porcentaje de restricción con el mapa de CDA colocando un ROI en la región de máxima restricción de la lesión y otro ROI del mismo tamaño (4 mm<sup>2</sup>) en tejido fibroglandular normal adyacente. De forma automática, en la pantalla de postprocesado se obtiene el porcentaje de difusibilidad y posteriormente se calcula el porcentaje de restricción de la lesión restando los porcentajes de difusibilidad de cada tejido

(porcentaje de restricción a la difusión de la lesión tumoral = porcentaje de difusibilidad del tejido fibroglandular normal-porcentaje de difusibilidad de la lesión tumoral).

### 3.6 ANÁLISIS DE LA DENSIDAD MAMARIA EN MAMOGRAFÍA

Retrospectivamente, se revisaron las imágenes mamográficas realizadas en el momento del diagnóstico de CM en formato digital o analógico. La densidad mamaria se clasificó en 4 tipos según la 5ª edición del sistema BI-RADS: *a)* predominio graso; *b)* tejido fibroglandular disperso; *c)* heterogéneamente densa, y *d)* muy densa.

Los factores radiológicos se resumen en la **tabla 20**.

### 3.7 FACTORES ANATOMOPATOLÓGICOS

En colaboración con el servicio de anatomía patológica de nuestro centro, se realizó el diagnóstico de CM mediante biopsia con aguja gruesa (14-16G) y se valoraron las siguientes características:

Del componente infiltrante: tipo histológico (ductal, lobulillar o estirpe no usual como medular, papilar, metaplásico, etc.; grado nuclear; Scarf-Bloom; presencia de CK5/6 y los porcentajes de ki67 y p53.

Del componente no infiltrante: presencia o ausencia de CIS y su grado, clasificándolos en alto o no alto grado.

Se estudió la presencia de adenopatías tumorales demostradas mediante biopsia en pacientes no intervenidas o en muestras posquirúrgicas (BCG o linfadenectomía) en pacientes intervenidas, independientemente de si recibieron o no QTN.

Finalmente se valoró el tamaño tumoral anatomopatológico (AP), si existía invasión linfovascular o perineural y la presencia o no de adenosis microglandular en las piezas posquirúrgicas.

Los factores anatomopatológicos se resumen en la **tabla 20**.

TABLA 20. FACTORES RADIOLÓGICOS Y ANATOMOPATOLÓGICOS

FACTORES RADIOLÓGICOS Y ANATOMOPATOLÓGICOS		
FACTORES RADIOLÓGICOS: RM Y DENSIDAD MAMARIA	FACTORES ANATOMOPATOLÓGICOS	
<b>Tamaño tumoral:</b> media y mediana	<b>C. INFILTRANTE:</b>	
<b>Número de lesiones:</b> única, multifocalidad, multicentricidad, bilateral		<b>CIS</b>
<b>Señal intralesional en secuencia FSE T2:</b> iso/hiposeñal o hiperseñal	<b>-Tipo histológico:</b> ductal, lobulillar o estirpe no usual (medular, papilar, metaplásico...) <b>-Grado nuclear:</b> 1, 2 y 3 <b>-Scarf-Bloom:</b> de 3 a 9 <b>-CK5/6:</b> presencia o no <b>-Ki67:</b> porcentaje <b>-p53:</b> porcentaje	<b>-CIS:</b> presencia o no <b>-Grado de CIS:</b> alto o no alto grado
<b>Morfología general de realce:</b> nodular o no nodular	<b>Adenopatías AP:</b> presencia o no	
<b>Realce nodular:</b> <b>-Morfología:</b> redonda, oval, lobulada e irregular <b>-Márgenes:</b> bien delimitado, irregular y espiculado <b>-Realce interno:</b> homogéneo, heterogéneo, en anillo, con septos internos que realzan o no, y realce central	<b>Realce no nodular:</b> <b>-Distribución del realce:</b> focal, lineal, ductal, segmentario, regional, múltiples regiones, difuso <b>-Realce interno:</b> homogéneo, heterogéneo, puntiforme, empedrado, reticular/dendrítico	<b>PIEZAS POSQUIRÚRGICAS:</b> <b>-Tamaño tumoral AP</b> <b>-Invasión linfovascular/perineural:</b> Positiva o negativa <b>-Adenosis microglandular:</b> Presencia o ausencia
<b>Hallazgos asociados:</b> Retracción del CAP; Retracción cutánea; Engrosamiento cutáneo; Edema mamario; ausencia de hallazgos		
<b>Adenopatías en RM:</b> Presencia o ausencia		
<b>Tiempo en alcanzar el máximo realce o TTP:</b> del 1º al 6º minuto		
<b>Intensidad de realce tumoral:</b> valor medio		
<b>Curva funcional:</b> tipos 1 (progresiva), 2 (meseta) y 3 (lavado)		
<b>Restricción a la difusión:</b> restringe o no restringe la difusión y valores de CDA en lesiones que restringen		
<b>Densidad Mamaria en Mamografía:</b> a, b, c, d		
*RM; resonancia magnética; CAP: complejo areola-pezones; TTP: time to peak; C. infiltrante: componente infiltrante; CIS: carcinoma in situ; CDA: coeficiente de difusión aparente; AP: anatomopatológico		

### 3.8 VARIABLES TERAPÉUTICAS (CIRUGÍA Y NEOADYUVANCIA)

Se describió si las pacientes recibieron o no QTN y en caso de ser intervenidas quirúrgicamente, se incluyó el tipo de cirugía realizada (conservadora o mastectomía) como se refleja en la **tabla 21**.

**TABLA 21. FACTORES TERAPÉUTICOS**

<b>FACTORES TERAPÉUTICOS</b>	
<b>QTN</b>	Si / No
<b>Tipo de cirugía</b>	CC, MT
<b>Tipo de cirugía en pacientes con y sin QTN</b>	<b><u>QTN:</u></b>
	CC, MT
	<b><u>No QTN:</u></b>
	CC, MT
*CC: cirugía conservadora; MT: mastectomía	

En las pacientes tratadas con QTN, se describieron los siguientes parámetros resumidos en la **tabla 22**.

TABLA 22. PARÁMETROS RADIO-PATOLÓGICOS EN PACIENTES CON QTN

<b>PARÁMETROS RADIO-PATOLÓGICOS EN PACIENTES CON QTN</b>	
<b>EDAD Y FACTORES RADIOLÓGICOS</b>	
<b>Edad al diagnóstico</b>	Media y Mediana
<b>Tamaño tumoral medio RM</b>	Media y Mediana
<b>Necrosis (señal T2 en RM)</b>	Hipo / isointenso o hiperintenso
<b>Morfología general de realce</b>	Nodular / No nodular
<b>Adenopatías en RM</b>	Si / No
<b>Intensidad de señal basal</b>	Media y Mediana
<b>TTP (time to peak)</b>	Media y Mediana global Media y Mediana al 1°, 2°, 3°, 4°, 5° y 6° minuto
<b>Curvas funcionales</b>	Tipo 1, 2 o 3
<b>CDA</b>	Media y Mediana
<b>FACTORES ANATOMOPATOLÓGICOS</b>	
<b>Tamaño tumoral AP</b>	Media y Mediana
<b>Tipo histológico</b>	CDI, CLI o estirpe no usual
<b>Scarf-Bloom</b>	Media y Mediana
<b>% de Ki67</b>	Media y Mediana
<b>% de p53</b>	Media y Mediana
<b>Adenopatías AP</b>	Si / No

### 3.9 RESPUESTA RADIOLÓGICA Y PATOLÓGICA A LA QTN

Para el análisis de la respuesta radiológica se compararon los estudios de RM de estadificación y de control posQTN, por un radiólogo de más de 10 años de experiencia en patología mamaria.

Los grados de respuesta a la QTN se clasificaron según la escala de la *Union for International Cancer Control* (UICC) (<sup>181</sup>), en función del grado de reducción del tamaño tumoral, midiendo los diámetros máximos del tumor en las imágenes de máxima intensidad con sustracción.

Los 4 grupos de respuesta radiológica fueron: no respuesta (sin cambios en el tamaño tumoral), respuesta parcial menor (reducción del diámetro mayor tumoral inferior al 50%), respuesta parcial mayor (reducción superior al 50%) y respuesta completa (ausencia de realce). Para facilitar el análisis estadístico la respuesta radiológica en RM la agrupamos en: ausencia de respuesta; respuesta parcial (menor o mayor) y respuesta completa. Se valoró también el tipo morfológico de respuesta a la QTN: reducción concéntrica, cuando la disminución del tamaño tumoral era circunferencial; fragmentación, cuando la tumoración presentaba una segmentación interna; y mixto, cuando coexistían ambos patrones. Los datos se recogen en la **tabla 23**.

Tras la cirugía, la respuesta patológica fue valorada por un Anatomopatólogo especialista en patología mamaria, empleando la clasificación de Miller y Payne (<sup>187</sup>). Se ha analizado el grado de respuesta a la QTN del carcinoma infiltrante mamario, sin estudiar la respuesta patológica ganglionar.

Para facilitar el análisis estadístico, la respuesta patológica también la agrupamos en: No respuesta (grado 1); respuesta parcial (incluimos los grados 2, 3 y 4) y respuesta completa (grado 5).

También se establecieron dos grupos de respuesta: completa o no completa (parcial / no respuesta).

Finalmente, se valoró el grado de concordancia de la respuesta radio-patológica.

TABLA 23. RESPUESTA RADIO-PATOLÓGICA A LA QTN

<b>RESPUESTA RADIO-PATOLÓGICA A LA QTN</b>		
<b>RESPUESTA RADIOLÓGICA</b>	<b>UICC</b>	<b>AGRUPACIÓN ESTADÍSTICA</b>
Respuesta radiológica en RM	Completa Parcial mayor Parcial menor No respuesta	Completa Parcial (mayor o menor) No respuesta
Respuesta morfológica en RM	Completa Parcial: Concéntrica; Fragmentada; Mixta No respuesta	
<b>RESPUESTA PATOLÓGICA</b>	<b>MILLER Y PAYNE</b>	<b>AGRUPACIÓN ESTADÍSTICA</b>
Respuesta patológica en muestras posquirúrgicas	Grado 5 Grado 4 Grado 3 Grado 2 Grado 1	Grado 5: Completa Grados 4,3,2: Parcial Grado 1: No respuesta
<b>CORRELACIÓN RADIO-PATOLÓGICA</b>		

### 3.10 SEGUIMIENTO

Las pacientes fueron seguidas hasta la fecha de su fallecimiento o la fecha final de seguimiento (31-4-2018), y se determinó el número de recidivas.

Se clasificaron los tipos de recidiva en: local, ganglionar, visceral, ósea, cerebral y varias (incluyendo más de uno de estos tipos).

Los datos recopilados se emplearon para calcular las curvas de supervivencia y el tiempo libre de enfermedad. Este fue definido como el período de tiempo desde la fecha del diagnóstico de CM hasta el momento de la recidiva o la fecha del último registro de seguimiento.

### 3.11 CORRELACIÓN PRONÓSTICA Y PREDICTIVA

La correlación pronóstica es aquella en la que se estudia la relación entre un factor (radiológico, patológico o terapéutico) con la recidiva y la SLE. Mientras que la correlación predictiva es aquella que analiza si un determinado factor asocia un mayor o menor grado de respuesta a la QTN.

Se realizaron análisis estadísticos con los distintos grados de respuesta radiológica y patológica según las escalas de la UICC y de Miller y Payne, respectivamente.

Se establecieron dos grupos de correlación radio-patológica: completa o no completa (parcial o no respuesta).

Los distintos análisis se resumen en la **tabla 24**.

**TABLA 24. CORRELACIÓN PRONÓSTICA Y PREDICTIVA**

<b>CORRELACIÓN PRONÓSTICA Y PREDICTIVA</b>	
<b>PRONÓSTICA</b>	<b>PREDICTIVA</b>
Factores radiológicos analizados en RM de estadificación (morfológicos, de perfusión y difusión) y mamografía (densidad)	Tamaño en RM, morfología y necrosis tumoral (señal T2 en RM)
Factores anatómo-patológicos analizados en las biopsias diagnósticas y piezas posquirúrgicas	Valores de intensidad máxima de realce, TTP y curvas funcionales
Realce no nodular y CIS	Valores de CDA y porcentaje de restricción a la difusión
Edad	
Tratamiento neoadyuvante (QTN)	Grado de diferenciación tumoral (Scarf-Bloom)
Tratamiento quirúrgico	Presencia de adenopatías RM
Grados de respuesta radio-patológica a la QTN	Porcentaje de Ki67
Respuesta completa radiológica-patológica o no completa (parcial/no respuesta) a la QTN	Porcentaje de p53
Tipo morfológico de respuesta a la QTN	Presencia y grado de CIS

**Otros análisis**

- Se valoró si las variables de perfusión analizadas en RM de estadificación (valores de realce máximo, TTP y curvas funcionales) se relacionaban con la difusión (valores de CDA y porcentajes de restricción).

## 3.12 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico fue elaborado con el programa IBMSPSS ®, Statistics 22.0.

### 3.12.1 Análisis descriptivo

Para las variables cualitativas se utilizaron distribuciones de frecuencia y porcentajes. En las variables de tipo cuantitativo se verificó si seguían o no una distribución normal mediante el test de Kolmogorov Smirnov, y se usaron medidas de tendencia central: media y desviación estándar si la distribución era normal (únicamente la edad), y mediana si se vulneraba la normalidad.

### 3.12.2 Correlación estadística

La relación entre las distintas variables y la existencia o no de recidiva tumoral se analizó mediante el test de  $\chi^2$  en variables categóricas, y en variables cuantitativas como no seguían la distribución normal, se realizó comparación de medianas o los test de comparación de medias no paramétricos U de Mann-Whitney o Kruskal Wallis.

El tiempo de seguimiento y de SLE de cada paciente se determinó mediante la diferencia entre la fecha de la RM inicial y la fecha de recaída o en los casos que no presentaban recaída tumoral, la fecha fin del estudio. El análisis de supervivencia se realizó mediante el método actuarial y la comparación de curvas de supervivencia mediante el test de *log-rank* del análisis de Kaplan-Meier, comparamos las medias de supervivencia para cada categoría y la probabilidad de supervivencia a los 5 años en cada categoría.

Se calculó el grado de correlación radio-patológica mediante el coeficiente kappa, que representa la proporción de concordancias observadas sobre el total de observaciones, habiendo excluido las atribuibles al azar. El índice kappa puede oscilar entre -1 y +1, de modo que conforme el valor del índice se acerca a 1, mayor es la concordancia y un valor <0 refleja que la concordancia observada es la que se esperaría sólo por azar. La interpretación del índice kappa se realiza correlacionando su valor con una escala cualitativa que se refleja en la **tabla 25**. Los intervalos de confianza empleados eran del 95% y un valor de p inferior a 0,05 se consideró significativo.

TABLA 25. ESCALA CUALITATIVA DEL ÍNDICE KAPPA

ESCALA CUALITATIVA DEL ÍNDICE KAPPA	
<i>ÍNDICE KAPPA</i>	<i>GRADO DE ACUERDO</i>
<0	Sin acuerdo
0-0,2	Bajo
0,2-0,4	Discreto
0,4-0,6	Moderado
0,6-0,8	Bueno
0,8-1	Casi perfecto

### 3.12.3 Análisis multivariante

Se realizó un análisis de regresión de Cox que evaluaba las variables de forma conjunta (análisis multivariante) y la posible confusión e interacción entre ellas. La selección de variables se realizó mediante el comando para SPSS, UAB All Sets Reg Cox. Se realizaron inicialmente regresiones de Cox incluyendo cada variable individualmente para así descartar aquellas cuyo valor de  $p$  resultase mayor de 0,20, ya que estas tienen un escaso valor en una evaluación multivariante. Una vez que las variables fueron seleccionadas, se introdujeron conjuntamente en el paquete UAB All Sets Reg Cox para escoger el conjunto de variables con mayor poder descriptivo y predictivo. Posteriormente, se seleccionaron los diversos modelos elegidos y se fue eliminando cada una de las variables selectivamente para determinar si su supresión producía cambios importantes en la Exp B (*Odds Ratio*) de las variables más importantes, determinando de este modo el mejor conjunto de variables pronósticas. Una vez seleccionada la mejor fórmula predictiva, se realizaron un conjunto de curvas de supervivencia para cada una de las posibles combinaciones de situaciones y así poder comparar la supervivencia de cada situación, que nos servirían como predictoras de la evolución de futuras pacientes.

## ***4. RESULTADOS***



## 4.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO

### 4.1.1 Factores radiológicos

La muestra de nuestro trabajo estuvo constituida por un total de 140 mujeres, con una media y mediana de edad al diagnóstico de  $55,5 \pm 13,1$  y 54 años, respectivamente, ( $P_{25-75}$ : 45,8-66) (rango: 22-87 años). Únicamente 10 pacientes eran BRCA 1. De las 140 pacientes de la muestra, 102 fueron diagnosticadas antes de abril del 2013, lo que asegura un seguimiento de al menos 5 años en el 73% de los casos.

En RM, la mayoría de los TN fueron lesiones únicas (70% de la muestra) con una mediana de tamaño tumoral de 30mm. y alta señal en la secuencia T2 (70,7%). En el estudio dinámico destacó el realce nodular presente en el 87,9% de los casos, la morfología redondeada (39%), los márgenes bien delimitados (56,9%) y el realce “en anillo” (65,9%). El 12,3% de las lesiones TN mostraron un realce no nodular, fundamentalmente heterogéneo (47,1%), siendo la distribución regional (47,1%) la más prevalente seguida de la reticular o dendrítica (35,3%).

La mayoría de pacientes (104: 74,3%) no presentaron hallazgos asociados (retracción del CAP o cutánea, edema o engrosamiento cutáneo). Se observaron adenopatías sospechosas en RM en 46 pacientes (32,9%).

El valor medio de señal intralesional previa a la administración de contraste fue 617,26 y la media de captación máxima fue 1661,26. Los valores medios de captación en la secuencia dinámica fueron: 1582,04 (1º minuto); 1620,67 (2º minuto); 1593,02 (3º minuto); 1565,78 (4º minuto); 1528,46 (5º minuto) y de 1521,30 (6º minuto). En la mayoría de los casos el realce resultó intenso y precoz, máximo al 2º minuto de la adquisición (38,6%). La curva funcional más frecuente fue la tipo 2 o en meseta (60,7%), seguida de la tipo 3 o de lavado (35%).

El valor medio de ADC fue de  $1,24 \times 10^{-3}$  (mediana de  $1,22 \times 10^{-3}$ ) y la mediana de restricción a la difusión fue de 35% ( $p_{25-75}$ :21-46.75).

La densidad mamográfica más frecuente fue la tipo b (55%), seguida de la tipo c (28,6%). Los resultados de los factores radiológicos se resumen en la **tabla 26**.

TABLA 26. RESULTADOS DE LOS FACTORES VALORADOS EN RM Y EN MAMOGRAFÍA

RESULTADOS DE LOS FACTORES RADIOLÓGICOS			
<b>Tamaño tumoral</b>	Media: 33,37±18,7mm; Mediana: 30mm (P <sub>25-75</sub> :21-40)		
<b>Número de lesiones</b>	Única: 98 (70%) Multifocal: 26 (18,6%) Multicéntrico: 14 (10%) Bilateral: 2 (1,4%)		
<b>Señal intralesional en FSE T2</b>	Hipo / isoseñal: 41 (29,3%) Hiperseñal: 99 (70,7%)		
<b>Morfología general de realce</b>	<table border="0"> <tr> <td style="vertical-align: top;"> <p><b>Realce nodular:</b> 123 (87,9%)</p> <p><b>-Morfología:</b> Redonda 48 (39%) Oval 30 (24,4%) Lobulada 23 (18,7%) Irregular 22 (17,9%)</p> <p><b>-Margen:</b> Bien delimitado 70 (56,9%) Irregular 35 (28,5%) Epiculado 18 (14,6%)</p> <p><b>-Realce interno:</b> Homogéneo 10 (8,1%) Heterogéneo 32 (26%) En anillo 81 (65,9%)</p> </td> <td style="vertical-align: top;"> <p><b>Realce no nodular:</b> 17 (12,3%)</p> <p><b>-Distribución del realce:</b> Focal 1 (5,9%) Lineal 1 (5,9%) Segmentario 3 (17,6%) Regional 8 (47,1%) Múltiples regiones 2 (11,8%) Difuso 2 (11,8%)</p> <p><b>-Realce interno:</b> Homogéneo 0 (0%) Heterogéneo 8 (47,1%) Empedrado 3 (17,6%) Reticular/dendrítico 6 (35,3%)</p> </td> </tr> </table>	<p><b>Realce nodular:</b> 123 (87,9%)</p> <p><b>-Morfología:</b> Redonda 48 (39%) Oval 30 (24,4%) Lobulada 23 (18,7%) Irregular 22 (17,9%)</p> <p><b>-Margen:</b> Bien delimitado 70 (56,9%) Irregular 35 (28,5%) Epiculado 18 (14,6%)</p> <p><b>-Realce interno:</b> Homogéneo 10 (8,1%) Heterogéneo 32 (26%) En anillo 81 (65,9%)</p>	<p><b>Realce no nodular:</b> 17 (12,3%)</p> <p><b>-Distribución del realce:</b> Focal 1 (5,9%) Lineal 1 (5,9%) Segmentario 3 (17,6%) Regional 8 (47,1%) Múltiples regiones 2 (11,8%) Difuso 2 (11,8%)</p> <p><b>-Realce interno:</b> Homogéneo 0 (0%) Heterogéneo 8 (47,1%) Empedrado 3 (17,6%) Reticular/dendrítico 6 (35,3%)</p>
<p><b>Realce nodular:</b> 123 (87,9%)</p> <p><b>-Morfología:</b> Redonda 48 (39%) Oval 30 (24,4%) Lobulada 23 (18,7%) Irregular 22 (17,9%)</p> <p><b>-Margen:</b> Bien delimitado 70 (56,9%) Irregular 35 (28,5%) Epiculado 18 (14,6%)</p> <p><b>-Realce interno:</b> Homogéneo 10 (8,1%) Heterogéneo 32 (26%) En anillo 81 (65,9%)</p>	<p><b>Realce no nodular:</b> 17 (12,3%)</p> <p><b>-Distribución del realce:</b> Focal 1 (5,9%) Lineal 1 (5,9%) Segmentario 3 (17,6%) Regional 8 (47,1%) Múltiples regiones 2 (11,8%) Difuso 2 (11,8%)</p> <p><b>-Realce interno:</b> Homogéneo 0 (0%) Heterogéneo 8 (47,1%) Empedrado 3 (17,6%) Reticular/dendrítico 6 (35,3%)</p>		
<b>Hallazgos asociados</b>	Retracción del complejo areola-pezón (CAP): 5 (3,6%) Retracción cutánea 2 (1,4%) Engrosamiento cutáneo: 24 (17,1%) Edema mamario: 5 (3,6%) Ausencia de hallazgos: 104 (74,3%)		
<b>Adenopatías en RM</b>	Si: 46 (32,9%); No: 94 (67,1%)		
<b>TTP (time to peak)</b>	1º minuto: 43 (30,7%) 2º minuto: 54 (38,6%) 3º minuto: 15 (10,7%) 4º minuto: 16 (11,4%) 5º minuto: 4 (2,9%) 6º minuto: 8 (5,7%) Media: 2,34±1,4; Mediana: 2(P <sub>25-75</sub> :1-3)		
<b>Intensidad de realce tumoral:</b>	Media: 1661,26±393,3 Mediana: 1607(P <sub>25-75</sub> :1393,25-1870,5) 1º minuto: 1582,04±385,50; Mediana: 1524(P <sub>25-75</sub> :1340,25-1785,5) 2º minuto: 1620,67±391,01; Mediana: 1557(P <sub>25-75</sub> :1378,75-1836,25) 3º minuto: 1593,02±381,15; Mediana: 1545(P <sub>25-75</sub> :1359,25-1799) 4º minuto: 1565,78±379,05; Mediana: 1527(P <sub>25-75</sub> :1297,5-1778) 5º minuto: 1528,46±360,52; Mediana: 1507(P <sub>25-75</sub> :1272-1738) 6º minuto: 1521,30±373,69; Mediana: 1491(P <sub>25-75</sub> :1255,75-1740,75)		
<b>Curva funcional</b>	Tipo 1: 6 (4,3%) Tipo 2: 85 (60,7%) Tipo 3: 49 (35%)		
<b>Media de ADC</b>	1,24x10 <sup>-3</sup> ±0,24x10 <sup>-3</sup> Mediana: 1,22x10 <sup>-3</sup> (P <sub>25-75</sub> :1,08-1,35x10 <sup>-3</sup> )		
<b>Porcentaje restricción a la difusión (n=124)</b>	Media: 34,76±17,34; Mediana: 35 (p <sub>25-75</sub> : 21-46.75)		
<b>Densidad mamaria en mamografía</b>	a: 23 (16,4%) b: 77 (55%) c: 40 (28,6%) d: 0		

### 4.1.2 Factores anatomopatológicos

La mediana de tamaño tumoral en las piezas quirúrgicas fue de 22,24 mm. El tipo histológico más frecuente del componente infiltrante fue el carcinoma ductal (84,3%), seguido del carcinoma de estirpe no usual (no ductal ni lobulillar infiltrante: 11,4%) y el menos frecuente fue el tipo lobulillar (4,3%). Entre los tumores de estirpe no usual (16 pacientes) se observaron 7 carcinomas medulares, 5 carcinomas metaplásicos, 1 CDI con rasgos apocrinos, 1 carcinoma mucinoso, 1 carcinoma papilar sólido y 1 carcinoma micropapilar.

La mediana del grado nuclear y del Scarf-Bloom fue de 2 y 7, respectivamente. La determinación de CK5/6 se realizó en 134 pacientes de la muestra; 63 (47% positivos) fueron categorizados como TN basal-*like*. El porcentaje medio del Ki67 fue del 61,96%, y del p53, del 44,93%. El CIS estuvo presente en 60 pacientes (42,9%), siendo en el 28,6% de alto grado y 14,3% de no alto grado.

A 74 pacientes se les realizó BGC, siendo positiva en 14 pacientes (18,9%), con micrometástasis en 1 paciente (1,4%) y negativa en 59 (79,7%). A 12 pacientes se les realizó directamente linfadenectomía axilar sin PAAF previa (8,6%) y 31 pacientes (22,1%) presentaron adenopatías positivas al diagnóstico.

Cincuenta y cuatro (38,8%) pacientes presentaron adenopatías histológicamente positivas y no se pudo conocer el resultado en 1 paciente.

La invasión linfovascular se observó en 15 pacientes (11%), la invasión perineural en 1 paciente (0,7%) y no se identificó adenosis microglandular en ninguna de las muestras posoperatorias de las pacientes con o sin recidiva tumoral. Los resultados anatomopatológicos se reflejan en la **tabla 27**.

TABLA 27. RESULTADOS DE LOS FACTORES ANATOMOPATOLÓGICOS

RESULTADOS DE LOS FACTORES ANATOMOPATOLÓGICOS	
<b>Tamaño AP (n=100)</b>	Media: 22,24±18,4mm Mediana: 18mm (P <sub>25-75</sub> :10-28,75)
<b>Tipo histológico</b>	Ductal infiltrante: 118 (84,3%) Estirpe no usual: 16 (11,4%) Lobulillar infiltrante: 6 (4,3%)
<b>Grado nuclear(n=136)</b>	Media: 2,47± 0,5; Mediana: 2 (P <sub>25-75</sub> :2-3) Grado 1: 2 (1,5%) Grado 2: 68 (50%) Grado 3: 66 (48,5%)
<b>Scarf-Bloom (n=136)</b>	Media 7,1±1,04; Mediana: 7 (P <sub>25-75</sub> :6-8)
<b>CK5/6 (n=134)</b>	Presente: 63 (47%) Ausente: 71 (53%)
<b>Ki67 (%)</b>	Media: 61,96±26,7; Mediana: 70 (P <sub>25-75</sub> :40-80)
<b>p53 (%) (n=136)</b>	Media: 44,93±42.03; Mediana: 47,50 (P <sub>25-75</sub> :0-90)
<b>CIS</b>	Presente: 60 (42,9%) Alto grado: 40 (28,6%) Grado no alto: 20 (14,3%)
	Ausente: 80 (57,1%)
<b>Adenopatías AP</b>	Positivas: 54 (38,6%) Negativas: 86 (61,4%)
<b>Invasión linfovascular (n=136)</b>	Positiva: 15 (11%) Negativa: 120 (88,2%)
<b>Invasión perineural (n=136)</b>	Positiva: 1 (0,7%) Negativa: 135 (99,3%)
<b>Adenosis microglandular</b>	0 pacientes

### 4.1.3 Variables terapéuticas

Del total de 140 pacientes, 88 mujeres (62,9%) recibieron neoadyuvancia.

Se realizó CC en 94 pacientes (67,1%), MT a 39 (27,9%) y 7 pacientes (5%) no fueron intervenidas por diagnóstico de CM metastásico (**tabla 28**). Todas las pacientes recibieron quimioterapia adyuvante, independientemente del tratamiento médico-quirúrgico realizado.

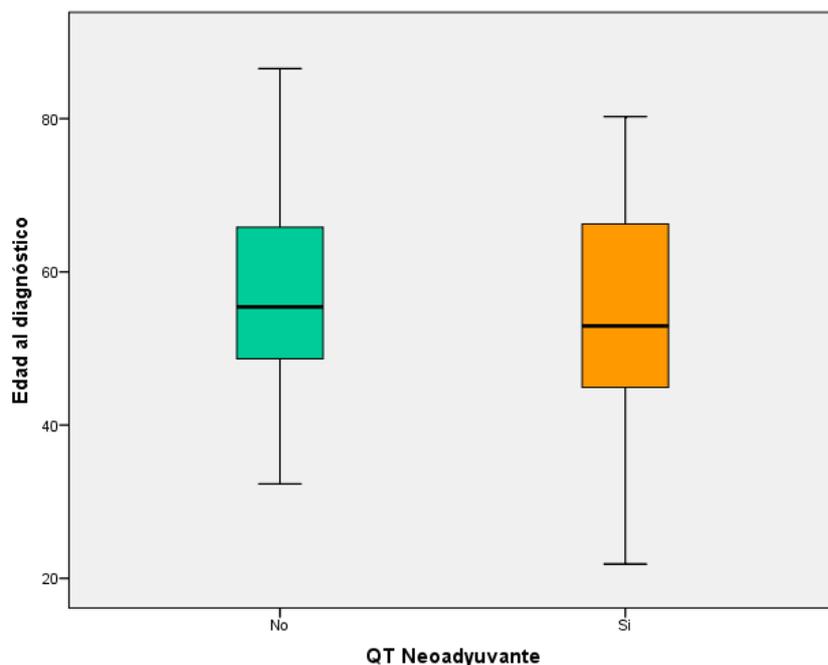
**TABLA 28. RESULTADOS DESCRIPTIVOS TERAPÉUTICOS**

<b>RESULTADOS DESCRIPTIVOS TERAPÉUTICOS</b>	
<b>QTN</b>	Si: 88 (62,9%) No: 52 (37,1%)
<b>Tipo de cirugía</b>	CC: 94 (67,1%) MT: 39 (27,9%) No intervenidas: 7 (5%)
<b>Tipo de cirugía en pacientes con y sin QTN</b>	<b><u>QTN:</u></b> CC: 59 (67%) MT: 25(28,4%) No intervenidas: 4 (4,5%)
	<b><u>No QTN:</u></b> CC: 35 (67,3%) MT: 14 (26,9%) No intervenidas: 3 (5,8%)

La media y mediana de edad de las pacientes tratadas con QTN fue de 55 años. Mientras que en las pacientes no tratadas con QTN la media y mediana fue 57 y 54 años, respectivamente (**tabla 29 y gráfica 1**).

Tabla 29. Media y mediana de edad según QTN

QTN	N	Media	IC	Mediana	P <sub>25-75</sub>
Si	88	54,66	28-81,32	52,94	44,9-66,4
No	52	56,97	33,25-80,7	55,43	48,5-65,9



Gráfica 1. Edad al diagnóstico en pacientes con y sin tratamiento QTN.

#### 4.1.3.1 Pacientes tratadas con QTN

Las pacientes recibieron una media de 6 ciclos de QTN con combinaciones secuenciales o combinados de antraciclina y taxanos.

En este grupo de pacientes, la mediana del tamaño de las lesiones en RM fue de 34mm y los valores medios cuantitativos de realce máximo intratumoral fueron  $1.692,40 \pm 371,04$ . El TTP medio fue al 2º minuto y la curva funcional más prevalente fue la tipo 2. El valor medio de CDA en estas pacientes fue  $1,24 \times 10^{-3} \pm 0,25 \times 10^{-3}$ . La mediana del tamaño tumoral AP fue de 18mm. El tipo histológico ductal infiltrante fue el más frecuente, con medianas de Scarf-Bloom, Ki67 y p53 de 7, 70 y 60, respectivamente. Los resultados se muestran en la **tabla 30**.

**TABLA 30. RESULTADOS DESCRIPTIVOS RADIO-PATOLÓGICOS EN  
PACIENTES TRATADAS CON QTN**

<b>RESULTADOS RADIO-PATOLÓGICOS EN PACIENTES TRATADAS CON QTN</b>	
<b>EDAD Y FACTORES RADIOLÓGICOS</b>	
<b>Edad al diagnóstico</b>	Media: 54,66±13,6; Mediana: 52,94 (P <sub>25-75</sub> :44,9-66,4)
<b>Tamaño tumoral en RM</b>	Media: 39,48±19,68mm; Mediana: 34mm (P <sub>25-75</sub> :27-50)
<b>Necrosis (señal T2 en RM)</b>	Hipo/isointenso: 21 (23,9%) Hiperintenso: 67 (76,1%)
<b>Morfología general de realce</b>	Realce nodular: 76 (86,4%) Realce no nodular: 12 (13,6%)
<b>Adenopatías en RM</b>	Si: 43 (48,9%) No: 45 (51,1%)
<b>Intensidad de señal basal</b>	Media: 611,67±160,12 Mediana: 599 (P <sub>25-75</sub> :520,5-692)
<b>TTP (time to peak)</b>	Media: 2,23±1,34; Mediana: 2 (P <sub>25-75</sub> :1-3) 1º minuto: 1614,4±362,3; Mediana: 1588(P <sub>25-75</sub> :1352,75-1791,5) 2º minuto: 1651,13±365,4; Mediana: 1612,5(P <sub>25-75</sub> :1389-1861,5) 3º minuto: 1620,42±361,29; Mediana: 1594(P <sub>25-75</sub> :1374-1815,25) 4º minuto: 1593,45±363,88; Mediana: 1592(P <sub>25-75</sub> :1336-1791) 5º minuto: 1557,57±360,12; Mediana: 1565(P <sub>25-75</sub> :1320-1756) 6º minuto: 1550,20±367,25; Mediana: 1549(P <sub>25-75</sub> :1304-1778,5)
<b>Curvas funcionales</b>	Tipo 1: 3 (3,4%) Tipo 2: 51 (58%) Tipo 3: 34 (38,6%)
<b>CDA</b>	Media: 1,24x10 <sup>-3</sup> ±0,25x10 <sup>-3</sup> Mediana: 1,19x10 <sup>-3</sup> (P <sub>25-75</sub> :1,08-1,35x10 <sup>-3</sup> )
<b>FACTORES ANATOMOPATOLÓGICOS</b>	
<b>Tamaño tumoral AP</b>	Media: 23,62±23,53 Mediana: 18 (P <sub>25-75</sub> : 3,5-30,75)
<b>Tipo histológico</b>	CDI: 78 (88,6%) CLI: 5 (5,7%) Estirpe no usual: 5 (5,7%)
<b>Scarf-Bloom</b>	Media: 7,15±0,96; Mediana: 7 (P <sub>25-75</sub> :6-8)
<b>% de Ki67</b>	Media: 64,07±25,35; Mediana: 70 (P <sub>25-75</sub> :40-83,75)
<b>% de p53</b>	Media: 46,33±42,08; Mediana: 60 (P <sub>25-75</sub> :0-90)
<b>Adenopatías AP</b>	Si: 45 (51,1%) No: 43 (48,9%)

#### 4.1.4 Respuesta radio-patológica a la QTN

##### 4.1.4.1 Respuesta Radiológica

De las 88 pacientes que recibieron QTN, solo se evaluó la respuesta radiológica en 60 pacientes debido a: fallecimiento o complicación durante el tratamiento; intervención quirúrgica sin realización de RM de control.

En 5 pacientes no se evaluó la respuesta morfológica al ser difícil su correcta valoración.

La respuesta fue completa en 22 pacientes (36,7%), parcial en 34 (56,7%) y no respuesta en 4 casos (6,7%). La reducción parcial concéntrica fue el tipo morfológico de respuesta radiológica más frecuente en 30 pacientes (54,5%).

##### 4.1.4.2 Respuesta Patológica

La respuesta patológica se evaluó en 70 pacientes. Se obtuvo un grado 5 de respuesta en 30 pacientes (42,9%), grado 2, 3 o 4 en 33 (47,1%) y grado 1 en 7 casos (10%).

Cuatro pacientes que recibieron QTN no fueron intervenidas posteriormente por progresión de su enfermedad o fallecimiento.

La correlación radio-patológica se realizó en 56 pacientes, siendo muy alta en 44 pacientes (78,6%), obteniendo un índice Kappa=0,601.

Los principales resultados descriptivos se muestran en la **tabla 31**.

**TABLA 31. RESPUESTA RADIO-PATOLÓGICA A LA QTN**

<b>RESPUESTA RADIO-PATOLÓGICA A LA QTN</b>	
<b>Respuesta radiológica en RM (60 pacientes)</b>	Completa: 22 (36,7%) Parcial mayor: 20 (33,3%) Parcial menor: 14 (23,3%) No respuesta: 4 (6,7%)
<b>Respuesta morfológica en RM (55 pacientes)</b>	Completa: 18 (32,7%) Concéntrica: 30 (54,5%) Fragmentada: 5 (9,1%) No respuesta: 2 (3,6%)
<b>Respuesta patológica (70 pacientes)</b>	Grado 5: 30 (42,9%) Grado 4: 18 (25,7%) Grado 3: 10 (14,3%) Grado 2: 5 (7,1%) Grado 1: 7 (10%)
<b>Correlación radio-patológica (56 pacientes)</b>	Kappa = 0,601

#### **4.1.5 Seguimiento**

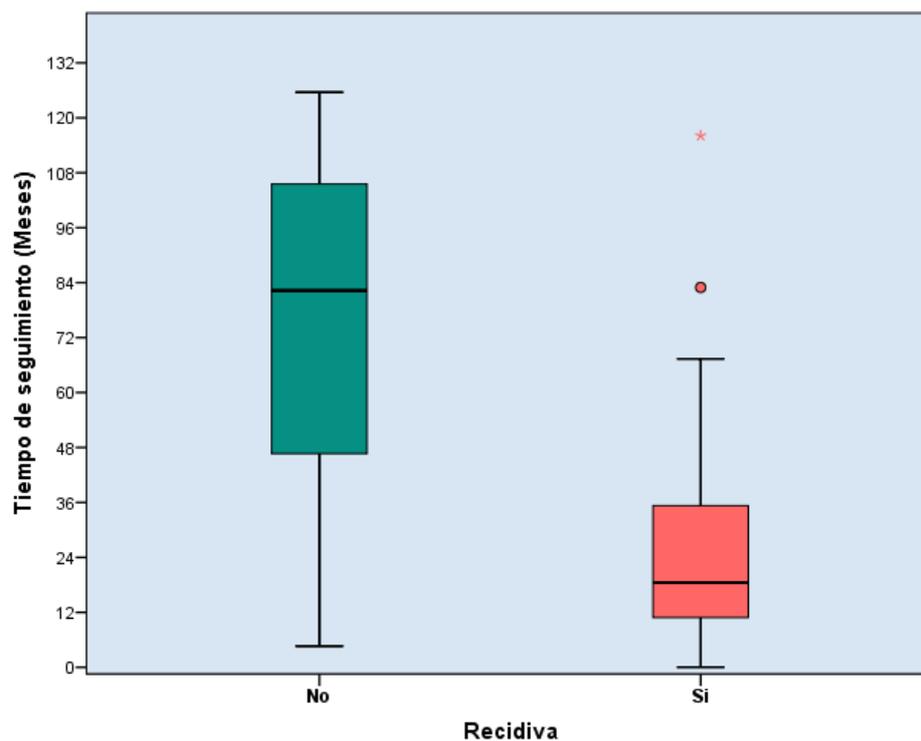
La recidiva tumoral se observó en 47 (34,7%) pacientes. La media y mediana de edad al diagnóstico de las pacientes que recidivaron fue 57,2 y 56,4 años, respectivamente. En las pacientes sin recidiva tumoral la media de edad fue de 54,6 y la mediana de 53,3 años.

La recidiva local fue la más frecuente, presente en 16 (11,8%), seguida de la visceral en 10 (7,4%), varios órganos en 12 (8,8%), ósea en 5 (3,7%), ganglionar (1,5%) y cerebral en 2 (1,5%). Se realizó biopsia de la recidiva en 18 pacientes (56,3%). De este grupo 17 pacientes (36,2%) fueron tratadas de la recidiva tumoral finalizando el seguimiento. Sin embargo, 35 (25%) pacientes fallecieron durante el seguimiento.

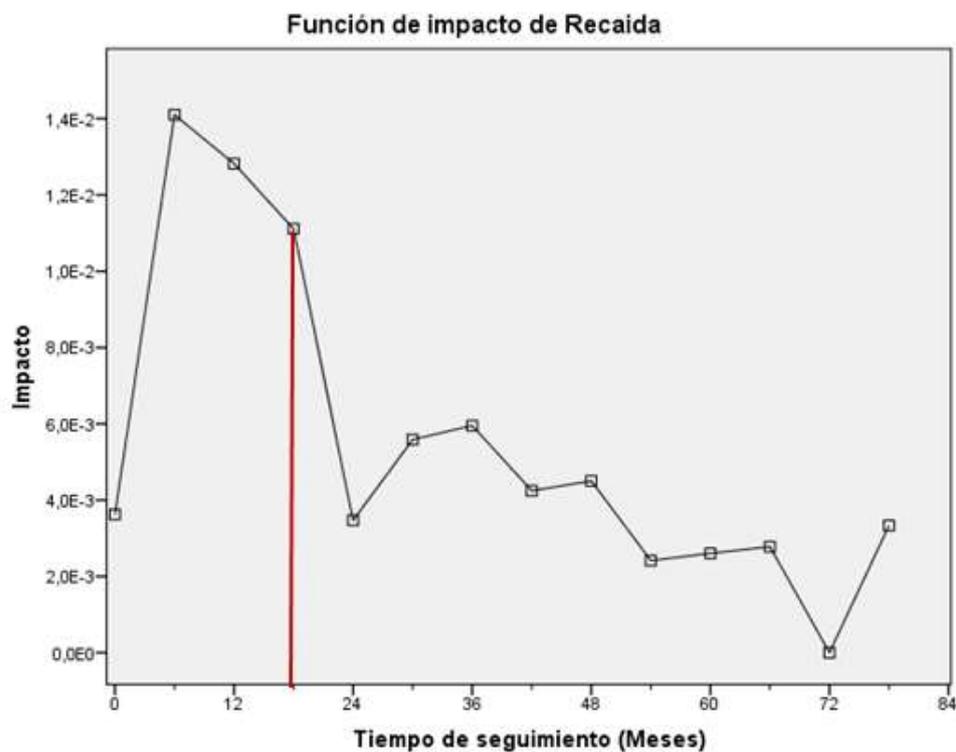
La mediana de seguimiento en las pacientes sin recidiva tumoral fue de 82,3 meses mientras que en las pacientes con recidiva fue de 18,5 meses. El máximo tiempo de seguimiento fue de 125,6 meses para las pacientes sin recidiva y de 116 meses para las pacientes con recidiva. El mínimo tiempo de seguimiento de las pacientes sin recidiva tumoral fue de 16 meses (excepto en 2 pacientes que fallecieron a los 4 y 9 meses), tiempo que hemos considerado adecuado ya que la mayor tasa de impacto de mortalidad transcurre en los primeros 18 meses (**tabla 32 y gráficas 2 y 3**).

Tabla 32. Seguimiento (meses) según recidiva

Recidiva	N	Media	IC	Mediana	P <sub>25-75</sub>
Si	47	26,02	19,2-32,8	18,5	10,8-36,14
No	93	74,45	67,5-81,4	82,3	45,7-105,75



Gráfica 2. Tiempos de seguimiento con y sin recidiva tumoral



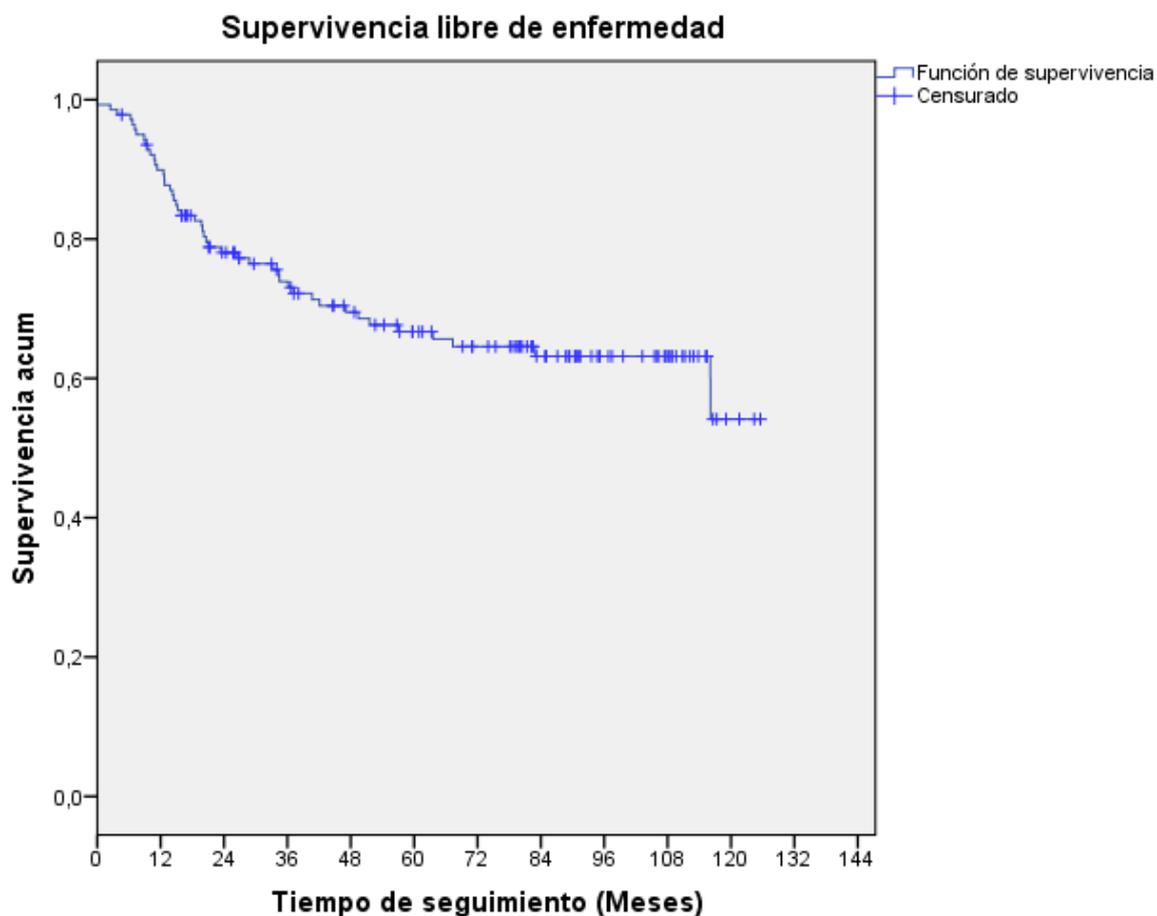
**Gráfica 3.** Impacto de Recaída

(Tasa relativa media de muerte por mes y por pacientes expuestas).  
Las pacientes expuestas son aquellas que están vivas hasta el mes anterior.

El análisis de supervivencia de Kaplan-Meier determinó una media estimada de SLE de 88,4 meses (7,366 años) y una probabilidad de SLE a los 5 años del 66,7% y a los 10 años del 54,2% (**Tabla 33 y Gráfica 4**).

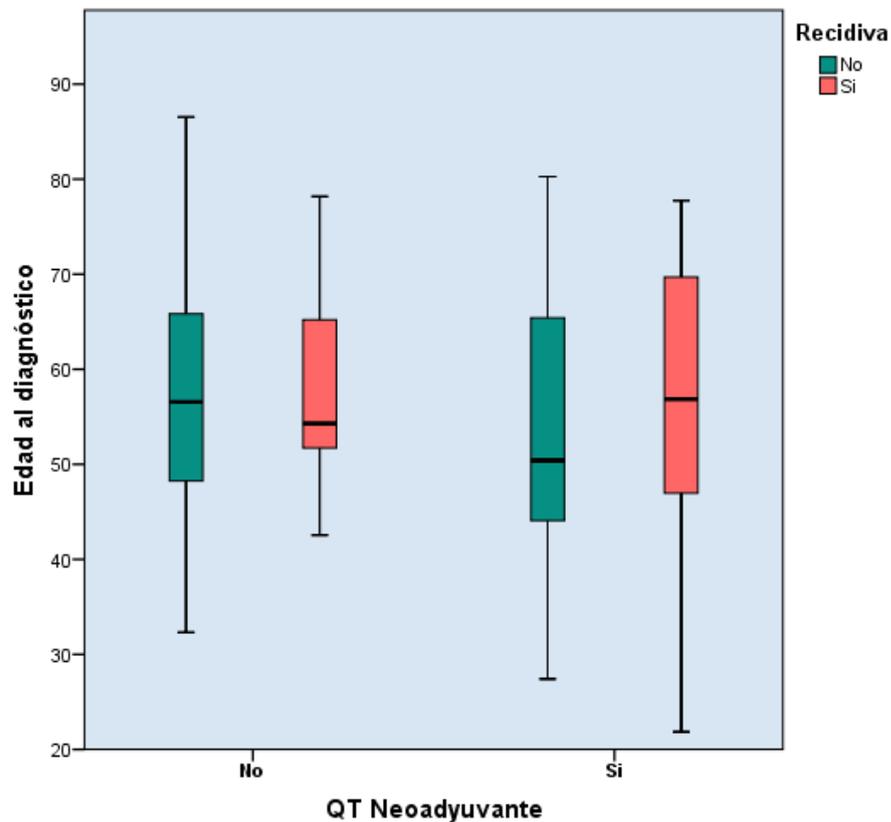
Tabla 33. Supervivencia global

Supervivencia	Media estimada de SLE	IC 95% Media SLE	Probabilidad supervivencia a los 5 años	IC 95% de probabilidad supervivencia 5 años
Global	88,4	79,8-97	66,7%	58,5-74,32



Gráfica 4. Supervivencia acumulada libre de enfermedad.

La mediana de edad al diagnóstico fue similar en las pacientes que recibieron o no QTN, de 52,9 y 55,4 años, respectivamente. Sin embargo, se aprecia una ligera diferencia (no significativa  $p=0,51$ ) de edad al diagnóstico en las pacientes que recibieron QTN y presentaron o no recidiva (56,8 y 50,4 años, respectivamente). **Gráfica 5.**



**Gráfica 5.** Edad al diagnóstico según tratamiento QTN y recidiva.

De las 88 pacientes tratadas con QTN, 34 (38,6%) presentaron recidiva y 54 (61,4%) no. En las pacientes que no recibieron QTN el porcentaje de recidivas fue inferior (25% 13/52).

## 4.2 CORRELACIÓN PRONÓSTICA

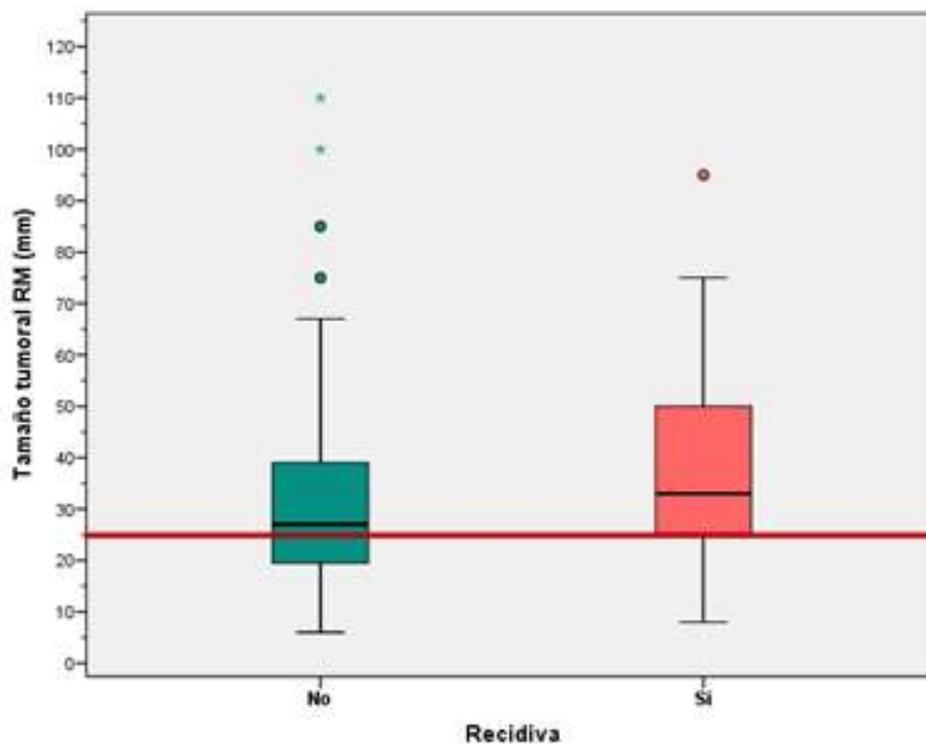
### 4.2.1 Correlación pronóstica de los factores radiológicos

#### 4.2.1.1 *Tamaño tumoral RM*

El tamaño tumoral en RM mostró diferencias significativas en relación a la recidiva, así la mediana de tamaño en las pacientes que no recidivaron fue de 27mm mientras que la de las que si recidivaron era de 33mm ( $p=0,047$ ). **Tabla 34 y gráfica 6.**

**Tabla 34. Tamaño tumoral en RM (mm) según recidiva**

Recidiva	N	Media	IC	Mediana	P <sub>25-75</sub>
Si	46	37	31,8-42,3	33	25-50
No	92	31,5	27,6-35,5	27	19,25-39



**Gráfica 6.** Tamaño tumoral en RM según recidiva. La línea roja muestra el valor de 25mm.

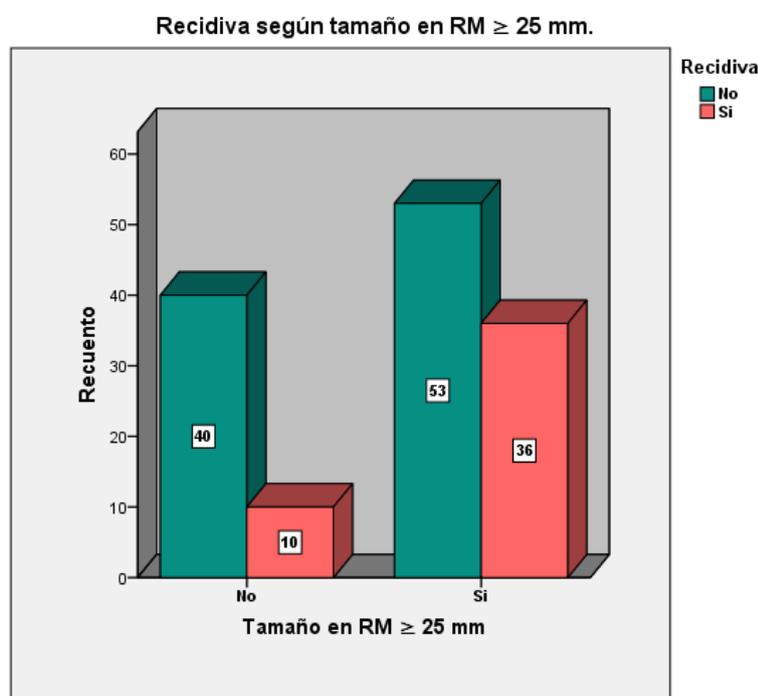
Para facilitar la interpretación de este dato buscamos un punto de corte de tamaño tumoral que discriminase las pacientes con recidiva y sin ella, y elegimos un tamaño de 25mm. ya que coincidía con el percentil 25 (P25) de las pacientes con recidiva, por lo que el 75% de ellas tenían un tamaño superior a este.

Se demostró una significativa diferencia en la proporción de pacientes con recidiva en el grupo de tamaño igual o superior a 25mm. (p=0,01). **Tabla 35 y gráficas 6 y 7.**

**Tabla 35. Recidiva según tamaño en RM  $\geq 25$  mm.**

			Recidiva		Total % total
			No	Si	
<b>Tamaño RM <math>\geq 25</math> mm</b>	<b>No</b>	Recuento	40	10	50
		% Tamaño RM $\geq 25$ mm	80,0%	20,0%	36,2%
	<b>Si</b>	Recuento	53	36	88
		% Tamaño RM $\geq 25$ mm	59,6%	40,4%	63,8%
<b>Total</b>		Recuento	93	46	138
		% Tamaño RM $\geq 25$ mm	66,9%	33,1%	100,0%

Existe un 20,4% (IC 95%:5,4-35,4) más de recidivas en el grupo de tamaño tumoral en RM  $\geq 25$ mm.

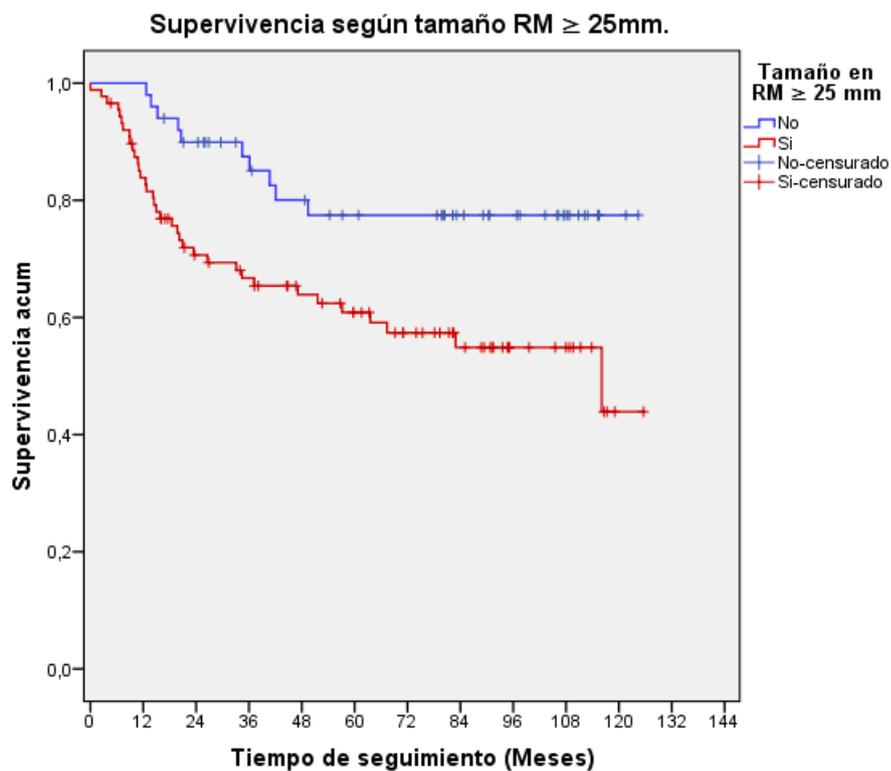


**Gráfica 7. Recidiva según tamaño en RM  $\geq 25$ mm.**

Al analizar la SLE según tamaño superior o igual a 25mm, encontramos igualmente diferencias significativas ( $p=0,01$ ). **Tabla 36 y gráfica 8.**

**Tabla 36. SLE según tamaño en RM  $\geq 25$ mm.**

Tamaño en RM $\geq 25$ mm.	Media estimada de SLE	IC 95% Media SLE	Probabilidad supervivencia a los 5 años	IC 95% de probabilidad supervivencia 5 años
No	103,1	91,4-114,8	77,5%	65-90
Si	80,4	69,1-91,6	61,3%	50,8-71,8



**Gráfica 8.** Supervivencia según tamaño en RM  $\geq 25$  mm.

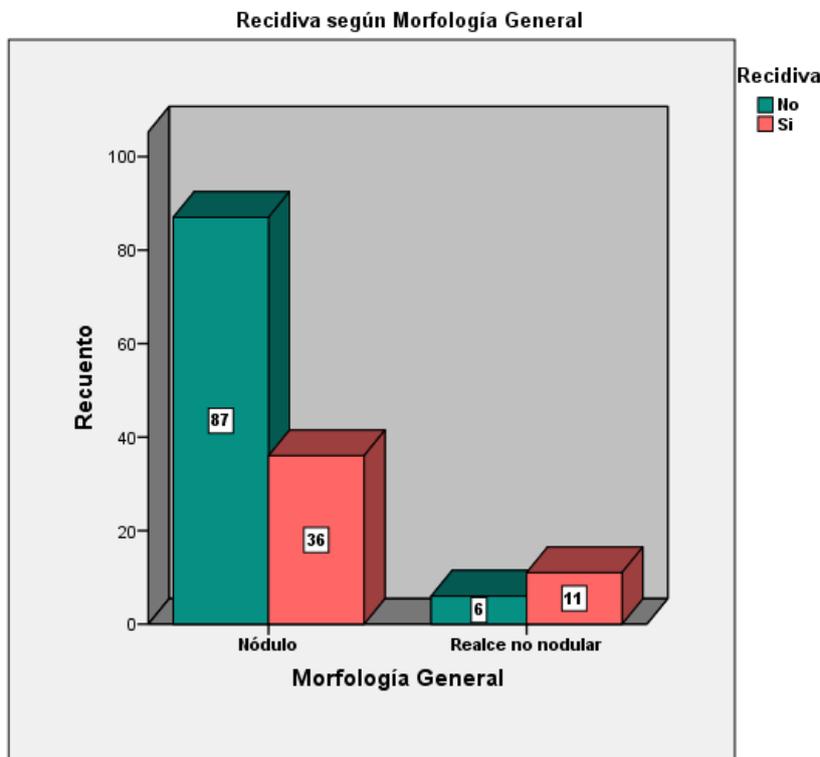
Cabe reseñar que las pacientes con un tamaño tumoral inferior a 25 mm. no mostraron más recidivas a partir del cuarto año de seguimiento.

#### 4.2.1.2 Morfología general del realce tumoral

Se observó un mayor porcentaje de recidivas en las pacientes con realce no nodular (64,7%) frente a las pacientes con realce nodular (29,3%), existe un 35,4% (IC 95%:11,3-59,5) más de recidivas si el realce es no nodular. Esta diferencia resultó estadísticamente significativa ( $p=0,004$ ). Los resultados se muestran en la **tabla 37** y en la **gráfica 8**.

**Tabla 37. Recidiva según la morfología general de realce**

			Recidiva		Total
			No	Si	% total
Tipo de realce	Realce nodular	Recuento	87	36	123
		% Tipo de realce	70,7%	29,3%	87,9%
	Realce no nodular	Recuento	6	11	17
		% Tipo de realce	35,3%	64,7%	12,1%
Total	Recuento		93	47	140
	% Tipo de realce		66,4%	33,6%	100,0%

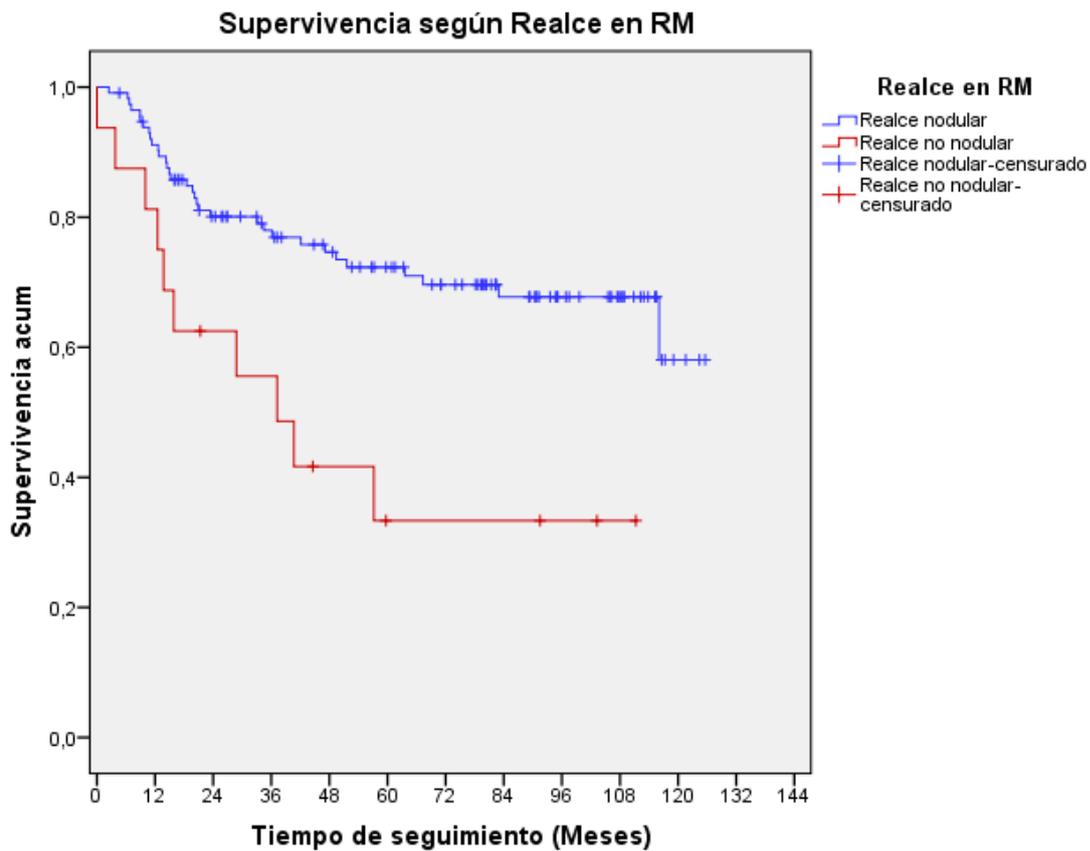


**Gráfica 8.** Recidiva según morfología general de realce en RM.

Se demostró una correlación entre realce no nodular y una menor SLE ( $p=0,001$ ) (Tabla 38 y gráfica 9).

Tabla 38. SLE según morfología general de realce

Realce en RM	Media estimada de SLE	IC 95% Media SLE	Probabilidad supervivencia a los 5 años	IC 95% de probabilidad supervivencia 5 años
Realce nodular	93,2	84,4-102	71,8%	63,4-80,2
Realce no nodular	50,8	29,6-72,1	31,4%	7,9-54,9



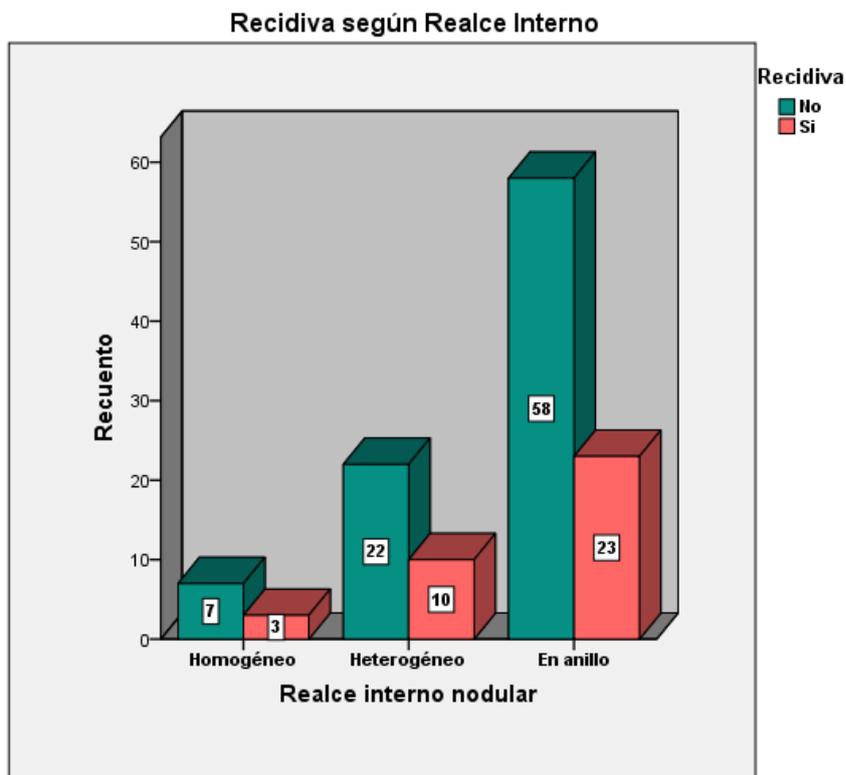
Gráfica 9. Supervivencia según la morfología general de realce en RM.

#### 4.2.1.3 Realce interno en el realce nodular

La proporción de recidivas fue similar para los 3 tipos de realce interno ( $p=0,96$ ). **Tabla 39** y **gráfica 10**.

**Tabla 39. Recidiva según realce interno nodular**

			Recidiva		Total
			No	Si	% total
Realce interno nodular	Homogéneo	Recuento	7	3	10
		% dentro de recidiva	70%	30%	8,1%
	Heterogéneo	Recuento	22	10	32
		% dentro de recidiva	68,8%	31,2%	26%
	En anillo	Recuento	58	23	81
		% dentro de recidiva	71,6%	28,4%	65,6%
Total		Recuento	86	36	123
		% dentro de recidiva	100,0%	100,0%	100,0%

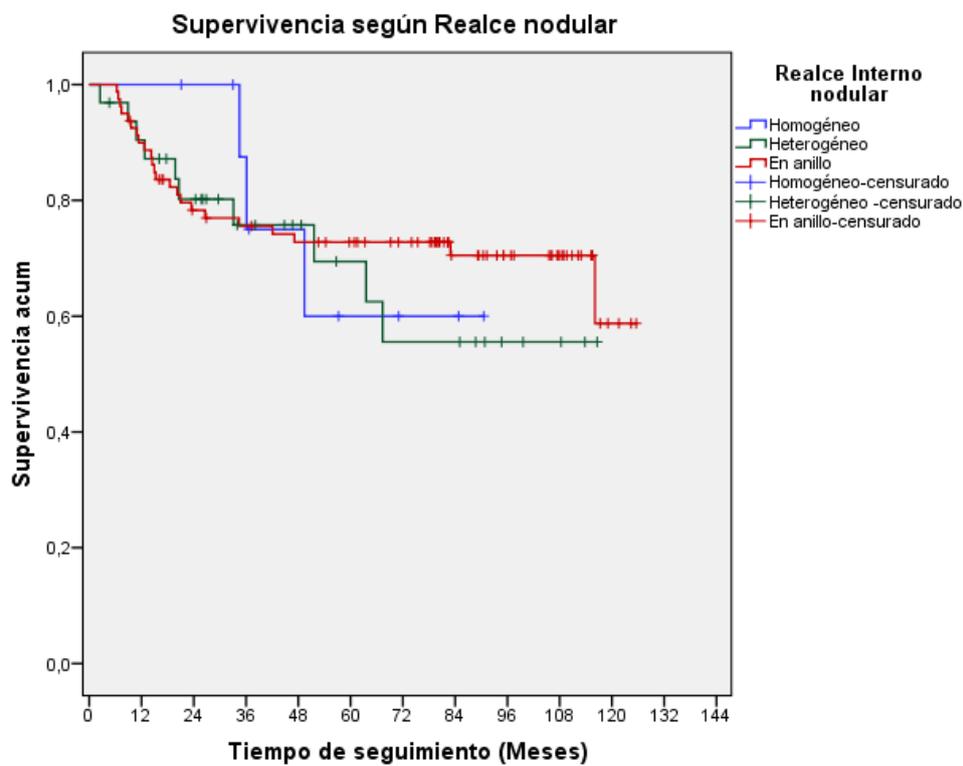


**Gráfica 10.** Recidiva según realce interno en pacientes con realce nodular.

Tampoco existió diferencia entre el realce interno y la SLE ( $p=0,77$ ). **Tabla 40 y gráfica 11.**

**Tabla 40. SLE según realce interno nodular**

Realce nodular	Media estimada de SLE	IC 95% Media SLE	Probabilidad supervivencia a los 5 años	IC 95% de probabilidad supervivencia 5 años
Homogéneo	70,6	52,8-88,4	60%	24,3-95,7
Heterogéneo	81,1	63,8-98,5	69,4%	50,6-88,2
En Anillo	94,6	84-105,4	73,1%	63,3-83



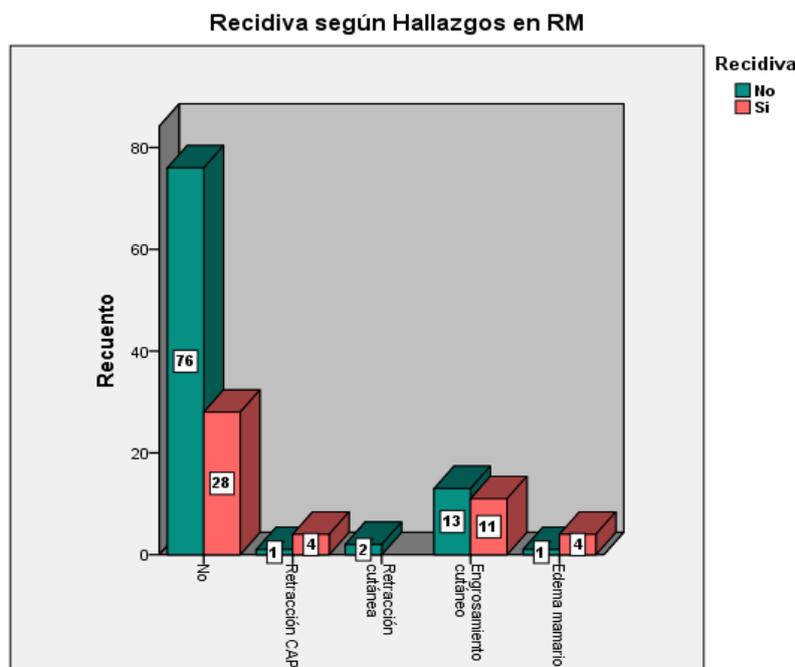
**Gráfica 11.** Supervivencia según realce interno en pacientes con realce nodular.

4.2.1.4 Hallazgos asociados en RM

Se apreció mayor porcentaje de recidiva en los casos de retracción del CAP y de edema mamario resultado estadísticamente significativo,  $p=0,006$ . De igual modo presentaron menor SLE ( $p<0,001$ ). Tablas 41 y 42 y gráficas 12 y 13.

Tabla 41. Recidiva según hallazgos asociados en RM

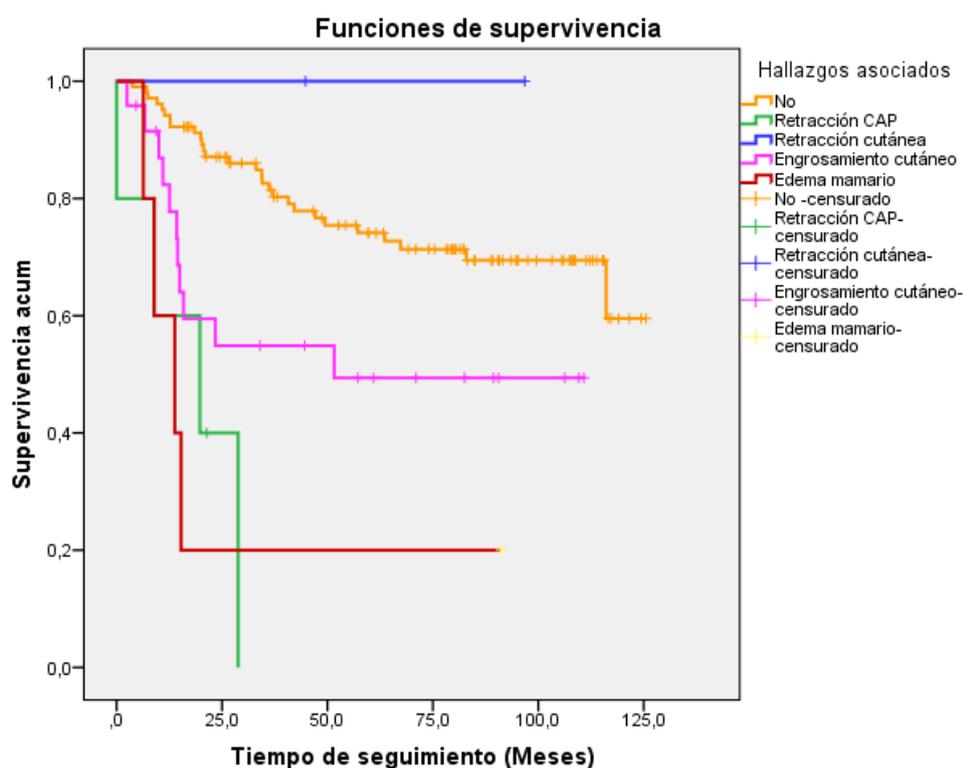
			Recidiva		Total
			No	Si	
Hallazgos asociados en RM	No	Recuento	76	28	103
		% Hallazgos asociados	73,1%	26,9%	74,3%
	Retracción CAP	Recuento	1	4	5
		% Hallazgos asociados	20,0%	80,0%	3,6%
	Retracción cutánea	Recuento	2	0	2
		% Hallazgos asociados	100,0%	0,0%	1,4%
	Engrosamiento cutáneo	Recuento	13	11	24
		% Hallazgos asociados	54,2%	45,8%	17,1%
	Edema mamario	Recuento	1	4	5
		% Hallazgos asociados	20,0%	80,0%	3,6%
<b>Total</b>		Recuento	93	47	140
		% Hallazgos asociados	66,4%	33,6%	100,0%



Gráfica 12. Recidiva según los hallazgos asociados en RM.

Tabla 42. SLE según hallazgos asociados en RM

Hallazgos asociados en RM	Media estimada de SLE	IC 95% Media SLE	Probabilidad supervivencia a los 5 años	IC 95% de probabilidad supervivencia 5 años
No	97	88-105,9	74,4	65,4-83,4
Retracción CAP	17,2	5,8-28,7	0	0
Retracción cutánea	--	--	--	--
Engrosamiento cutáneo	63,3	43,2-83,4	49,4	28-70,7
Edema mamario	27,1	0-55,4	20	0-55



Gráfica 13. Supervivencia según los hallazgos asociados en RM.

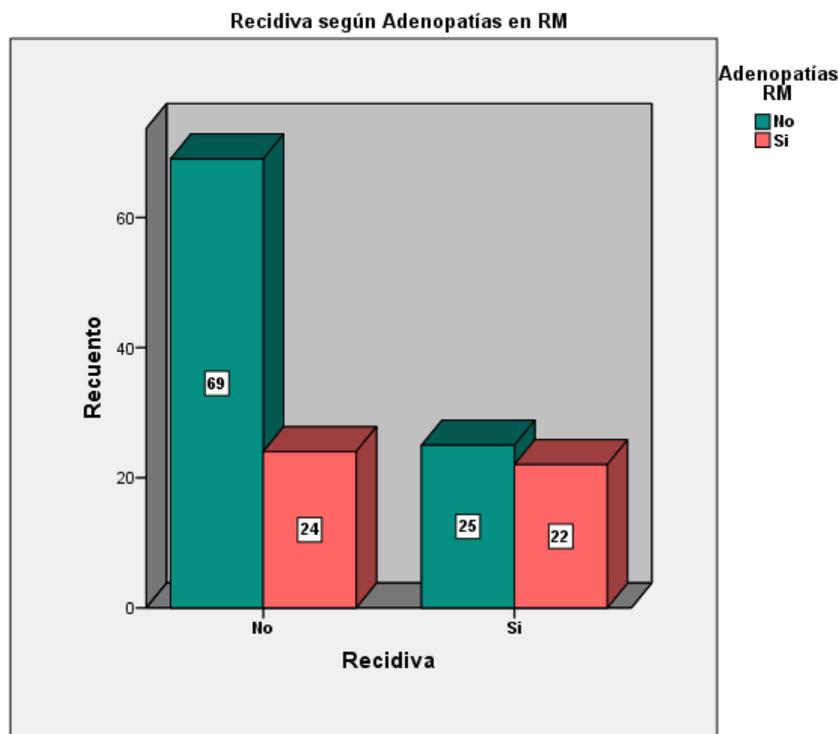
#### 4.2.1.5 Adenopatías en RM

Se encontró una mayor proporción de recidivas en las pacientes que presentaban adenopatías en RM ( $p=0,01$ ). **Tabla 43 y gráfica 14.**

**Tabla 43. Recidiva según adenopatías en RM**

			Recidiva		Total
			No	Si	
Adenopatías en RM	No	Recuento	69	25	89
		% de Adenopatías RM	73,4%	26,6%	65,9%
	Si	Recuento	24	22	46
		% de Adenopatías RM	52,2%	47,8%	34,1%
Total		Recuento	93	47	140
		% de Adenopatías RM	66,4%	33,6%	100,0%

Las pacientes con adenopatías en RM tenían un 21,2% (IC 95%: 4,3-38,1) más de recidivas.

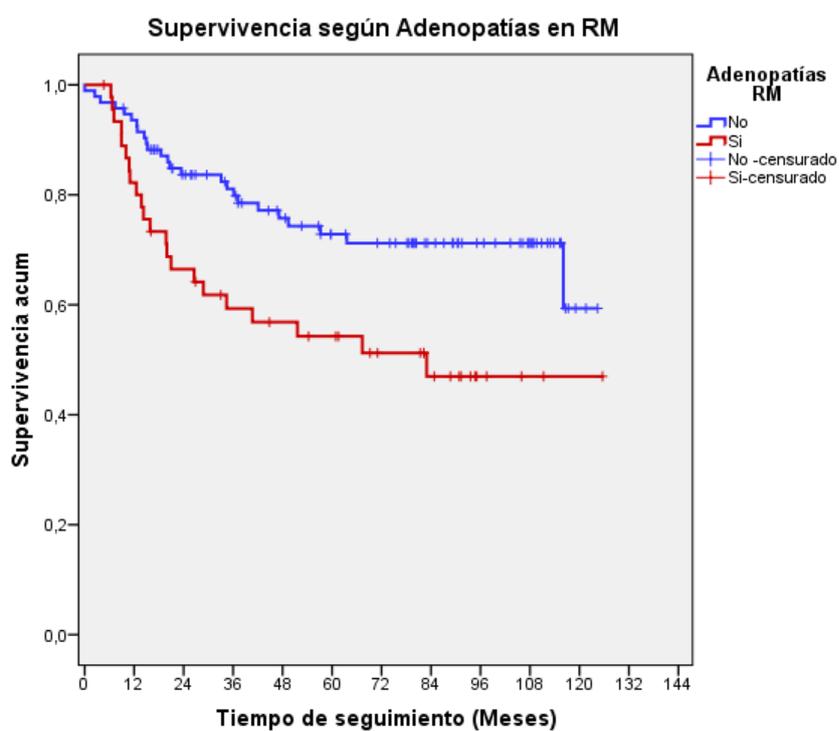


**Gráfica 14.** Recidiva según adenopatías en RM.

Igualmente existía una significativa menor SLE en las pacientes con adenopatías en RM ( $p=0,005$ ). **Tabla 44 y gráfica 15.**

**Tabla 44. SLE según adenopatías en RM**

Adenopatías en RM	Media estimada de SLE	IC 95% Media SLE	Probabilidad supervivencia a los 5 años	IC 95% de probabilidad supervivencia 5 años
No	95,3	85,6-105	72,8%	63,2-82,4
Si	73,3	57,6-88,9	54,3%	39,4-69,2



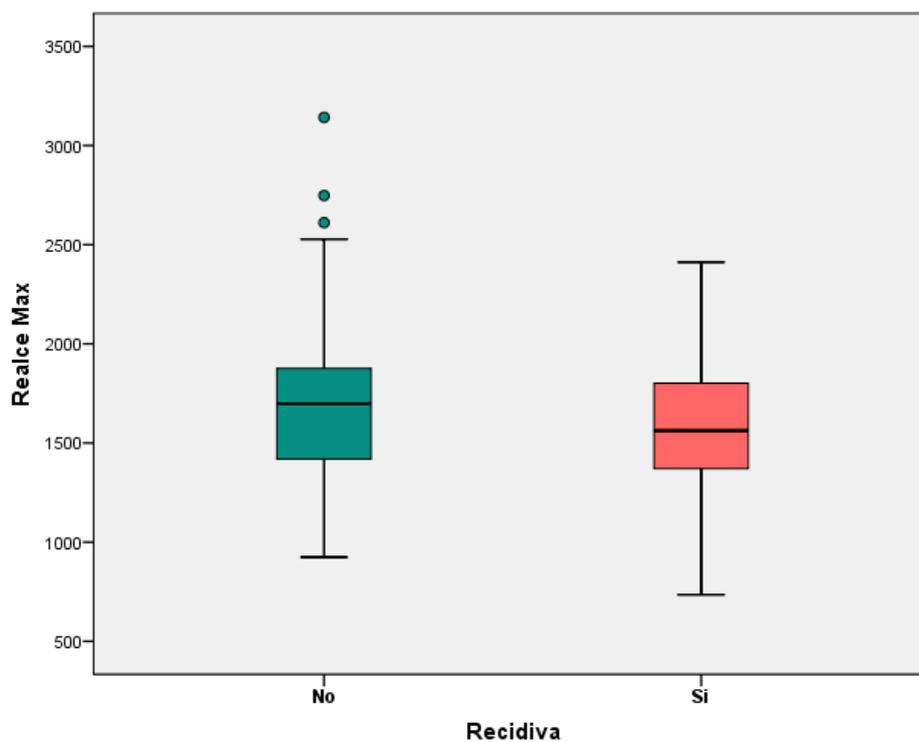
**Gráfica 15.** Supervivencia según adenopatías en RM.

#### 4.2.1.6 Realce máximo

Las medianas de realce máximo fueron de 1.562 y 1.690 en los grupos con y sin recidiva tumoral, respectivamente, sin alcanzar significación estadística ( $p=0,28$ ). **Tabla 45 y gráfica 16.**

**Tabla 45. Realce máximo según recidiva**

Recidiva	N	Media	IC	Mediana	P <sub>25-75</sub>
Si	47	1582,38	1467,8-1696,9	1562	1363-1812
No	93	1701,12	1620,6-1781,6	1690	1393,25-1870,5



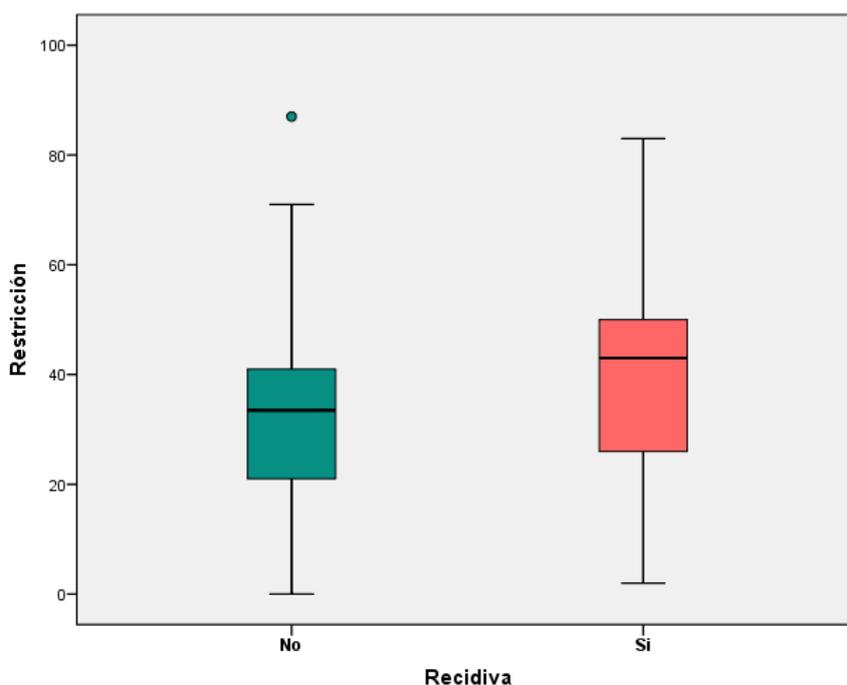
**Gráfico 16.** Realce máximo en RM según recidiva.

#### 4.2.1.7 Restricción a la difusión

La mediana de restricción a la difusión (porcentajes de difusión) era más alta en el grupo de recidivas (43% frente a 33,5%), sin significación estadística ( $p=0,145$ ). En 16 pacientes el ADC no se pudo calcular correctamente por error técnico. **Tabla 46 y gráfica 17.**

**Tabla 46. Restricción según recidiva**

Recidiva	N	Media	IC	Mediana	P <sub>25-75</sub>
Si	42	38,05	32,3-43,8	43	24,75-50,25
No	82	33,07	29,4-36,7	33,5	20,75-41



**Gráfica 17.** Restricción a la difusión según recidiva.

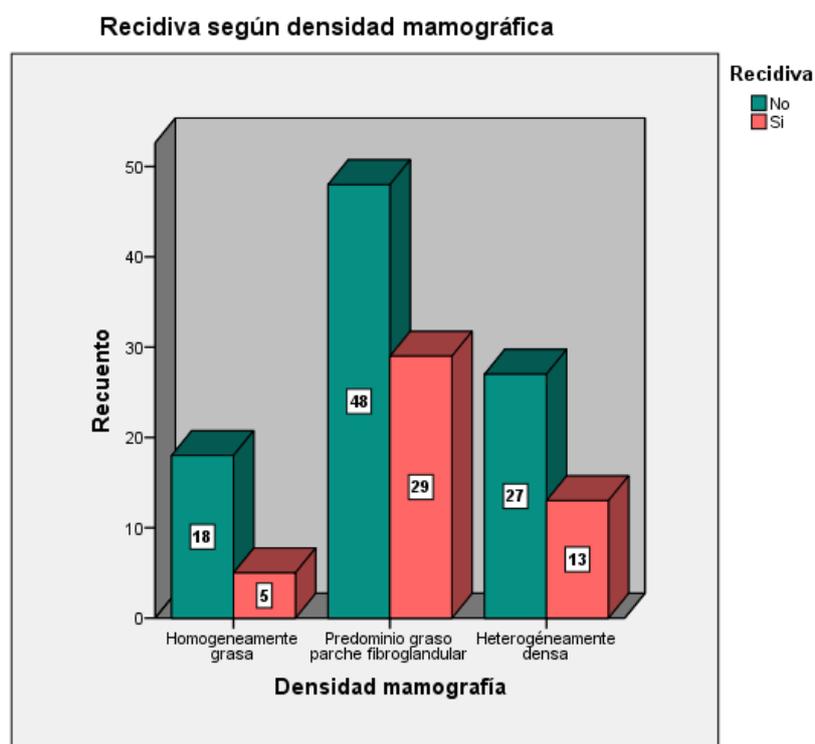
Los valores de máxima intensidad de realce no se correlacionaron con la restricción a la difusión ( $p=0,31$ ).

#### 4.2.1.8 Patrón de densidad mamográfica

No se observó relación entre el patrón de densidad mamográfica (D. M.) y un mayor índice de recidivas ( $p=0,36$ ). Los resultados quedan reflejados en la **tabla 47** y en la **gráfica 18**.

**Tabla 47.** Tabla de contingencia: densidad mamografía y recidiva

		Densidad mamografía			Total	
		Homogéneamente grasa	Predominio graso parcheado fibroglandular	Heterogéneamente densa		
Recidiva	No	Recuento	18	48	27	93
		% D. M.	78,3%	62,3%	67,5%	66,4%
	Si	Recuento	5	29	13	47
		% D. M.	21,7%	37,7%	32,5%	33,6%
Total		Recuento	23	77	40	140
		% D. M.	16,4%	55%	28,6%	100,0%



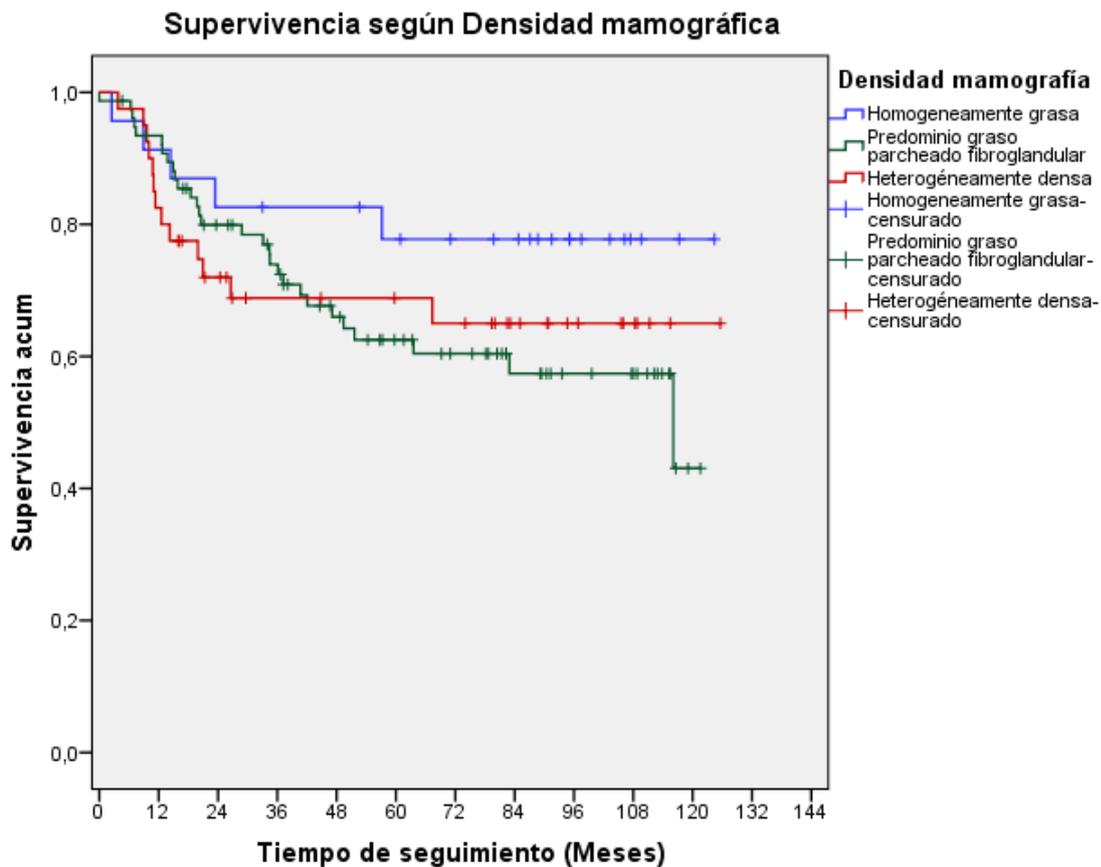
**Gráfica 18.** Recidiva según patrones densidad mamográfica.

La SLE según patrón mamográfico tampoco mostró diferencias significativas ( $p=0,32$ ).

Tabla 48 y gráfica 19.

Tabla 48. SLE según densidad mamográfica

Densidad Mamográfica	Media estimada de SLE	IC 95% Media SLE	Probabilidad supervivencia a los 5 años	IC 95% de probabilidad supervivencia 5 años
Homogéneamente grasa	101,6	83,7-119,5	77,7%	60,5-94,9
Predominio graso parcheado fibroglandular	82,4	71,3-93,5	62,5%	50,9-74,1
Heterogéneamente densa	88,5	71,9-105	68,8%	54,1-83,5



Gráfica 19. Supervivencia según densidad mamográfica

#### *4.2.1.9 Otros factores radiológicos*

El número de lesiones, la señal tumoral T2, el TTP y las curvas de realce no se asociaron con un peor pronóstico.

En el realce de tipo nodular, la morfología y los márgenes no presentaron significación estadística.

Del mismo modo, en los tumores con realce no nodular, la distribución y el tipo de realce interno tampoco asociaron diferencia estadística (**tabla 49**).

**TABLA 49. CORRELACIÓN PRONÓSTICA DEL NÚMERO LESIONAL, SEÑAL T2, MORFOLOGÍA, MARGEN, DISTRIBUCIÓN, REALCE INTERNO, TTP Y LAS CURVAS DE REALCE**

<b>CORRELACIÓN PRONÓSTICA DEL NÚMERO LESIONAL, SEÑAL T2, MORFOLOGÍA, MARGEN, DISTRIBUCIÓN, REALCE INTERNO, TTP Y LAS CURVAS DE REALCE</b>	
<b>Factores radiológicos</b>	<b>Significación estadística (<i>p</i>)</b>
<b>Número de lesiones</b>	Recidiva: $p=0,51$
	SLE: $p=0,60$
<b>Señal T2 (necrosis tumoral)</b>	Recidiva: $p=0,63$
	SLE: $p=0,34$
<b>Morfología (realce nodular)</b>	Recidiva: $p=0,60$
	SLE: $p=0,44$
<b>Margen (realce nodular)</b>	Recidiva: $p=0,19$
	SLE: $p=0,13$
<b>Distribución (realce no nodular)</b>	Recidiva: $p=0,68$
	SLE: $p=0,89$
<b>Realce interno (no nodular)</b>	Recidiva: $p=0,95$
	SLE: $p=0,77$
<b>TTP (time to peak)</b>	Recidiva: $p=0,62$
	SLE: $p=$ no calculable (variable cuantitativa)
<b>Curvas de realce</b>	Recidiva: $p=0,98$
	SLE: $p=0,99$

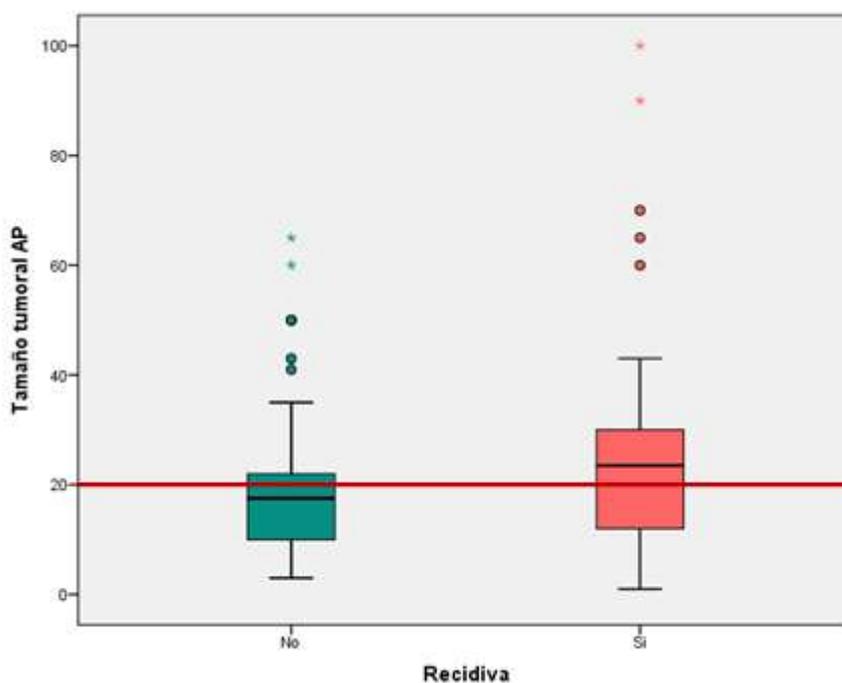
## 4.2.2 Correlación pronóstica de los factores anatómo-patológicos

### 4.2.2.1 Tamaño tumoral AP

Se observó relación entre la media y la mediana del tamaño tumoral AP y la recidiva tumoral, siendo esta diferencia significativa en la comparación de medianas ( $p=0,03$ ). **Tabla 50 y gráfica 20.**

**Tabla 50. Tamaño tumoral AP y recidiva**

Recidiva	N	Media	IC	Mediana	P <sub>25-75</sub>
Si	38	27	19,4-34,5	23,5	11,5-30
No	62	19,3	15,7-23	17,5	10-22



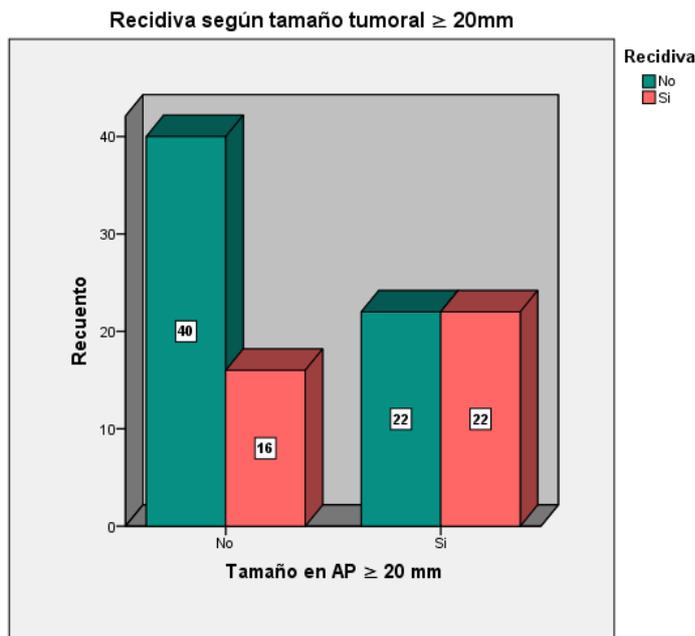
**Gráfica 20.** Tamaño tumoral AP según recidiva. La línea roja muestra el valor de 20mm.

Al observar un mayor tamaño tumoral en las pacientes con recidiva, buscamos un punto de corte que discriminase entre las pacientes con o sin recidiva, elegimos tamaño = 20 mm., ya que coincidía con P<sub>75</sub> de las pacientes sin recidiva.

De este modo, se demostró una significativa diferencia en la proporción de pacientes con recidiva en el grupo de tamaño superior o igual a 20mm. ( $p=0,03$ ). Existe un 21,4% (IC 95%: 2,5-40,3) más de recidivas si el tamaño AP  $\geq 20$ mm. **Tabla 51 y gráficas 20 y 21.**

**Tabla 51. Recidiva según tamaño en AP  $\geq 20$  mm.**

			Recidiva		Total
			No	Si	% total
<b>Tamaño AP <math>\geq 20</math> mm</b>	<b>No</b>	Recuento	40	16	56
		% Tamaño AP $\geq 20$ mm.	71,4%	28,6%	56%
	<b>Si</b>	Recuento	22	22	44
		% Tamaño AP $\geq 20$ mm.	50%	50%	44%
<b>Total</b>		Recuento	62	38	100
		% Tamaño AP $\geq 20$ mm.	62%	38%	100,0%

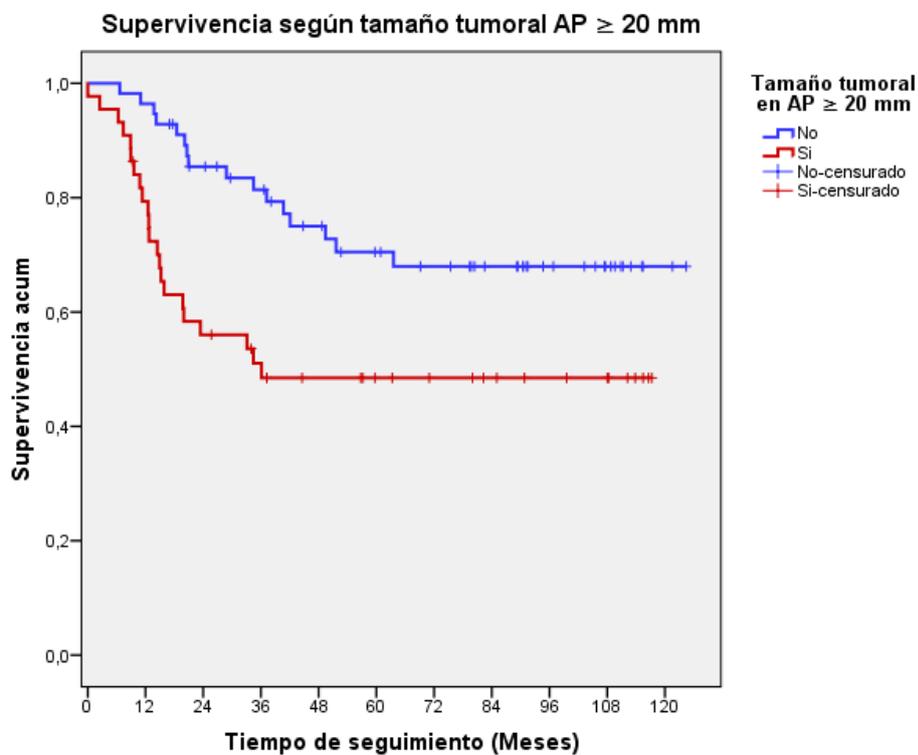


**Gráfica 21. Recidiva según tamaño tumoral superior o inferior a 20 mm.**

Al analizar la SLE según tamaño superior a 20 mm., encontramos igualmente diferencias significativas ( $p=0,007$ ). **Tabla 52 y gráfica 22.**

**Tabla 52. SLE según tamaño en AP  $\geq 20$  mm.**

Tamaño en AP $\geq 20$ mm.	Media estimada de SLE	IC 95% Media SLE	Probabilidad supervivencia a los 5 años	IC 95% de probabilidad supervivencia 5 años
No	94,6	82,3-106,8	70,5%	57,5-83,2
Si	64,7	49,3-80,2	48,5%	33,4-63,6-



**Gráfica 22.** Supervivencia según tamaño tumoral (superior o inferior a 20mm).

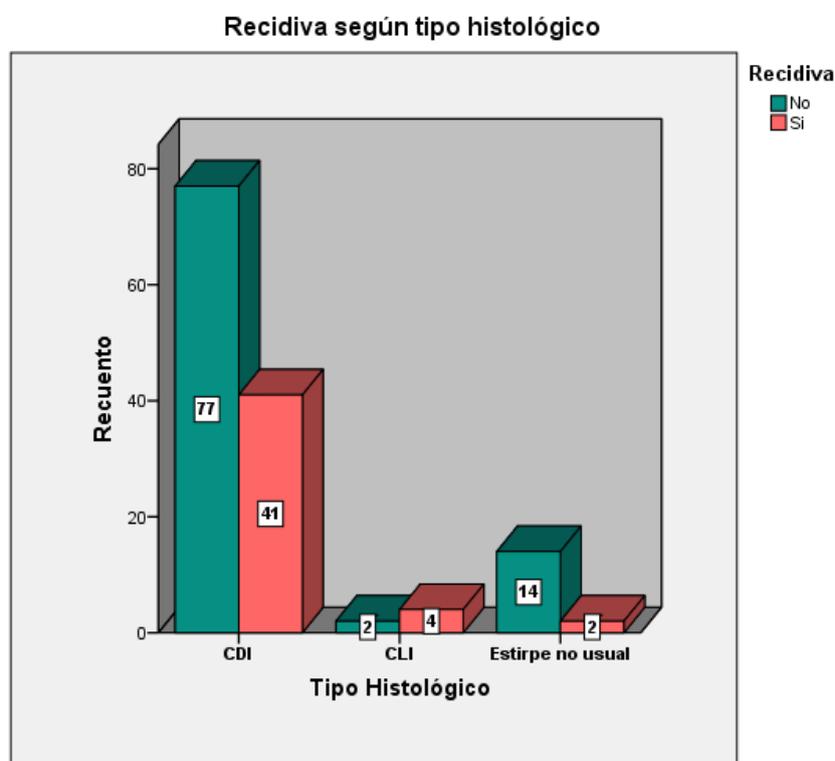
En los casos con un tamaño tumoral  $\geq 20$  mm., a partir del tercer año de seguimiento no se identificaron más recidivas. En los tumores con un tamaño menor de 20 mm. no se observaron más recidivas a partir del 5º año de seguimiento.

#### 4.2.2.2 Tipo histológico

Se observó mayor proporción de recidiva en las pacientes con carcinoma lobulillar infiltrante (CLI) alcanzando esta diferencia significación estadística ( $p=0,04$ ). **Tabla 53 y gráfica 23.**

**Tabla 52. Recidiva según tipo histológico**

			Recidiva		Total % total
			No	Si	
AP	CDI	Recuento	77	41	118
		% dentro de AP	65,3%	34,7%	84,3%
	CLI	Recuento	2	4	6
		% dentro de AP	33,3%	66,7%	4,3%
	Estirpe no usual	Recuento	14	2	16
		% dentro de AP	87,5%	12,5%	11,4%
Total	Recuento	93	47	140	
	% dentro de AP	66,4%	33,6%	100,0%	



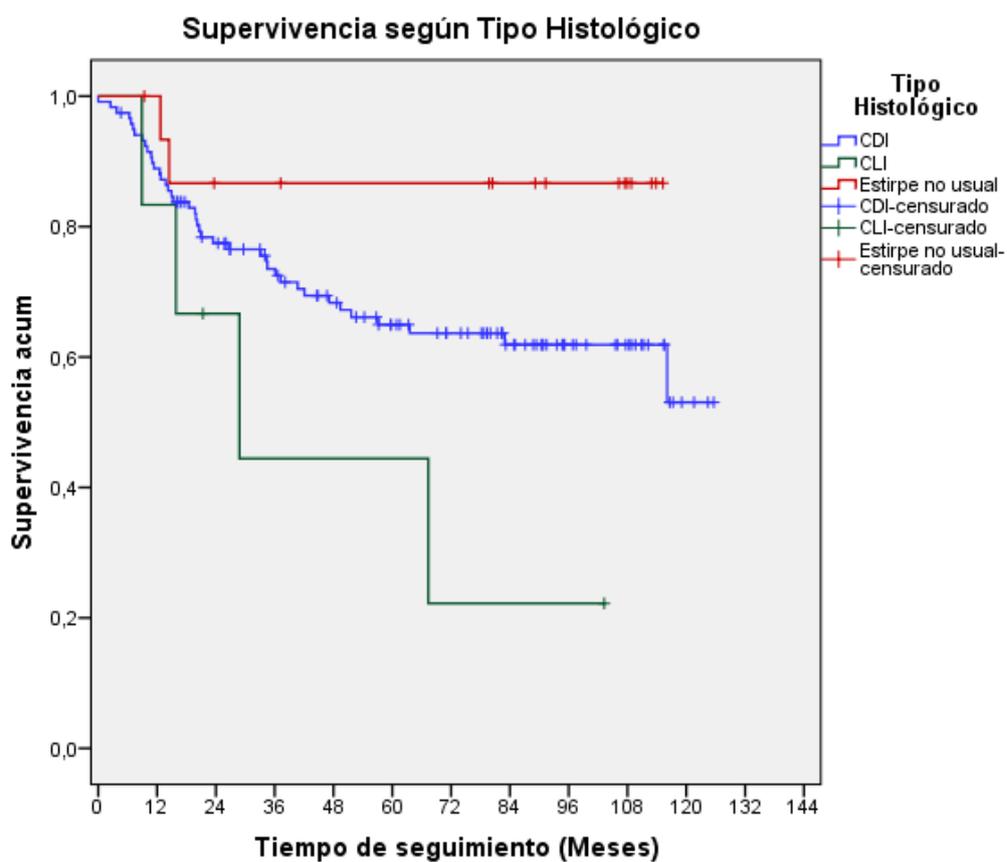
**Gráfica 23.** Recidiva según el tipo histológico.

También resultó significativa la comparación de la SLE según el tipo histológico ( $p=0,048$ ).

Tabla 54 y gráfica 24.

Tabla 54. SLE según el tipo histológico

Tipo histológico	Media estimada de SLE	IC 95% Media SLE	Probabilidad supervivencia a los 5 años	IC 95% de probabilidad supervivencia 5 años
CDI	87,2	77,7-96,6	65	55,8-74,2
CLI	48,4	17,7-79,2	44,4	9-87,9
Estirpe no usual	101,6	84,2-119,1	86,7	69,4-103,9



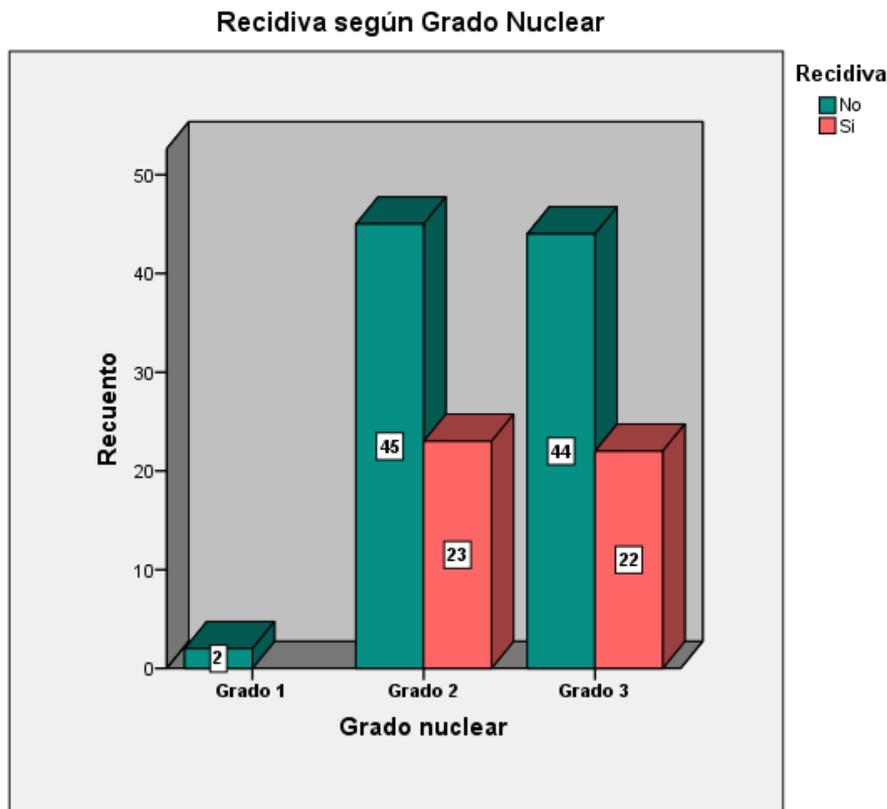
Gráfica 24. Supervivencia según el tipo histológico.

### 4.2.2.3 Grado Nuclear

No hubo diferencias significativas en la proporción de recidivas según el grado nuclear si bien no existió ninguna recidiva en los casos de grado 1 ( $p=0,6$ ). En 4 pacientes no estaba definido el grado nuclear. **Tabla 55 y gráfica 25.**

**Tabla 55. Recidiva según grado nuclear**

			Recidiva		Total
			No	Si	% total
Grado nuclear	Grado 1	Recuento	2	0	2
		% Grado nuclear	100,0%	0,0%	1,5%
	Grado 2	Recuento	45	23	68
		% Grado nuclear	66,2%	33,8%	50,0%
	Grado 3	Recuento	44	22	66
		% Grado nuclear	66,7%	33,3%	48,5%
<b>Total</b>		Recuento	91	45	136
		% Grado nuclear	66,9%	33,1%	100,0%

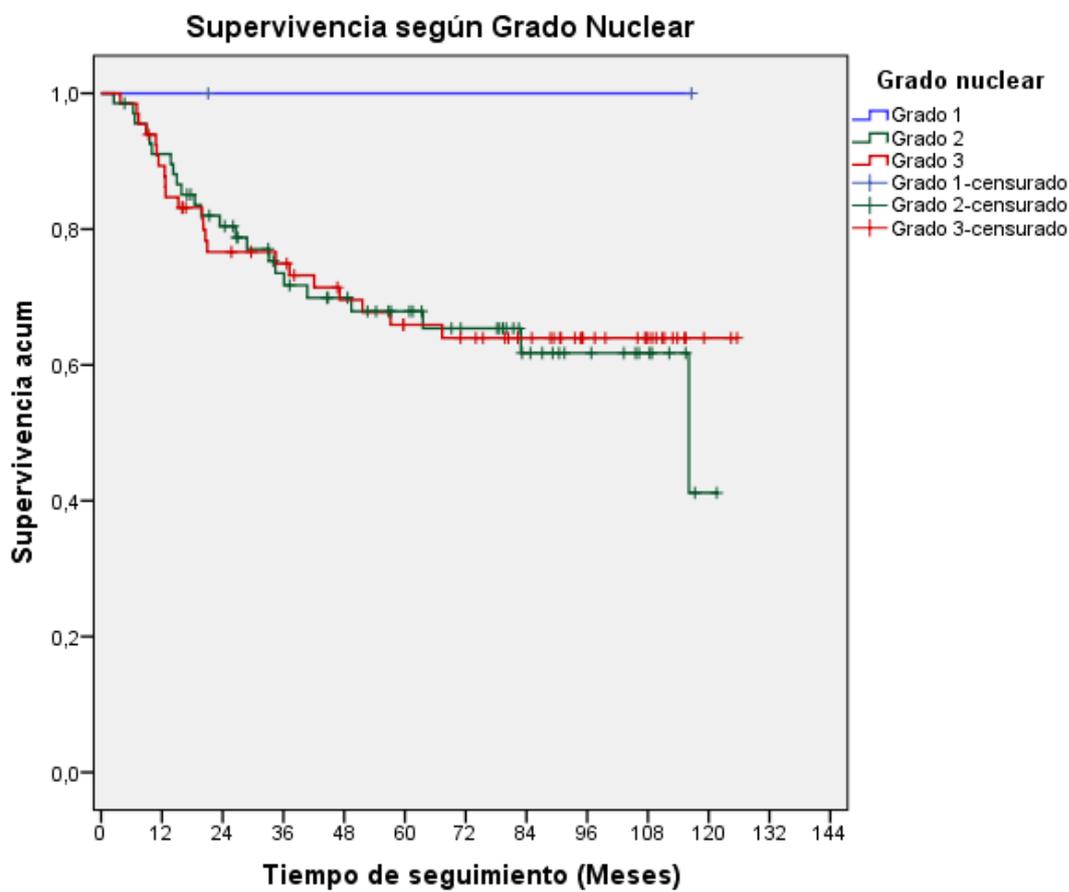


**Gráfica 25.** Recidiva según grado nuclear.

De igual forma la SLE fue prácticamente idéntica en los casos de grado 2 y 3 ( $p=0,64$ ). **Tabla 56 y gráfica 26.**

**Tabla 56. SLE según grado nuclear**

Realce en RM	Media estimada de SLE	IC 95% Media SLE	Probabilidad supervivencia a los 5 años	IC 95% de probabilidad supervivencia 5 años
<b>Grado 1</b>				
<b>Grado 2</b>	85,6	73,8-97,3	67,9%	56,1-79,6
<b>Grado 3</b>	89,6	77,3-101,9	65,9%	54-77,8



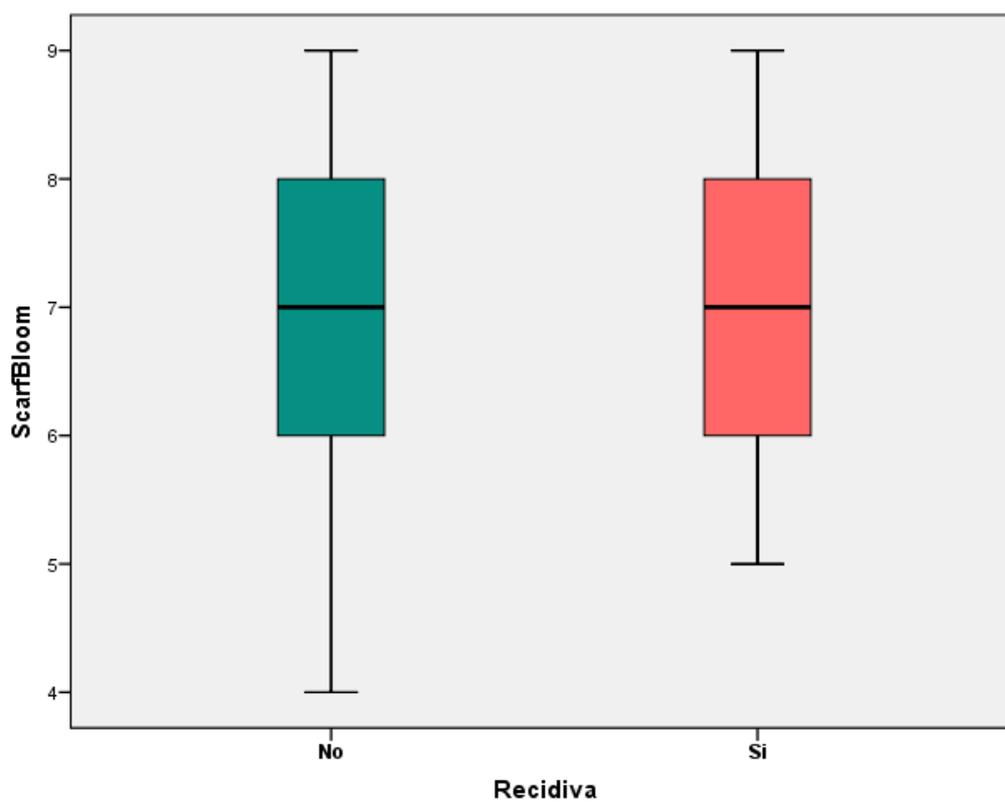
**Gráfica 26.** Supervivencia según grado nuclear.

#### 4.2.2.4 Scarf-Bloom

No se encontró diferencia en la comparación de medianas de Scarf-Bloom en las pacientes con o sin recidiva ( $p=0,78$ ). No se dispuso de este dato en 4 pacientes. **Tabla 57 y gráfica 27.**

**Tabla 57: Scarf-Bloom según recidiva**

Recidiva	N	Media	IC	Mediana	P <sub>25-75</sub>
Si	46	7,1	6,8-7,4	7	6-8
No	90	7,1	6,9-7,3	7	6-8



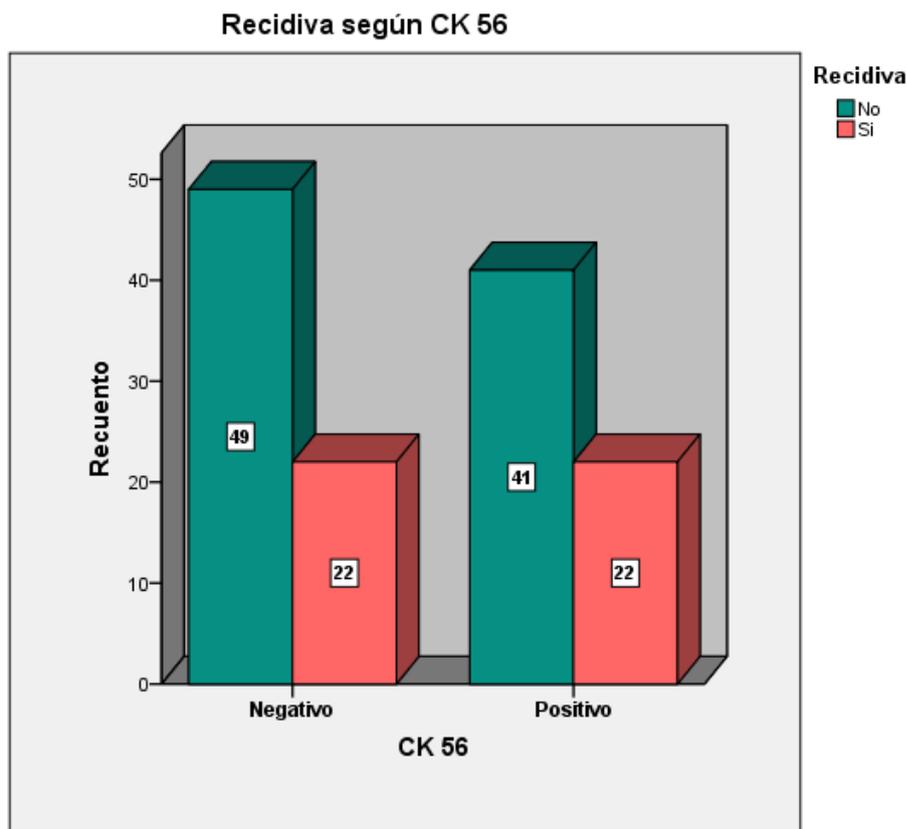
**Gráfico 27:** Distribución de Scarf-Bloom según recidiva.

#### 4.2.2.5 CK5/6

No se encontró correlación entre el CK5/6 y la recidiva tumoral ( $p=0,628$ ) ni con la SLE ( $p=0,63$ ). En 6 pacientes no se pudo conocer si el CK5/6 era positivo o negativo. **Tablas 58 y 59 y gráficas 28 y 29.**

**Tabla 58. Recidiva según CK 5/6**

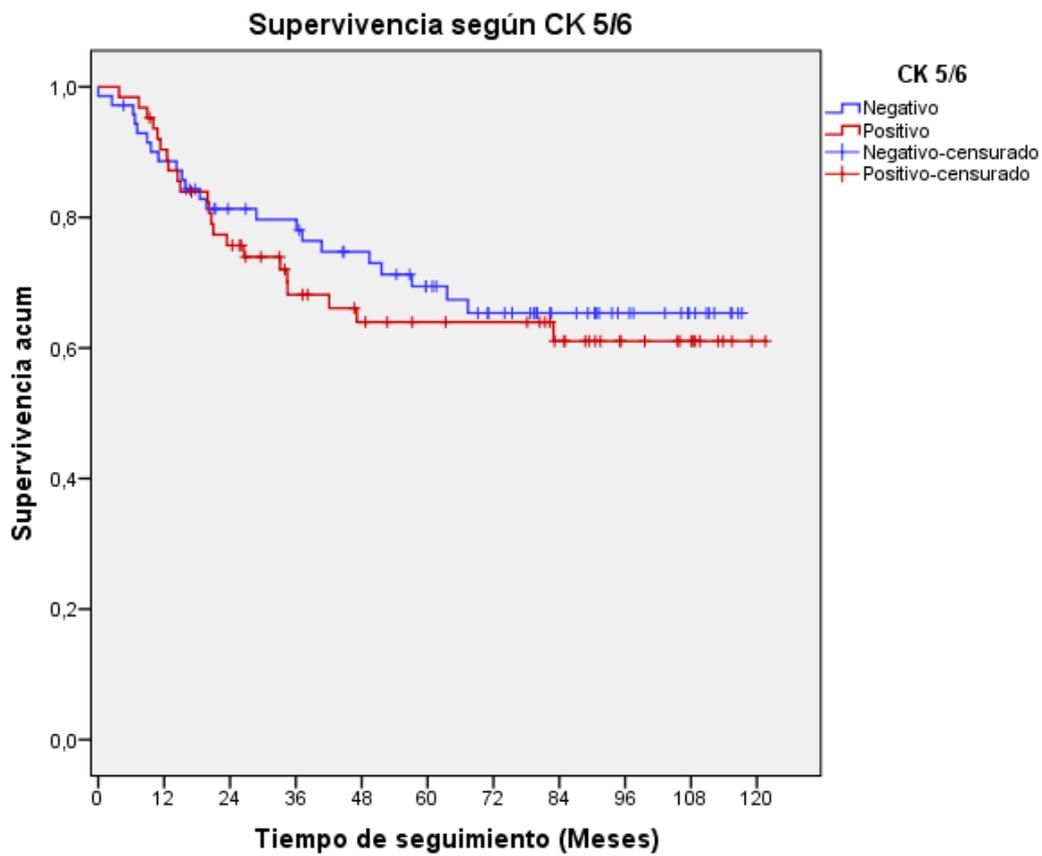
			Recidiva		Total % total
			No	Si	
CK 5/6	Negativo	Recuento	49	22	71
		% dentro de CK 5/6	69,0%	31,0%	53,0%
	Positivo	Recuento	41	22	63
		% dentro de CK 5/6	65,1%	34,9%	47,0%
Total		Recuento	90	44	134
		% dentro de CK 5/6	67,2%	32,8%	100,0%



**Gráfica 28.** Recidiva según la presencia de CK5/6 (tumores basal-like).

Tabla 59. SLE según CK 5/6

CK5/6	Media estimada de SLE	IC 95% Media SLE	Probabilidad supervivencia a los 5 años	IC 95% de probabilidad supervivencia 5 años
Negativo	86,4	75,7-97,2	64,0%	51,5-76,5
Positivo	84,4	71,9-96,9	69,4%	58-80,8



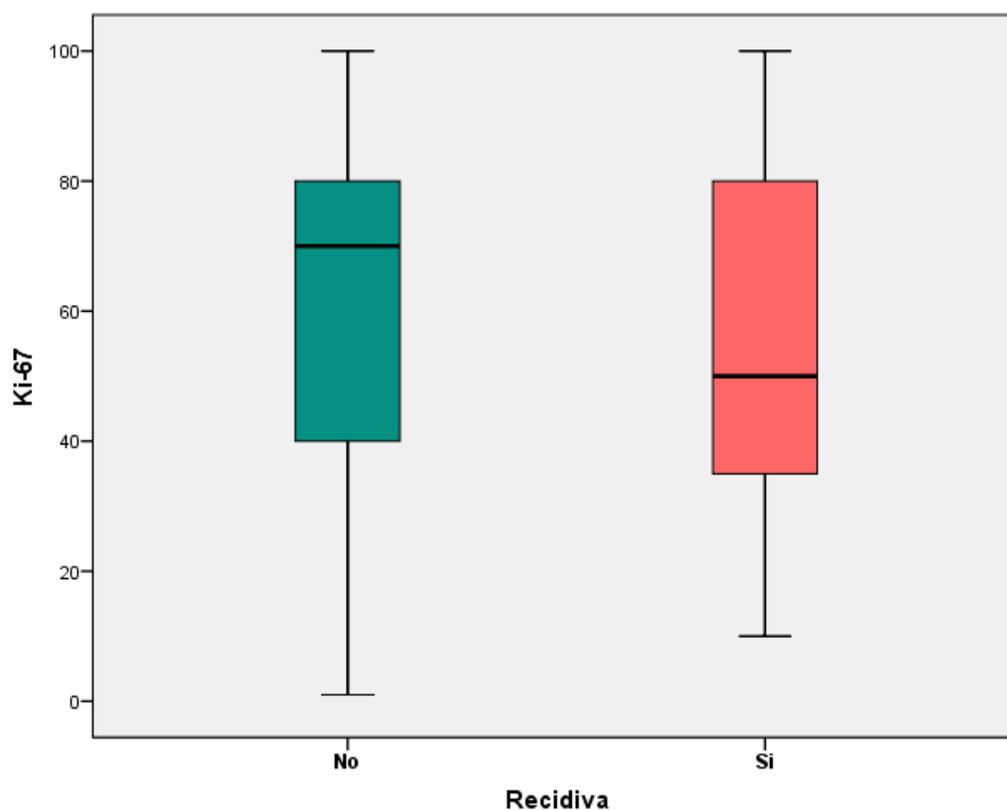
Gráfica 29. Supervivencia y CK5/6.

#### 4.2.2.6 Ki67

La mediana del valor de Ki67 en el grupo de recidivas era más bajo respecto al grupo sin recidiva (50 vs 70), pero sin significación ( $p=0,724$ ) (tabla 60 y gráfica 30).

**Tabla 60: Ki67 según recidiva**

Recidiva	N	Media	IC	Mediana	P <sub>25-75</sub>
Si	47	57,40	49,2-65,6	50	30-80
No	93	64,27	59-70	70	40-80



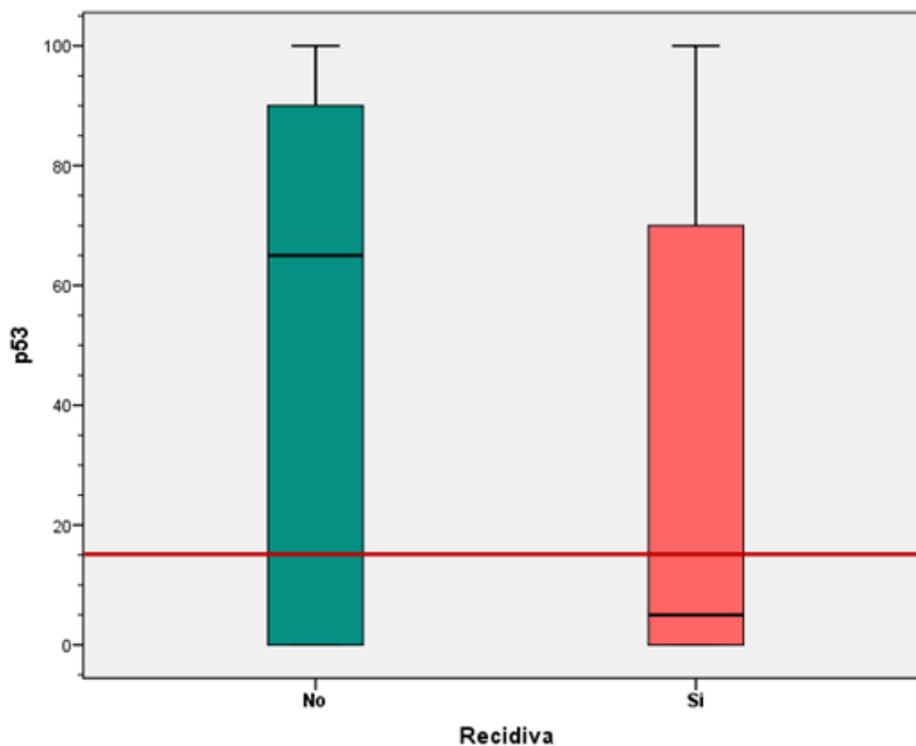
**Gráfica 30.** Distribución de Ki67 según la recidiva.

## 4.2.2.7 p53

Se apreció diferencia significativa entre las medianas del p53 entre las pacientes que recidivaron y las que no (5 frente a 65) ( $p=0,01$ ). No se pudo determinar el p53 en 4 pacientes. **Tabla 61 y gráfica 31.**

**Tabla 61. p53 según recidiva**

Recidiva	N	Media	IC	Mediana	P <sub>25-75</sub>
Si	45	32,38	20,8-44	5	0-75
No	91	51,13	42,3-60	65	0-90



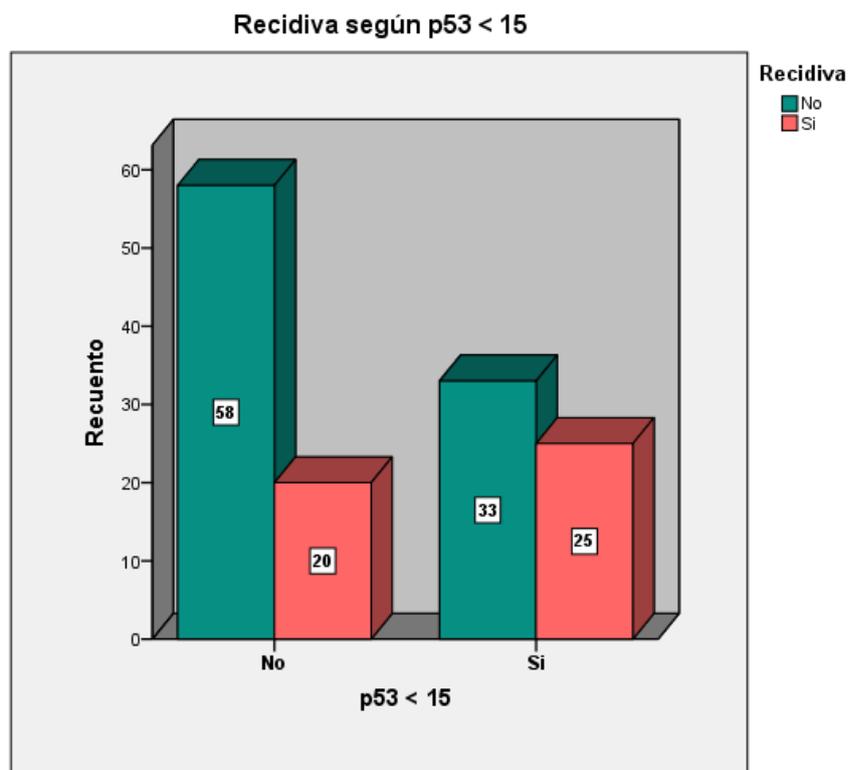
**Gráfica 31.** Distribución de p53 según la recidiva. La línea roja marca el valor de 15%.

Seleccionamos el punto de corte de p53 que mejor discriminase las pacientes con mayor probabilidad de recidiva y este se situó en el valor de 15.

De esta forma, evaluamos la recidiva según  $p53 < 15$  o  $\geq 15\%$  y obtuvimos un significativo mayor porcentaje de recidivas en las pacientes con p53 menor del 15% ( $p=0,03$ ). **Tabla 62 y gráficas 31 y 32.**

**Tabla 62. Recidiva según p53 <15%**

			Recidiva		Total
			No	Si	% total
p53 <15%	No	Recuento	58	20	78
		% dentro de p53 <15	74,4%	25,6%	57,4%
	Si	Recuento	33	25	58
		% dentro de p53 <15	56,9%	43,1%	42,6%
Total		Recuento	91	45	136
		% dentro de p53 <15	66,9%	33,1%	100,0%



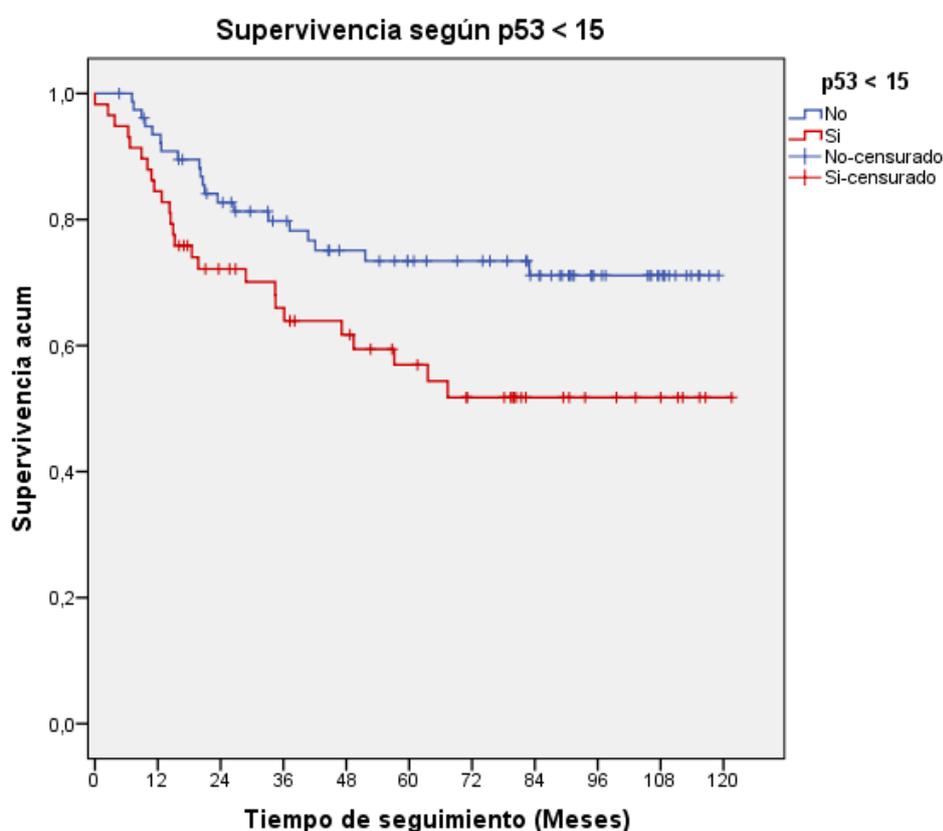
**Gráfica 32.** Recidiva según valor de p53 superior o inferior a 15%.

También se demostró una menor SLE en las pacientes con un valor de p53 inferior a 15% ( $p=0,024$ ). **Tabla 63 y gráfica 33.**

**Tabla 63. SLE según p53 <15%**

p53 <15%	Media estimada de SLE	IC 95% Media SLE	Probabilidad supervivencia a los 5 años	IC 95% de probabilidad supervivencia 5 años
No	92,7	82,8-102,7	73,4%	63-83,8
Si	75,7	62,2-89,1	56,9%	43,4-70,4

Existe un 17,5% (IC 95%:1,5-33,5) más de recidivas en el grupo de p53<15%.



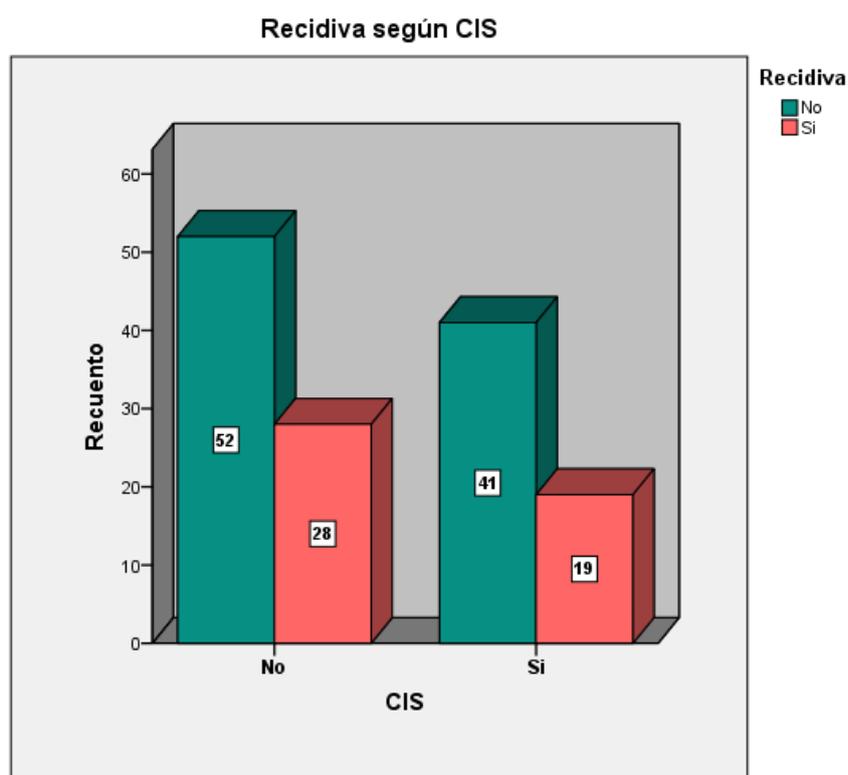
**Gráfica 33.** Supervivencia según valor de p53 (superior o inferior a 15%).

#### 4.2.2.8 CIS

Se observó CIS en un 31,7% de las pacientes del grupo con recidiva frente a un 35% del grupo sin recidiva ( $p=0,68$ ). **Tabla 64 y gráfica 34.**

**Tabla 64. Recidiva según CIS**

			Recidiva		Total % total
			No	Si	
CIS	No	Recuento	52	28	80
		% de In Situ	65%	35%	57,1%
	Si	Recuento	41	19	60
		% de In Situ	68,3%	31,7%	42,9%
Total		Recuento	93	47	140
		% de In Situ	66,4%	33,6%	100,0%

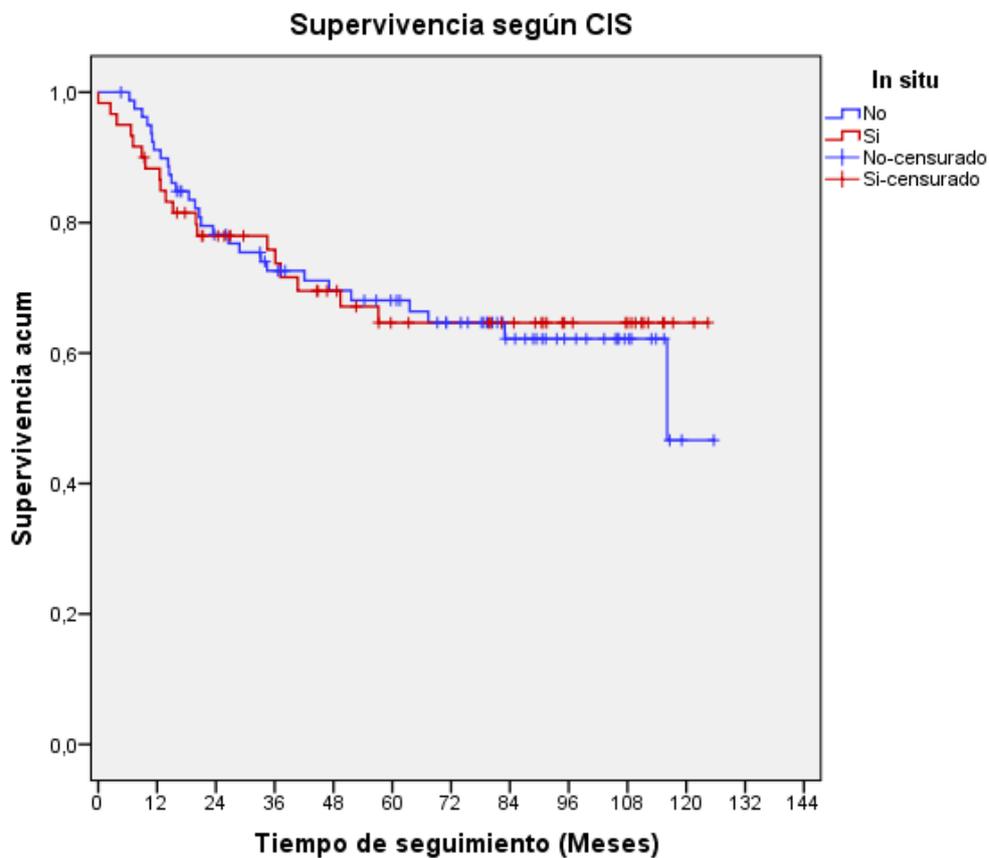


**Gráfica 34.** Recidiva según CIS.

La SLE era muy similar en presencia o ausencia de CIS ( $p=0,92$ ). **Tabla 65 y gráfica 35.**

**Tabla 65. SLE según CIS**

CIS	Media estimada de SLE	IC 95% Media SLE	Probabilidad supervivencia a los 5 años	IC 95% de probabilidad supervivencia 5 años
No	87,9	76,7-99	68,1%	57,5-78,7
Si	88,4	75,2-101,7	64,7%	51,6-77,8



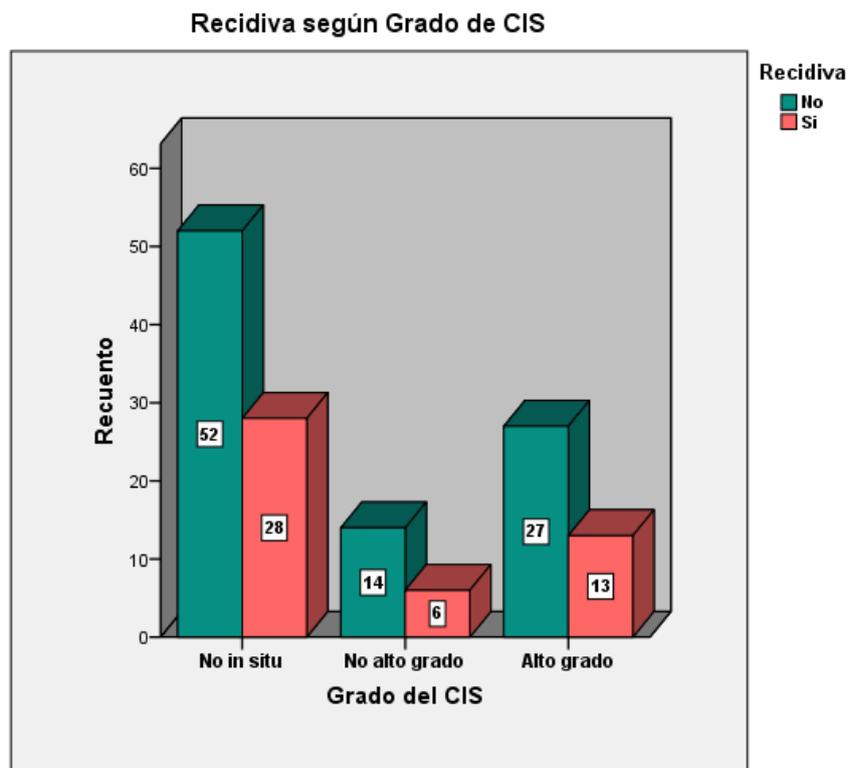
**Gráfica 35.** Supervivencia según la presencia de CIS.

#### 4.2.2.9 Grado de CIS

No hubo tampoco relación significativa entre los grados de CIS y la recidiva tumoral, siendo la proporción de pacientes con o sin recidiva casi idéntica en los tres grupos ( $p=0,90$ ). **Tabla 66 y gráfica 36.**

**Tabla 66. Recidiva según Grado de CIS**

			Recidiva		Total
			No	Si	% total
Grado de CIS	No CIS	Recuento	52	28	80
		% de CIS	65%	35%	57,1%
	No alto grado	Recuento	14	6	20
		% de CIS	70%	30%	14,3%
	Alto grado	Recuento	27	13	40
		% de CIS	67,5%	32,5%	28,6%
<b>Total</b>		Recuento	93	47	140
		% de CIS	66,4%	33,6%	100,0%

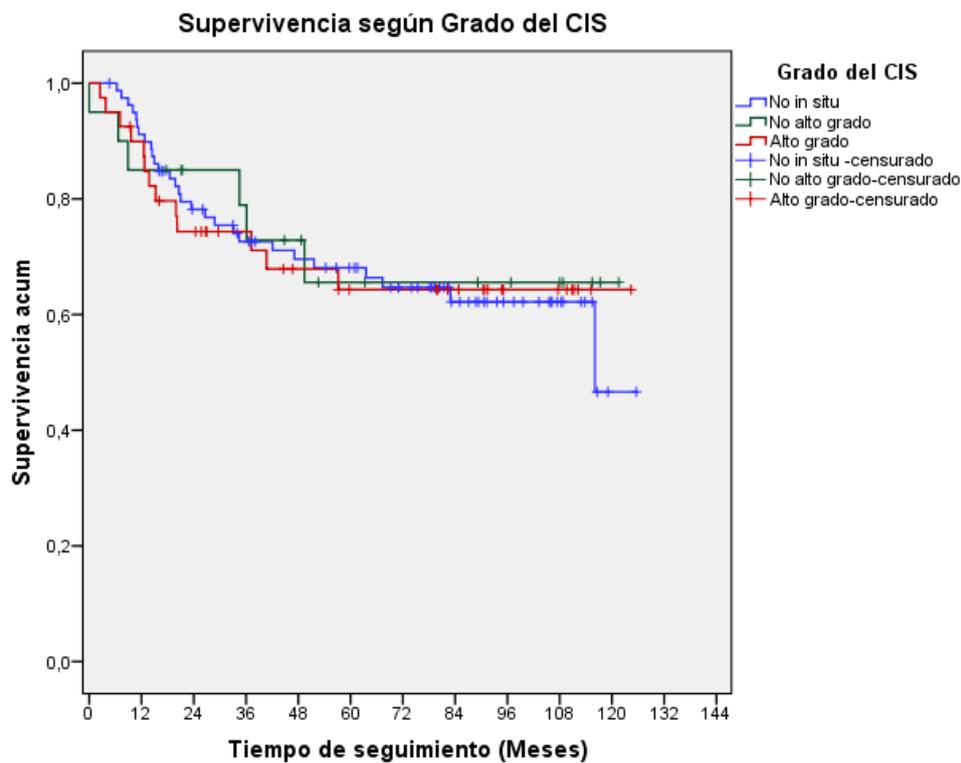


**Gráfica 36.** Recidiva según grado de CIS.

La SLE también resultó similar según grado de CIS. ( $p=0,95$ ). **Tabla 67 y gráfica 37.**

**Tabla 67. SLE según grado de CIS**

Grado de CIS	Media estimada de SLE	IC 95% Media SLE	Probabilidad supervivencia a los 5 años	IC 95% de probabilidad supervivencia 5 años
No	87,9	76,7-99	68,1%	57,5-78,7
No alto grado	88,4	66,4-110,4	65,6%	42,7-88,5
Alto grado	87,6	71,3-103,9	64,3%	48,4-80,2



**Gráfica 37.** Supervivencia según grado de CIS.

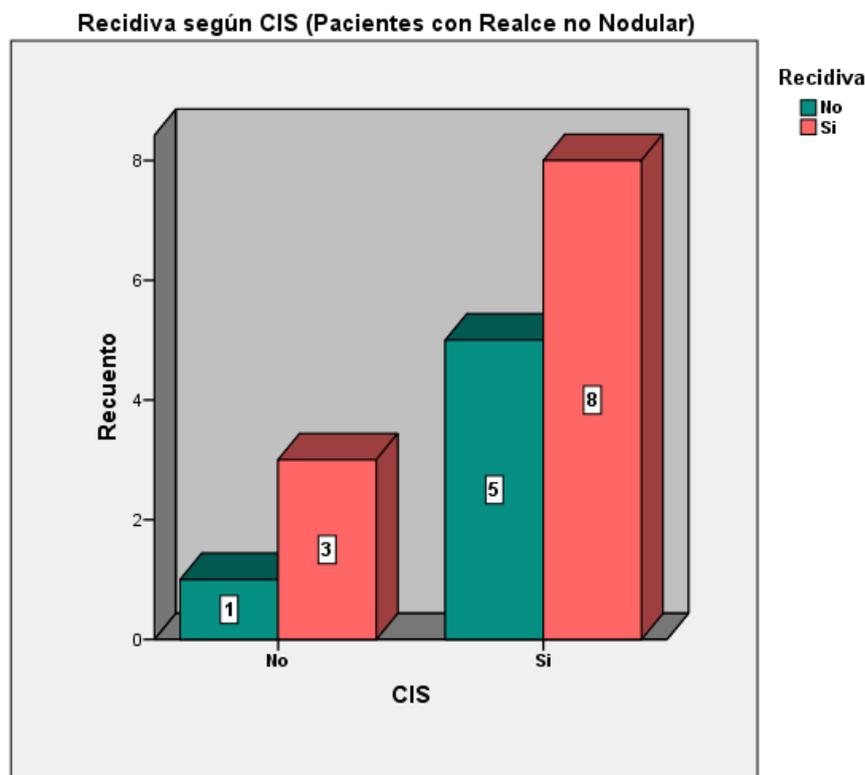
#### 4.2.2.10 CIS y realce no nodular

En las pacientes con realce no nodular en RM (17 pacientes), se observó presencia de CIS en 13 (76,5%). De estas 8 presentaron recidiva (61,5%), sin diferencias significativas ( $p=0,622$ ).

Tabla 68 y gráfica 38.

Tabla 68. Recidiva según CIS (con realce no nodular)

			Recidiva		Total
			No	Si	% total
CIS	No	Recuento	1	3	4
		% dentro de CIS	25,0%	75,0%	23,5%
	Si	Recuento	5	8	13
		% dentro de CIS	38,5%	61,5%	76,5%
Total	Recuento	6	11	17	
	% dentro de CIS	35,3%	64,7%	100,0%	



Gráfica 38. Recidiva según CIS en las pacientes con realce no nodular.

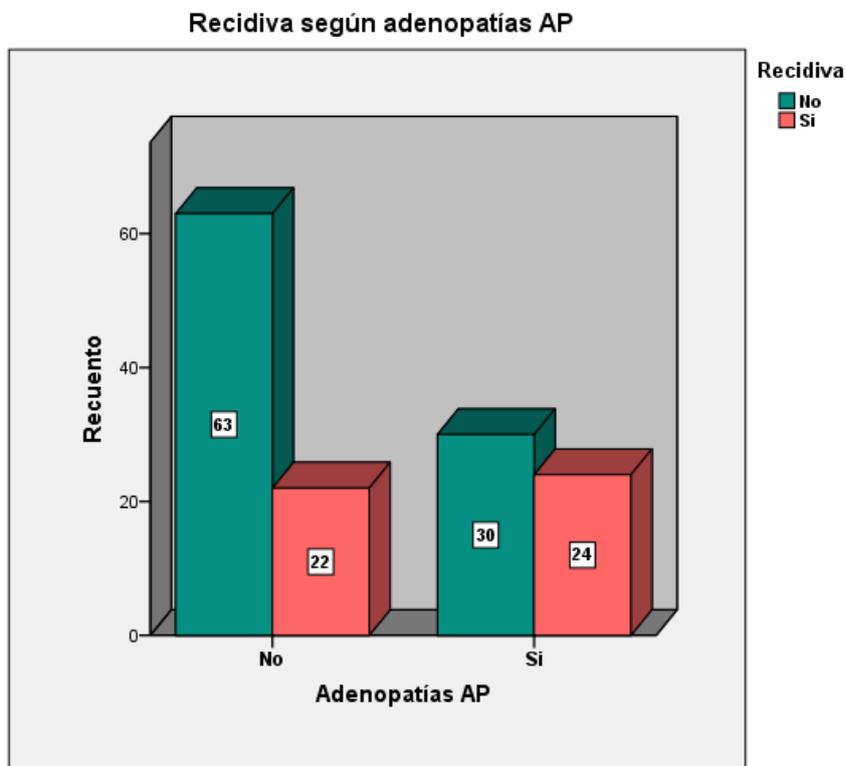
No se identificaron diferencias significativas en la SLE en aquellas pacientes con realce no nodular y CIS ( $p=0,613$ ).

#### 4.2.2.11 Adenopatías en AP

Se encontró mayor proporción de recidivas en las pacientes con adenopatías (44.4% frente al 26,7% =17,7% más de recidivas en el grupo con adenopatías) (IC del 95%: 1,5-33,9%) ( $p=0,031$ ). **Tabla 69 y gráfica 39.**

**Tabla 69. Recidiva según adenopatías AP**

			Recidiva		Total
			No	Si	% total
Adenopatías AP	No	Recuento	63	23	86
		% de Adenopatías AP	73,3%	26,7%	61,4%
	Si	Recuento	30	24	54
		% de Adenopatías AP	55,6%	44,4%	38,6%
Total		Recuento	93	47	140
		% de Adenopatías AP	66,4%	33,6%	100,0%

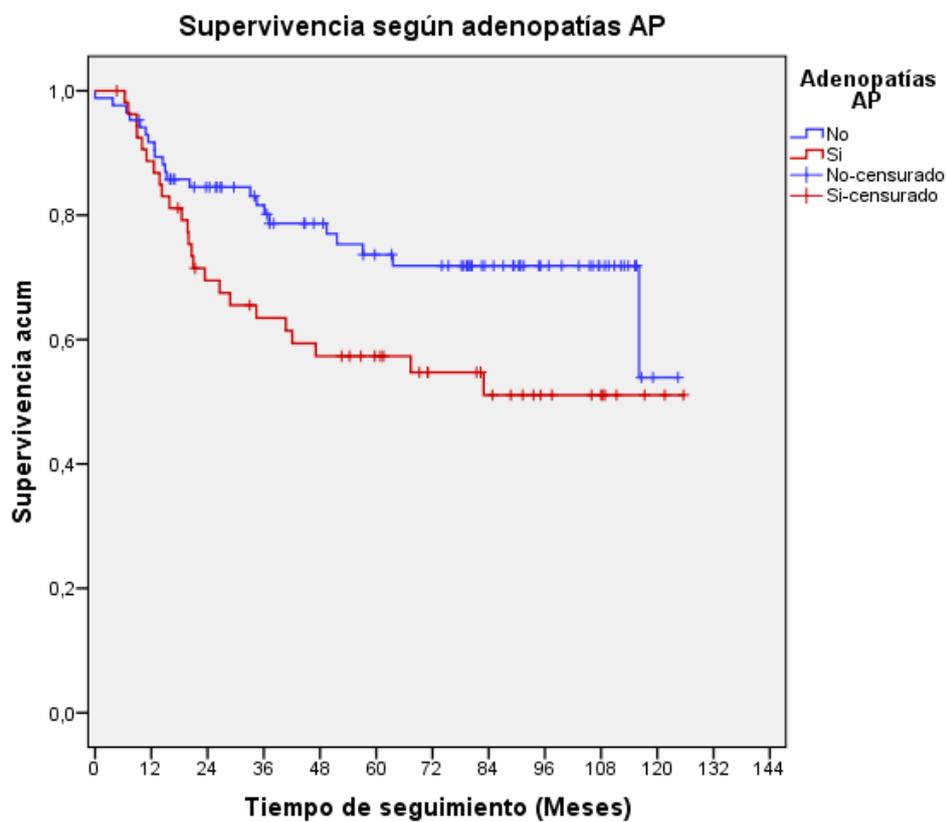


**Gráfica 39.** Recidiva según adenopatías AP.

Asimismo existió diferencia en la SLE según la presencia o no de adenopatías ( $p=0,05$ ), en el límite de la significación estadística. **Tabla 70 y gráfica 40.**

**Tabla 70. SLE según adenopatías AP**

Adenopatías AP	Media estimada de SLE	IC 95% Media SLE	Probabilidad supervivencia a los 5 años	IC 95% de probabilidad supervivencia 5 años
Si	77,8	63,6-92	57,3%	43,8-70,8
No	94,3	84-104,7	72,8%	62,6-83



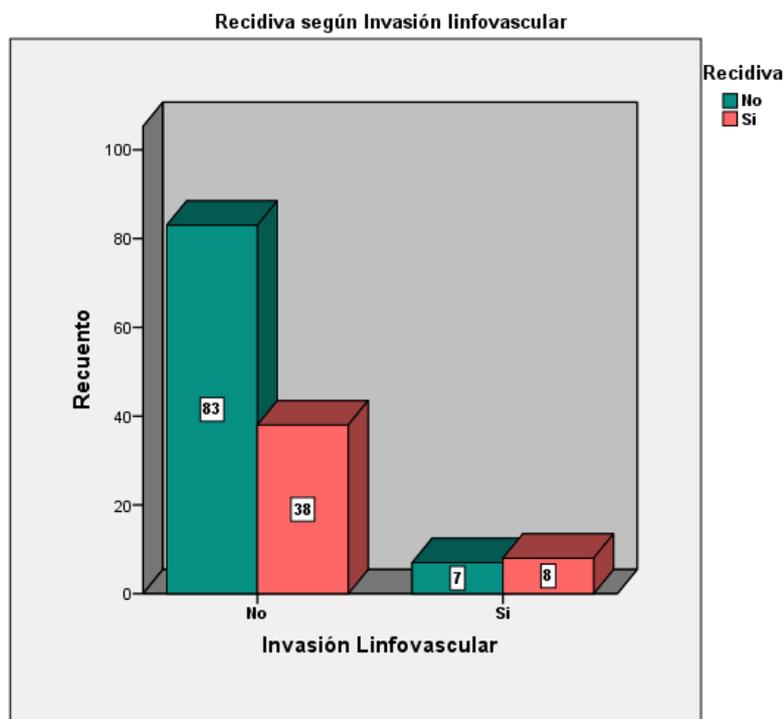
**Gráfica 40.** Supervivencia según la presencia de adenopatías AP.

#### 4.2.2.12 Invasión linfovascular

Existía mayor proporción de recidiva en las pacientes con invasión linfovascular aunque esta diferencia no alcanzó diferencia significativa ( $p=0,09$ ). En 4 pacientes no se pudo conocer la invasión linfovascular y únicamente una paciente presentó invasión perineural, por ello la descartamos para este análisis. **Tabla 71 y 41.**

**Tabla 71. Recidiva según invasión linfovascular**

			Recidiva		Total
			No	Si	% total
Invasión linfovascular	No	Recuento	83	38	121
		% Invasión linfovascular	68,6%	31,4%	88,9%
	Si	Recuento	7	8	15
		% Invasión linfovascular	46,7%	53,3%	11,1%
Total		Recuento	89	46	136
		% Invasión linfovascular	65,9%	34,1%	100,0%

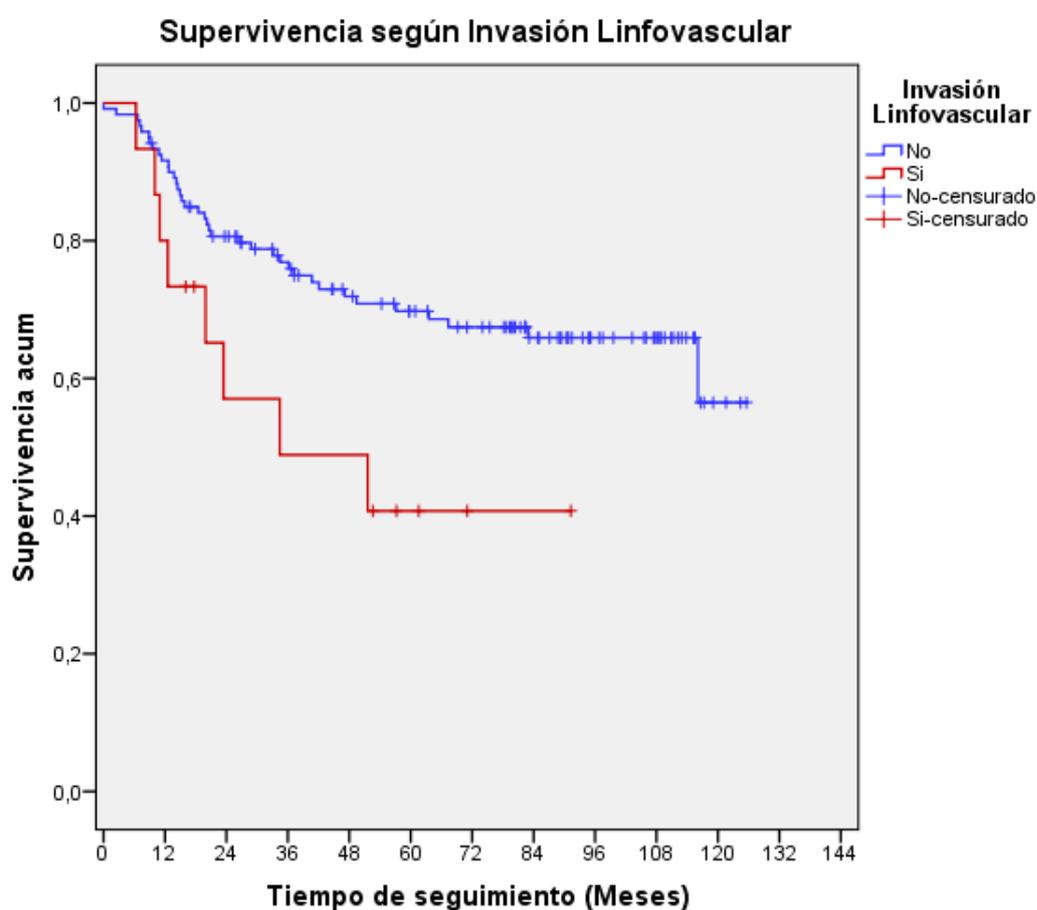


**Gráfica 41.** Recidiva según la invasión linfovascular.

La SLE fue significativamente distinta en los casos con invasión linfovascular respecto a los que no la presentaban ( $p=0,028$ ). **Tabla 72 y gráfica 42.**

**Tabla 72. SLE según invasión linfovascular**

Invasión Linfovascular	Media estimada de SLE	IC 95% Media SLE	Probabilidad supervivencia a los 5 años	IC 95% de probabilidad supervivencia 5 años
No	91,6	82,7-100,5	69,9%	61,3-78,5
Si	50,4	31,1-69,5	40,7%	13,9-67,5



**Gráfica 42.** Supervivencia según invasión linfovascular.

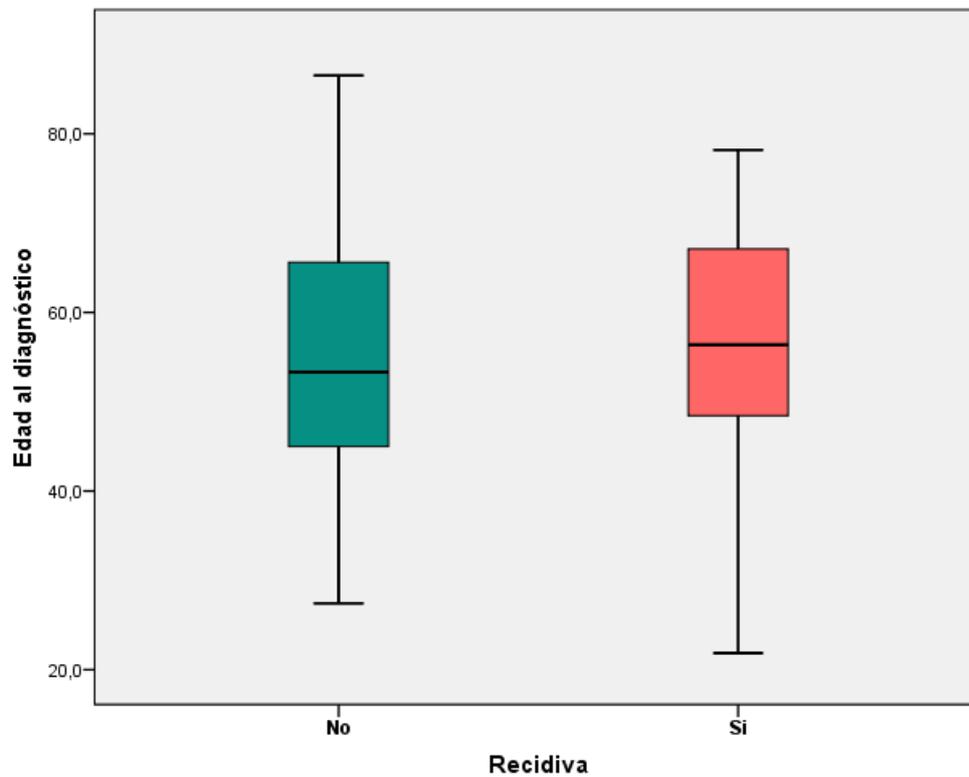
Los principales resultados se resumen en la **tabla 73.**

<b>TABLA 73. RESUMEN DE LOS RESULTADOS PRONÓSTICOS RADIO-PATOLÓGICOS</b>		
<b>Variables de análisis</b>	<b>Significación (p)</b>	<b>Interpretación</b>
<b>Tamaño tumoral RM</b>	p=0,047 (recidiva)	Mayor tamaño tumoral en pacientes con recidiva
<b>Tamaño RM <math>\geq 25</math> mm.</b>	p=0,01 (recidiva) p=0,01 (SLE)	Mayor proporción de recidiva y menor SLE en pacientes con tamaño $\geq 25$ mm.
<b>Realce no nodular</b>	p=0,004 (recidiva) p=0,001 (SLE)	El realce no nodular se ha asociado a mayor número de recidivas y menor SLE
<b>Realce interno nodular</b>	p=0,96 (recidiva) p=0,77 (SLE)	No hay diferencia en el porcentaje de recidivas ni en SLE según realce Interno
<b>Hallazgos asociados en RM</b>	p=0,006 (recidiva) p<0,001 (SLE)	Mayor proporción de recidivas y menor SLE si hay edema mamario o retracción del CAP
<b>Adenopatías positivas RM</b>	p=0,01 (recidiva) p=0,005 (SLE)	La presencia de adenopatías se ha asociado con la recidiva y con menor SLE
<b>Valores de realce máximo RM</b>	p=0,28	No hay diferencia entre el realce máximo y la recidiva
<b>% Restricción difusión</b>	p=0,145	No hay diferencia entre la restricción y la recidiva
<b>Densidad mamográfica</b>	p=0,36 (recidiva) p=0,32 (SLE)	No hay diferencia en la recidivas ni SLE según el patrón de densidad mamográfica
<b>Tamaño AP</b>	p=0,03 (recidiva)	Mayor tamaño tumoral en pacientes con recidiva
<b>Tamaño AP <math>\geq 20</math> mm.</b>	p=0,03 (recidiva) p=0,007 (SLE)	Mayor proporción de recidiva y menor SLE en pacientes con tamaño $\geq 20$ mm.
<b>Tipo histológico</b>	p=0,04 (recidiva) p=0,048(SLE)	Se encontró mayor porcentaje de recidivas en CLI y menor SLE
<b>Grado nuclear</b>	p=0,60 (recidiva) p=0,64 (SLE)	No hay diferencia en el porcentaje de recidivas ni SLE según grado nuclear
<b>Scarf-Bloom</b>	p=0,78	No hubo diferencia entre las medianas de Scarf-Bloom según la recidiva
<b>CK5/6</b>	p=0,63 (recidiva) p=0,63 (SLE)	No hay diferencia en el porcentaje de recidivas ni SLE según el CK5/6
<b>% Ki67</b>	p=0,724 (recidiva)	No hay diferencia en el KI67 y la recidiva
<b>% p53</b>	p=0,01	La mediana de p53 es inferior en las pacientes con recidiva
<b>p53 &lt;15%</b>	p=0,03 (recidiva) p=0,024 (SLE)	Mayor proporción de recidivas y menor SLE en pacientes con p53 <15%.
<b>CIS (presencia/no)</b>	p=0,68 (recidiva) p=0,92 (SLE)	Proporción similar de recidivas en el grupo con CIS o sin él y similar SLE
<b>CIS de alto o no alto grado</b>	p=0,90 p=0,95 (SLE)	No hay relación entre el grado de CIS y la proporción de recidivas
<b>Adenopatías positivas AP</b>	p=0,031 (recidiva) p=0,05 (SLE)	La presencia de adenopatías se ha asociado con la recidiva y menor SLE
<b>Invasión linfovascular</b>	p=0,09 (recidiva) p=0,028 (SLE)	Hay relación entre la existencia de invasión linfovascular y una menor SLE

### 4.2.3 Correlación pronóstica de la edad

No se observaron diferencias significativas entre la edad y la recidiva tumoral ( $p=0,27$ ).

**Gráfica 43.**



**Gráfica 43.** Edad al diagnóstico y recidiva.

Únicamente 8 pacientes fueron diagnosticadas antes de los 35 años y de ellas 3 recidivaron. No se observó un mayor porcentaje de recidivas ( $p=0,80$ ) o una menor SLE ( $p=0,81$ ) en las pacientes menores de 35 años.

#### 4.2.4 Correlación pronóstica de las variables terapéuticas

##### 4.2.4.1 Correlación pronóstica del tratamiento quirúrgico

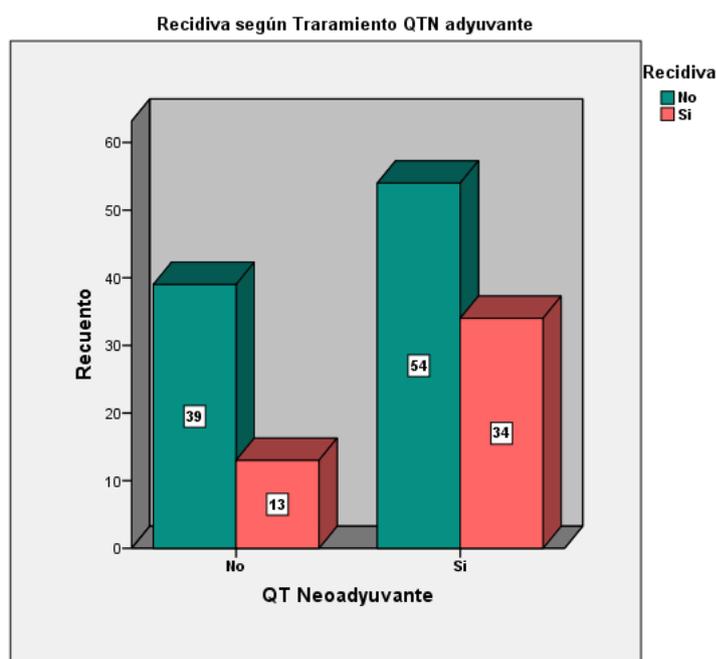
Se observó un 31% y un 43,6% de recidivas en las pacientes intervenidas con CC y MT, respectivamente, sin significación pronóstica ( $p=0,16$ ). El tratamiento quirúrgico tampoco se relacionó con la SLE ( $p=0,10$ ).

##### 4.2.4.2 Pacientes con tratamiento QTN

Aunque el porcentaje de recidivas fue mayor en las pacientes tratadas con QTN, no se demostraron diferencias significativas ( $p=0,099$ ). **Tabla 74 y gráfica 44.**

**Tabla 74. Recidiva según QTN.**

			Recidiva		Total
			No	Si	% total
QTN	No	Recuento	39	13	52
		% dentro de QTN	75,0%	25,0%	37,1%
	Si	Recuento	54	34	88
		% dentro de QTN	61,4%	38,6%	62,9%
Total		Recuento	93	47	140
		% dentro de QTN	66,4%	33,6%	100,0%



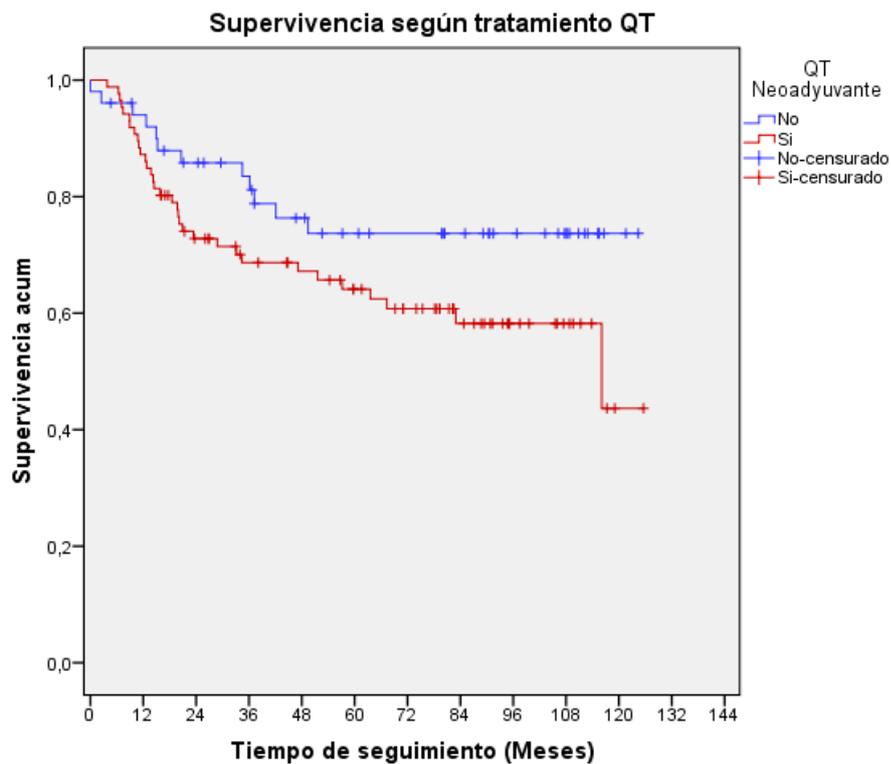
**Gráfica 44.** Porcentaje de recidivas según tratamiento QTN.

No se objetivaron diferencias significativas en la SLE entre las pacientes tratadas o no con QTN ( $p=0,11$ ).

La probabilidad de supervivencia a los 5 años fue del 72% para las pacientes sin QTN, con una media de SLE de 96,6 meses y ninguna paciente presentó recaída a partir del 4º año. En cambio, en las pacientes con QTN, la probabilidad de supervivencia a los 5 años era del 64% con una media de SLE de 83,1 meses. **Tabla 75 y gráfica 45.**

**Tabla 75. SLE según QTN**

QTN	Media estimada de SLE	IC 95% Media SLE	Probabilidad supervivencia a los 5 años	IC 95% de probabilidad supervivencia 5 años
No	96,6	83,7-109,6	71,9%	58,8-85
Si	83,1	72-94,1	63,7%	53,1-74,3



**Gráfica 45.** Supervivencia según QTN.

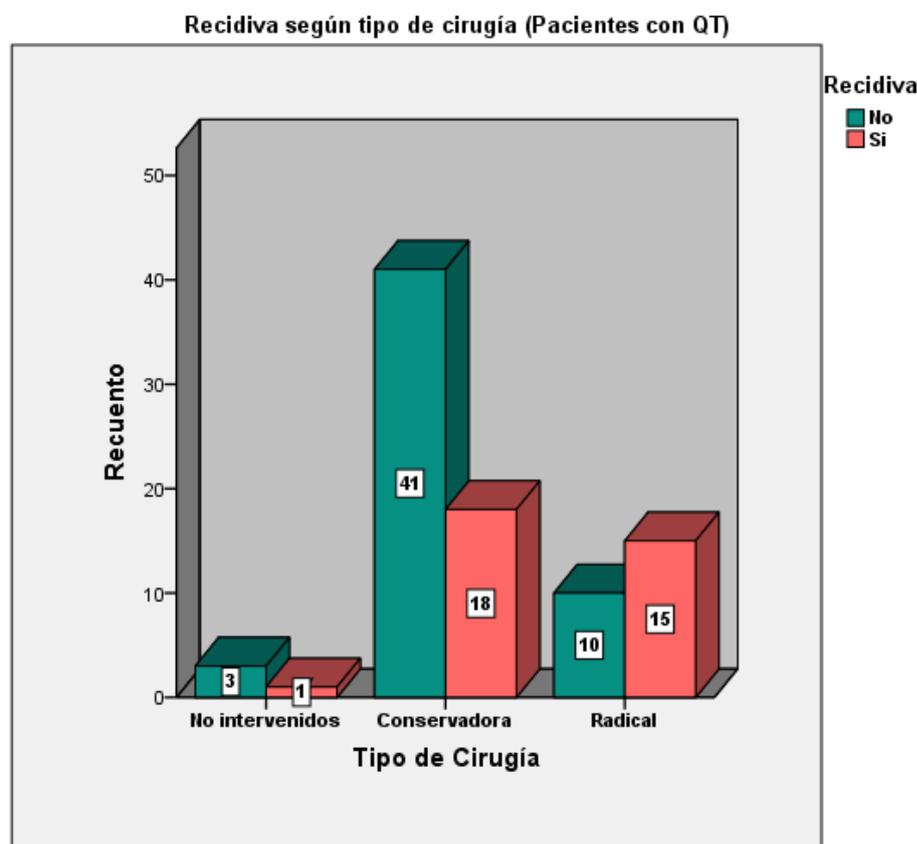
**Tratamiento quirúrgico en pacientes tratadas con QTN**

En las pacientes tratadas con QTN y CC (59 pacientes), recidivaron 18 (30,5%) mientras que las que recibieron QTN y MT (25) recidivaron 15 (60%).

Se aprecia relación significativa entre el grupo de pacientes tratadas con QTN y MT ( $p=0,034$ ) y una mayor recidiva tumoral, presentando una clara asociación lineal ( $p=0,014$ ), de manera que a mayor agresividad quirúrgica mayor porcentaje de recidivas. **Tabla 76 y gráfica 46.**

**Tabla 76. Recidiva según tratamiento quirúrgico**

			Recidiva		Total
			No	Si	% total
Tipo de Cirugía	No intervenidas	Recuento	3	1	4
		% de tipo de cirugía	75,0%	25,0%	4,5%
	C. conservadora	Recuento	41	18	59
		% de tipo de cirugía	69,5%	30,5%	67,0%
	C. radical	Recuento	10	15	25
		% de tipo de cirugía	40,0%	60,0%	28,49%
Total		Recuento	54	34	88
		% de tipo de cirugía	61,4%	38,6%	100,0%

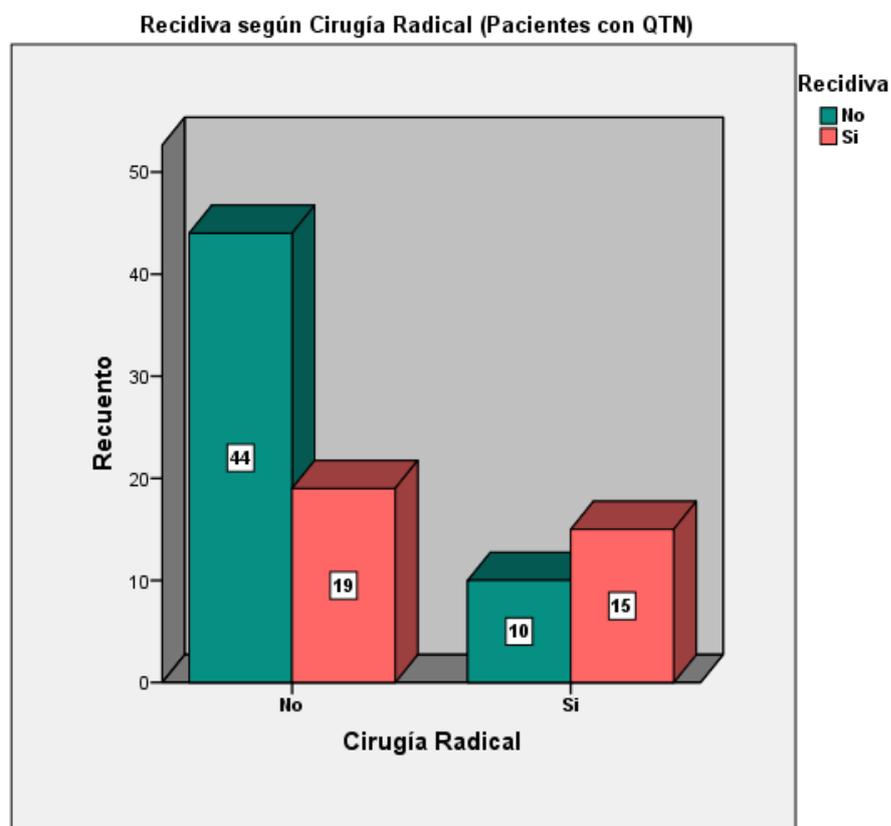
**Gráfica 46.** Recidiva según tipo de cirugía realizada tras la QTN.

Al agrupar las pacientes tratadas con cirugía radical frente a las restantes (incluye las pacientes con CC y las no intervenidas) y valorar la recidiva tumoral, obtuvimos significación estadística ( $p=0,01$ ). Los datos se resumen en la **tabla 77** y **gráfica 47**.

**Tabla 77. Recidiva según cirugía radical**

			Recidiva		Total % total
			No	Si	
Cirugía radical	No	Recuento	44	19	63
		% de cirugía radical	69,8%	30,2%	71,6%
	Si	Recuento	10	15	25
		% de cirugía radical	40,0%	60,0%	28,4%
Total		Recuento	54	34	88
		% de cirugía radical	61,4%	38,6%	100,0%

Existe un 29,8% (IC 95%: 18,4-41,2) más de recidivas en el grupo de cirugía radical.



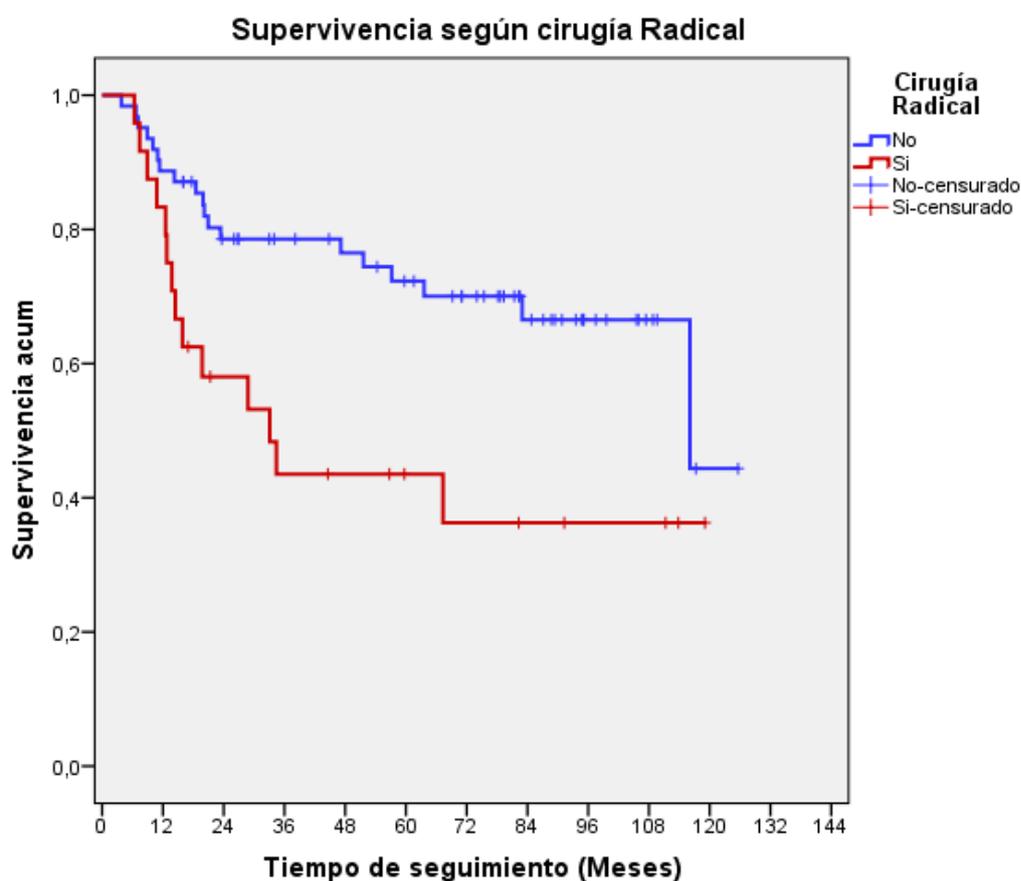
**Gráfica 47.** Recidiva según tratamiento quirúrgico (radical o no radical).

Si comparamos la SLE según cirugía radical o no la diferencia resultó significativa ( $p=0,004$ ).

Tabla 78 y gráfica 48.

Tabla 78. SLE según cirugía radical

Cirugía radical	Media estimada de SLE	IC 95% Media SLE	Probabilidad supervivencia a los 5 años	IC 95% de probabilidad supervivencia 5 años
No	92,5	80,4-104,7	72,8%	61,2-84,4
Si	56,3	36,6-75,9	41,4%	21,2-61,6



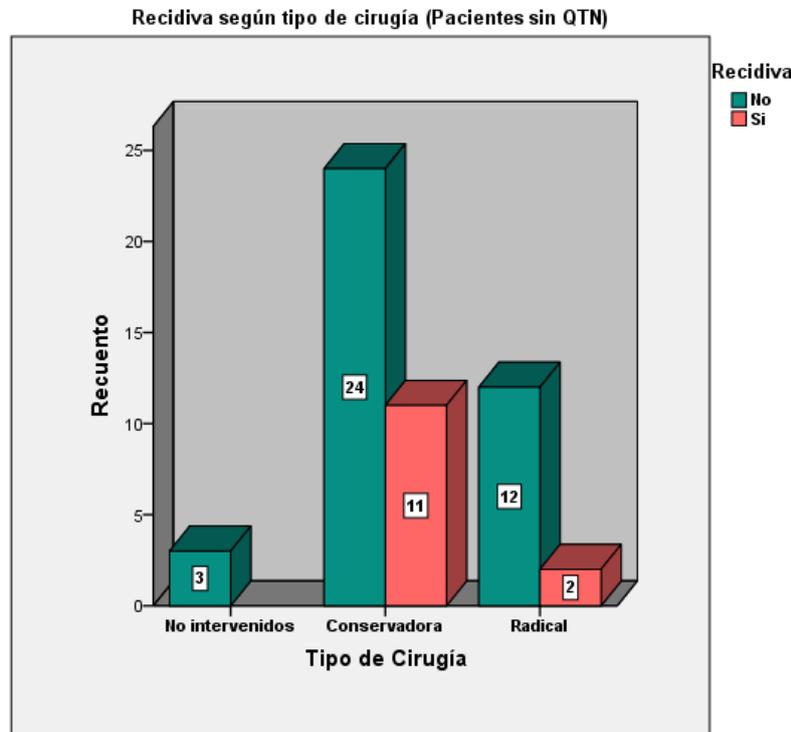
Gráfica 48: SLE según cirugía radical.

#### 4.2.4.3 Pacientes sin tratamiento QTN

Cincuenta y dos pacientes no fueron tratadas con QTN, presentando recidiva 12 de ellas (25%). En este grupo de pacientes, a 35 pacientes se les realizó CC, 14 MT y 3 no fueron operadas. No se observaron diferencias significativas entre la recidiva y los diferentes tipos de cirugía ( $p=0,27$ ). **Tabla 79 y en la gráfica 49.**

**Tabla 79. Recidiva según tratamiento quirúrgico**

			Recidiva		Total
			No	Si	% total
Tipo de cirugía	No intervenidas	Recuento	3	0	3
		% de tipo de cirugía	100%	0,0%	5,8%
	C. Conservadora	Recuento	24	11	35
		% de tipo de cirugía	68,6%	31,4%	67,3%
	C. Radical	Recuento	12	2	14
		% de tipo de cirugía	85,7%	14,3%	26,9%
<b>Total</b>		Recuento	39	12	52
		% de tipo de cirugía	75,0%	25,0%	100,0%



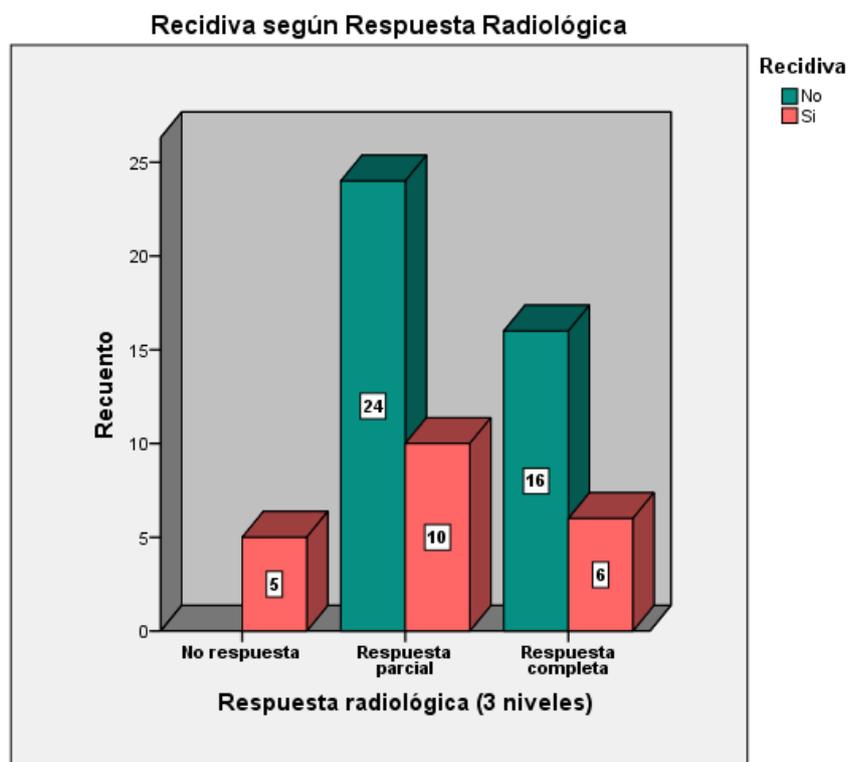
**Gráfica 49.** Recidiva según tratamientos quirúrgicos en pacientes sin QTN.

#### 4.2.5 Correlación pronóstica de la respuesta a la OTN

Se ha demostrado relación entre el grado de respuesta tanto radiológica como patológica, con clara asociación lineal y el porcentaje de recidiva. Para la respuesta radiológica existía un 100%, 29,4% y 27,3% de recidivas en los casos de no respuesta, respuesta parcial y respuesta completa, respectivamente con una  $p=0,006$  y una asociación lineal con  $p=0,003$ . **Tabla 80 y gráfica 50.**

**Tabla 80. Recidiva según respuesta radiológica**

			Recidiva		Total
			No	Si	% total
Respuesta radiológica	No respuesta	Recuento	0	5	5
		% Respuesta radiológica	0,0%	100,0%	8,2%
	Respuesta parcial	Recuento	24	10	34
		% Respuesta radiológica	70,6%	29,4%	55,7%
	Respuesta completa	Recuento	16	6	22
		% Respuesta radiológica	72,7%	27,3%	36,1%
Total		Recuento	40	21	61
		% Respuesta radiológica	65,6%	34,4%	100,0%



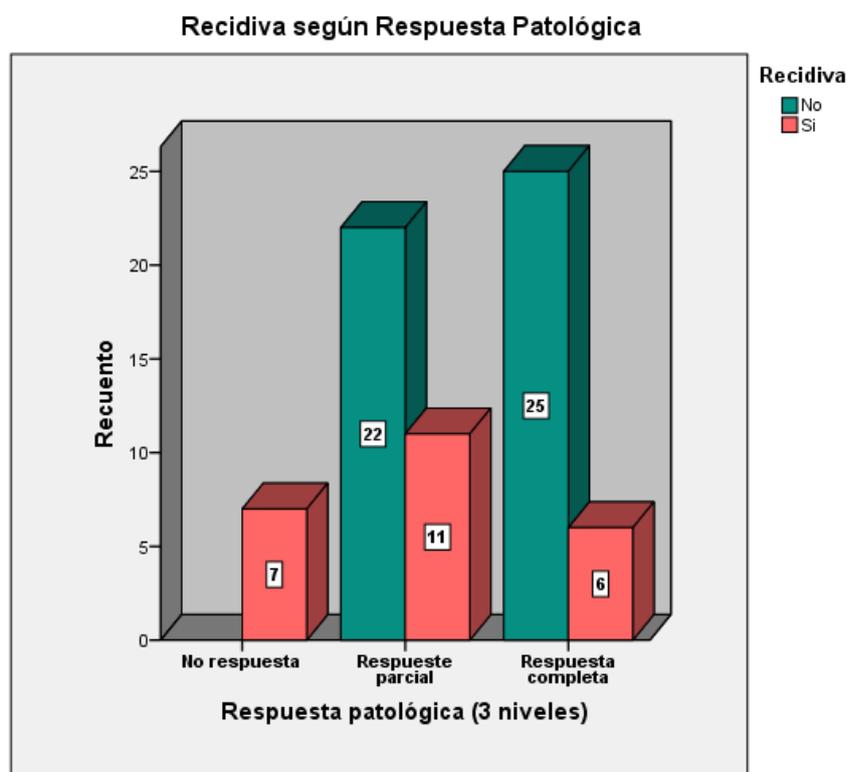
**Gráfica 50.** Grados de respuesta radiológica y la recidiva.

En cuanto a la respuesta patológica existía igualmente clara relación entre el grado de la misma y la proporción de recidivas ( $p < 0,001$ ) del 100, 33,3 y 19,4% para la ausencia de respuesta, respuesta parcial y respuesta completa con una clara asociación lineal ( $p < 0,001$ ).

Tabla 81 y gráfica 51.

Tabla 81. Recidiva según respuesta patológica

			Recidiva		Total
			No	Si	% total
Respuesta patológica	No respuesta	Recuento	0	7	7
		% Respuesta patológica	0,0%	100,0%	9,9%
	Respuesta parcial	Recuento	22	11	33
		% Respuesta patológica	66,7%	33,3%	46,5%
	Respuesta completa	Recuento	25	6	31
		% Respuesta patológica	80,6%	19,4%	43,7%
Total		Recuento	47	24	71
		% Respuesta patológica	66,2%	33,8%	100,0%

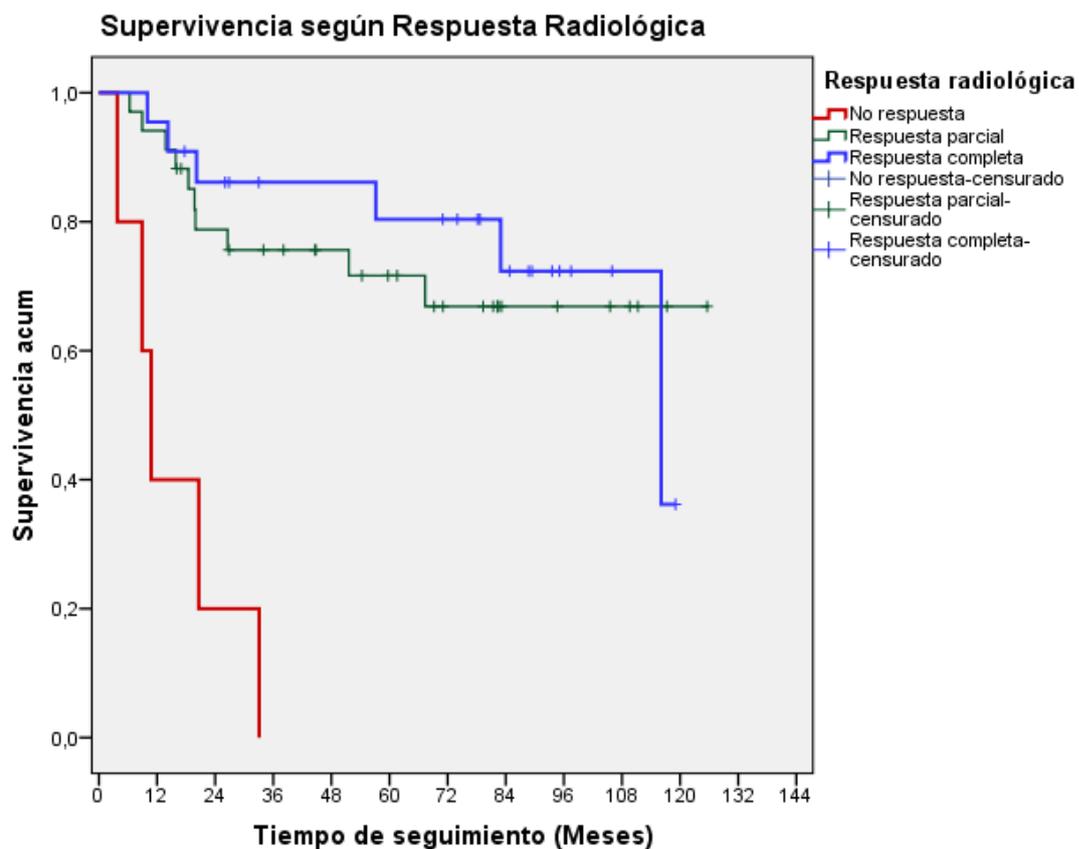


Gráfica 51. Recidiva según grados de respuesta patológica.

De igual forma existía una asociación significativa entre las respuestas radiológica y patológica y la SLE ( $p < 0,001$  en ambas), como se muestra en las **gráficas 52 y 53 y tablas 82 y 83**.

**Tabla 82. SLE según la respuesta radiológica**

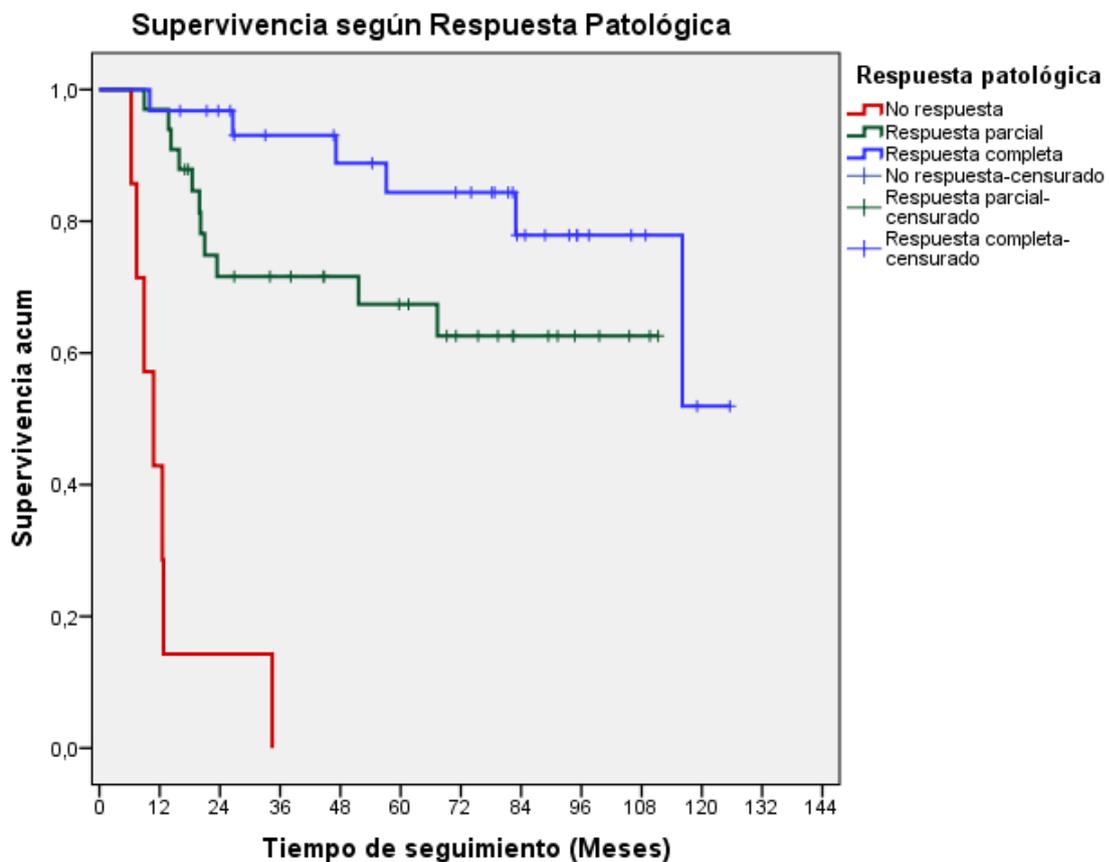
Respuesta Radiológica	Media estimada de SLE	IC 95% Media SLE	Probabilidad supervivencia a los 5 años	IC 95% de probabilidad supervivencia 5 años
No respuesta	15,4	5,3-25,6	0%	0
Respuesta parcial	93,2	76,5-110	71,6%	55,7-87,5
Respuesta completa	97,1	80,9-113,2	80,4	63-97,8



**Gráfica 52.** Supervivencia según los grados de respuesta radiológica a la QTN.

Tabla 83. SLE según la respuesta patológica

Respuesta patológica	Media estimada de SLE	IC 95% Media SLE	Probabilidad supervivencia a los 5 años	IC 95% de probabilidad supervivencia 5 años
No respuesta	13,3	6,2-20,4	0%	0
Respuesta parcial	80	65-95	67,4%	50,6-84,2
Respuesta completa	106,1	93,4-119,8	84,4	70,1-98,7



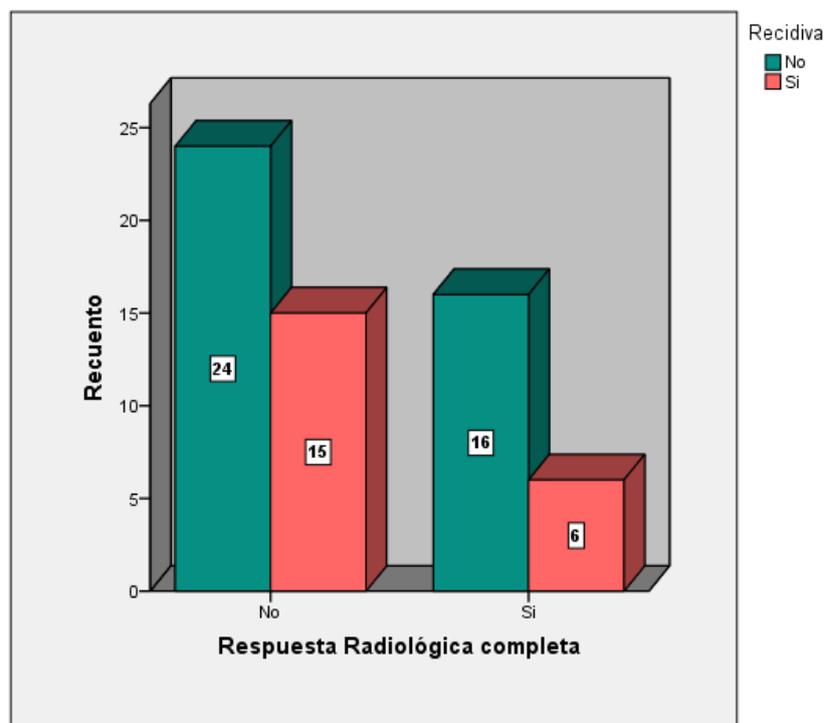
Gráfica 53. Supervivencia según los grados de respuesta patológica a la QTN.

Comparando los casos con respuesta completa frente al resto de grados de respuesta radiopatológica y su relación con la recidiva no observamos significación estadística en la respuesta radiológica ( $p=0,38$ ) pero sí en la patológica ( $p=0,023$ ). **Tablas 84 y 85 y gráficas 54 y 55.**

**Tabla 84. Recidiva según respuesta radiológica completa**

			Recidiva		Total
			No	Si	% total
<b>Respuesta radiológica completa</b>	<b>No</b>	Recuento	24	15	39
		% Respuesta radiológica completa	61,5%	38,5%	63,9%
	<b>Si</b>	Recuento	16	6	22
		% Respuesta radiológica completa	72,7%	27,3%	36,1%
<b>Total</b>		Recuento	40	21	61
		% Respuesta radiológica completa	65,6%	34,4%	100,0%

**Recidiva según Respuesta Radiológica Completa**

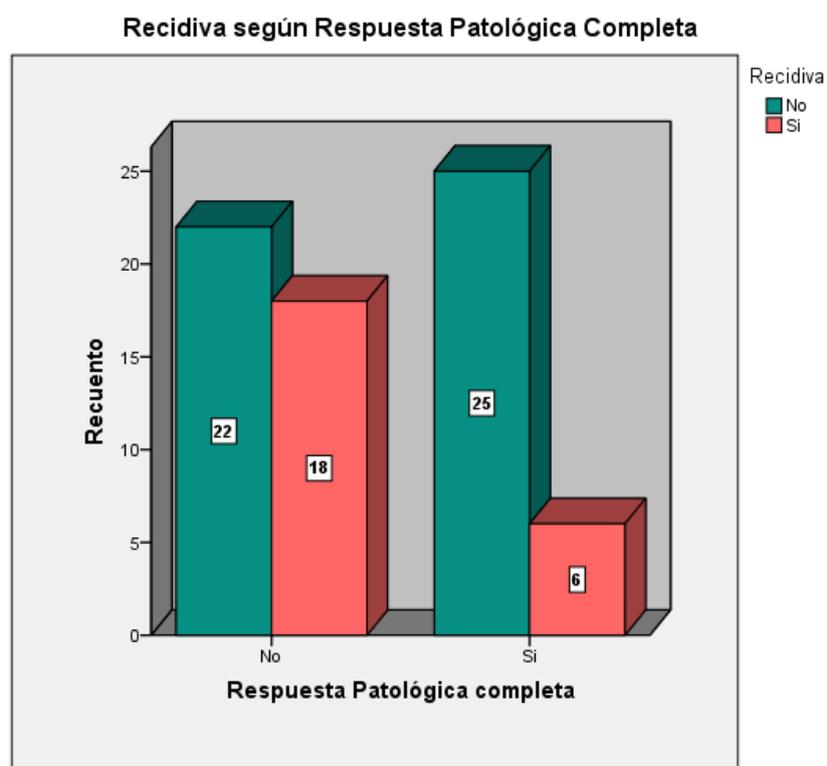


**Gráfica 54. Recidiva según respuesta radiológica completa.**

Tabla 85. Recidiva según respuesta patológica completa

			Recidiva		Total
			No	Si	% total
Respuesta patológica completa	No	Recuento	22	18	40
		% Respuesta patológica completa	55,0%	45,0%	56,3%
	Si	Recuento	25	6	31
		% Respuesta patológica completa	80,6%	19,4%	43,7%
Total		Recuento	47	24	71
		% Respuesta patológica completa	66,2%	33,8%	100,0%

Existe un 25,6% (IC 95%: 4,9-46,3) más de recidivas en el grupo de respuesta patológica completa.

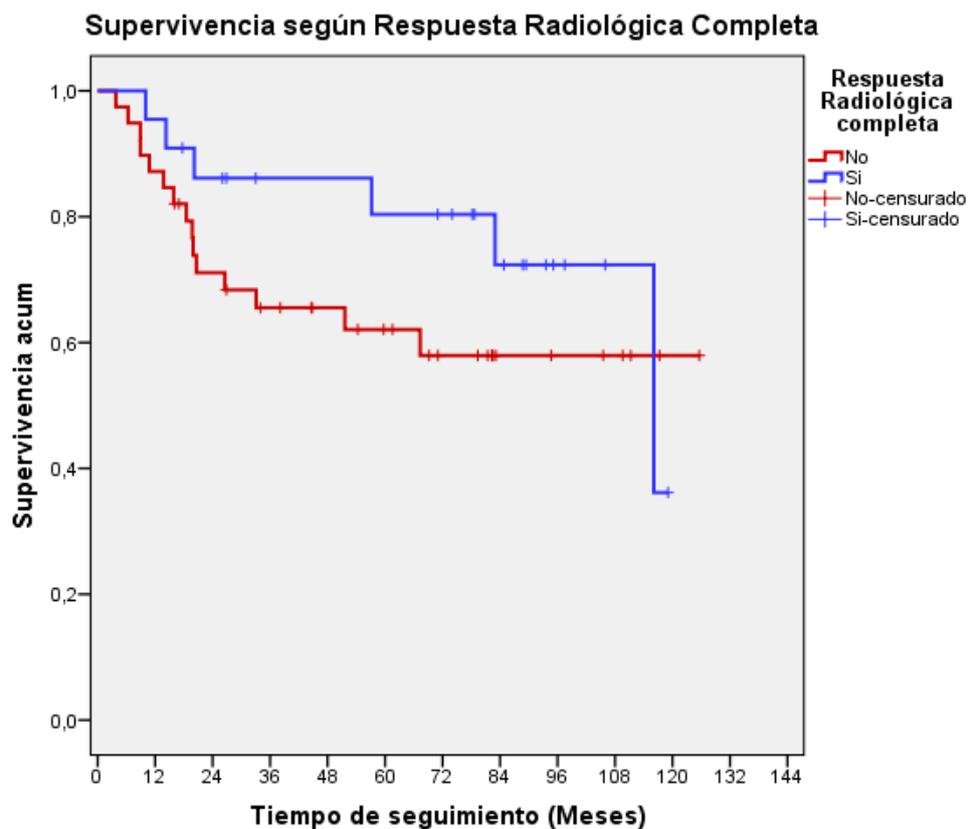


Gráfica 55. Recidiva según respuesta patológica completa.

Del mismo modo, al analizar la relación de estos grupos de respuesta (completa/no completa) con la SLE (gráficas 56 y 57 y tablas 86 y 87), encontramos diferencia significativa en la respuesta patológica completa y no así en la radiológica ( $p=0,005$  y  $0,23$ , respectivamente).

Tabla 86. SLE según la respuesta radiológica completa / no completa

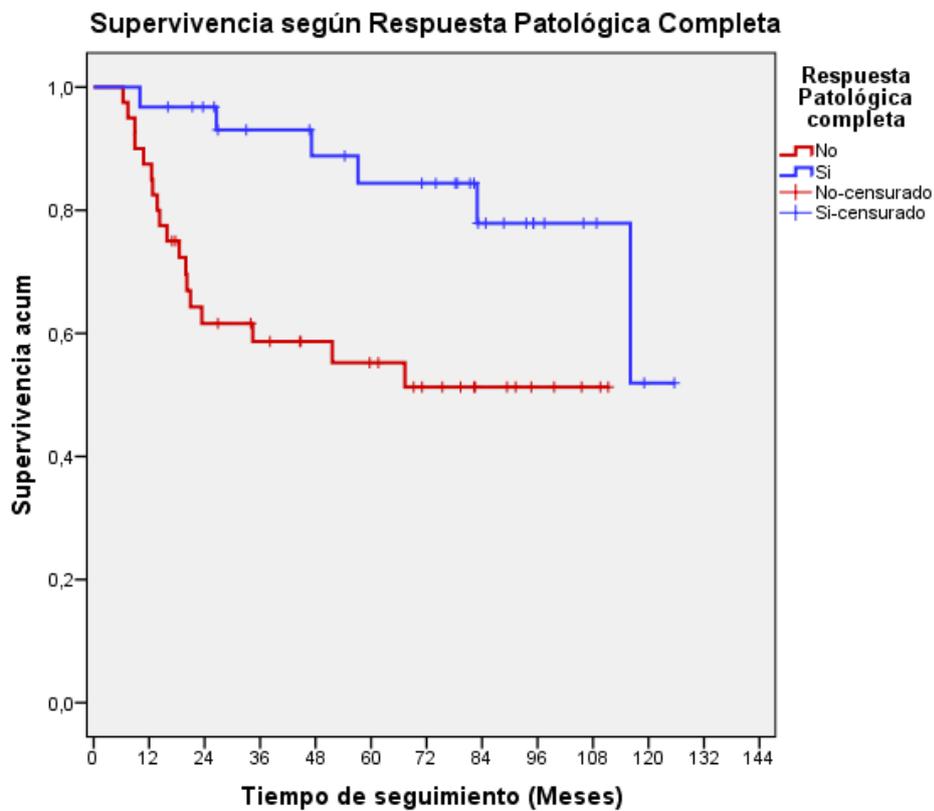
Respuesta radiológica	Media estimada de SLE	IC 95% Media SLE	Probabilidad supervivencia a los 5 años	IC 95% de probabilidad supervivencia 5 años
Respuesta no completa	82,9	66,1-99,7	62,1%	46,3-77,9
Respuesta completa	97,1	80,9-113,2	80,4	63-97,8



Gráfica 56. Supervivencia según respuesta radiológica completa a la QTN.

Tabla 87. SLE según la respuesta patológica completa / no completa

Respuesta patológica	Media estimada de SLE	IC 95% Media SLE	Probabilidad supervivencia a los 5 años	IC 95% de probabilidad supervivencia 5 años
Respuesta no completa	68	53,3-82,8	55,2%	39,2-71,2
Respuesta completa	106,1	93,4-119,8	84,4	70,1-98,7

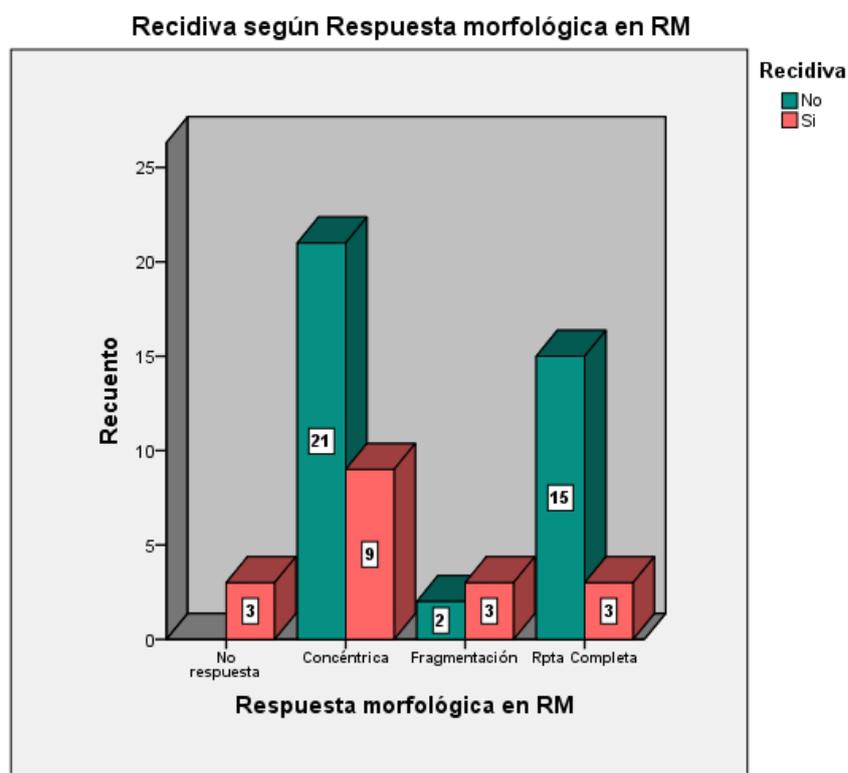


Gráfica 57. Supervivencia según respuesta patológica completa a la QTN.

Se demostró relación entre el tipo morfológico de respuesta en RM y la recidiva tumoral ( $p=0,017$ ), apreciando mayor proporción de recidivas en los casos de no respuesta y en los de fragmentación. **Tabla 88 y gráfica 58.**

**Tabla 88. Recidiva según respuesta morfológica en RM**

			Recidiva		Total
			No	Si	% total
<b>Respuesta morfológica en RM</b>	<b>No respuesta</b>	Recuento	0	3	3
		% Respuesta morfológica	0,0%	100,0%	5,4%
	<b>Concéntrica</b>	Recuento	21	9	30
		% Respuesta morfológica	70,0%	30,0%	53,6%
	<b>Fragmentación</b>	Recuento	2	3	5
		% Respuesta morfológica	40,0%	60,0%	8,9%
	<b>Respuesta Completa</b>	Recuento	15	3	18
		% Respuesta morfológica	83,3%	16,7%	32,1%
<b>Total</b>			38	18	56
			67,9%	32,1%	100,0%

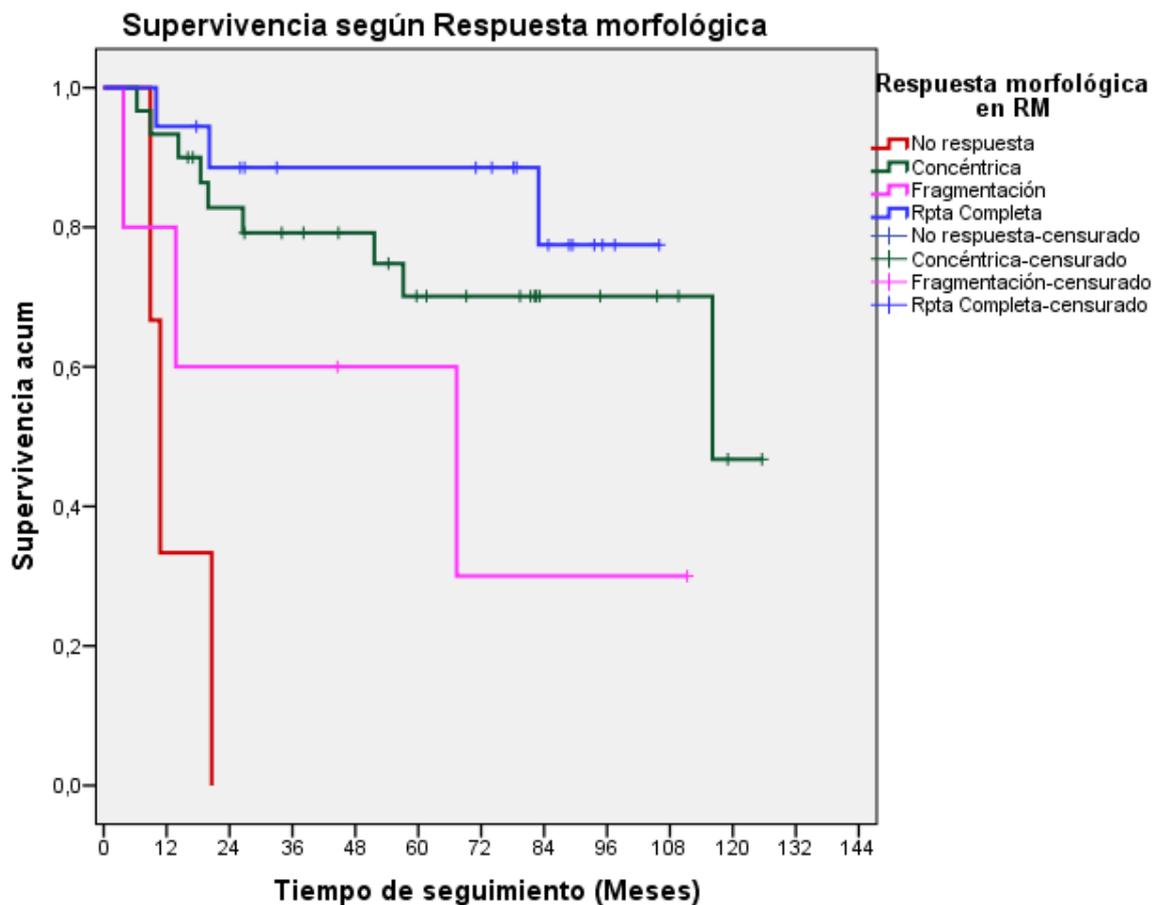


**Gráfica 58.** Recidiva según tipo morfológico de la respuesta radiológica.

También se evidenció una diferencia significativa entre el tipo morfológico de respuesta y la SLE ( $p < 0,001$ ), como se muestra en la **gráfica 59** y **tabla 89**.

**Tabla 89. SLE según respuesta morfológica en RM**

Respuesta morfológica en RM	Media estimada de SLE	IC 95% Media SLE	Probabilidad supervivencia a los 5 años	IC 95% de probabilidad supervivencia 5 años
No respuesta	13,4	6,3-20,5	0%	0
Concéntrica	94,1	77-111,2	57,2%	49,6-74,8
Fragmentación	57,1	17,8-96,3	60%	55,7-64,3
Respuesta Completa	93	79,1-107	88,5%	73,6-103,4



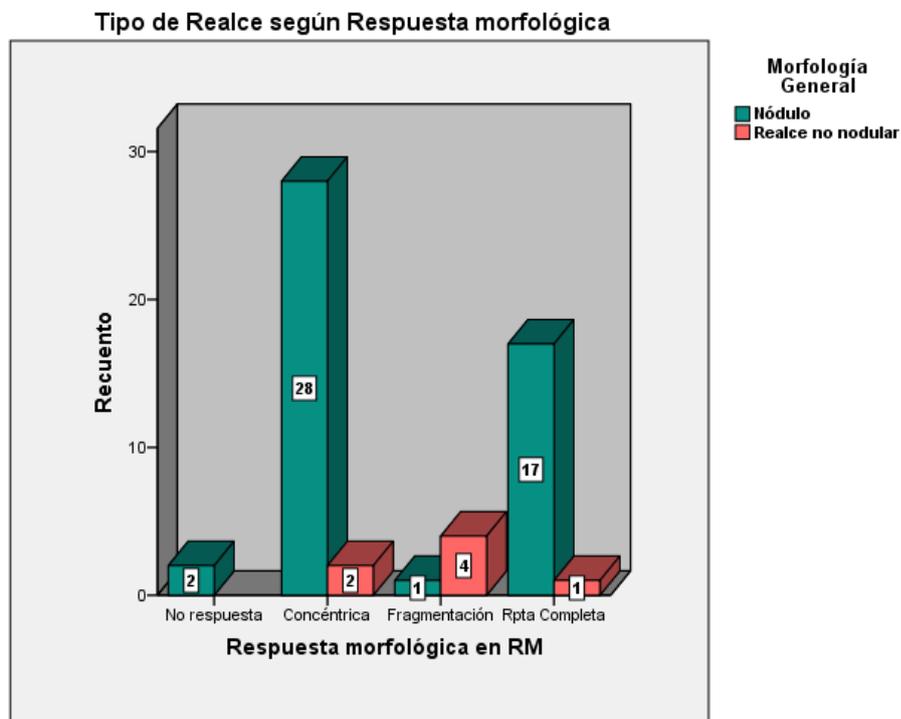
**Gráfica 59.** Supervivencia según tipo de respuesta morfológica radiológica.

#### 4.2.6 Morfología general de realce y respuesta morfológica en RM.

La mayoría de los tumores con realce no nodular en RM que recibieron QTN, mostraron una respuesta morfológica fragmentada (80%) en la RM de control postratamiento, siendo esta diferencia significativa ( $p < 0,001$ ). **Tabla 90 y gráfica 60.**

**Tabla 90. Morfología general de realce según respuesta morfológica en RM**

			Morfología general		Total
			Nodular	No nodular	% total
Respuesta morfológica en RM posQTN	No respuesta	Recuento	2	0	2
		% R. morfológica RM	100,0%	0,0%	3,6%
	Concéntrica	Recuento	28	2	30
		% R. morfológica RM	93,3%	6,7%	54,5%
	Fragmentación	Recuento	1	4	5
		% R. morfológica RM	20,0%	80,0%	9,1%
	Respuesta completa	Recuento	17	1	18
		% R. morfológica RM	94,4%	5,6%	32,7%
Total		Recuento	48	7	55
		% R. morfológica RM	87,3%	12,7%	100,0%



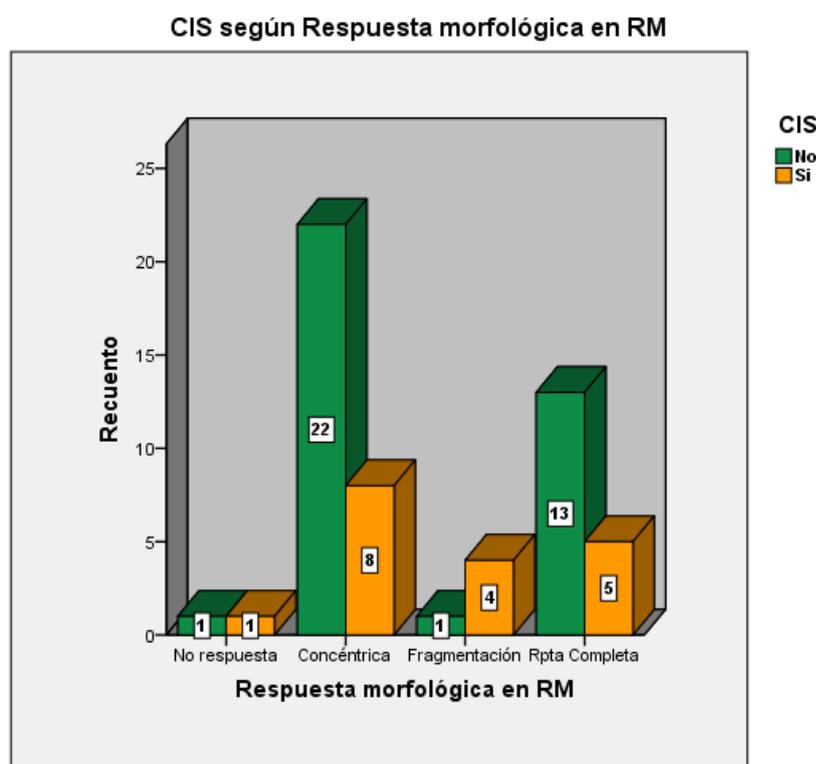
**Gráfica 60:** Morfología general de realce y respuesta morfológica en RM.

#### 4.2.7 Correlación del CIS y la respuesta morfológica en RM.

Los tumores TN con CIS que recibieron QTN, mostraron en su mayoría (80%) una respuesta morfológica fragmentada en la RM de control postratamiento. Sin embargo, esta diferencia no resultó significativa ( $p=0,109$ ). **Tabla 91y gráfica 61.**

**Tabla 91: CIS según tipo de respuesta morfológica en RM**

			CIS		Total
			No	Si	% total
Respuesta morfológica en RM posQTN	No respuesta	Recuento	1	1	2
		% R. morfológica RM	50,0%	50,0%	3,6%
	Concéntrica	Recuento	22	8	30
		% R. morfológica RM	73,3%	26,7%	54,5%
	Fragmentación	Recuento	1	4	5
		% R. morfológica RM	20,0%	80,0%	9,1%
	Respuesta completa	Recuento	13	5	18
		% R. morfológica RM	72,2%	27,8%	32,7%
Total	Recuento	37	18	55	
	% R. morfológica RM	67,3%	32,7%	100,0%	



**Gráfica 61.** CIS y tipo de respuesta morfológica en RM de control posQTN.

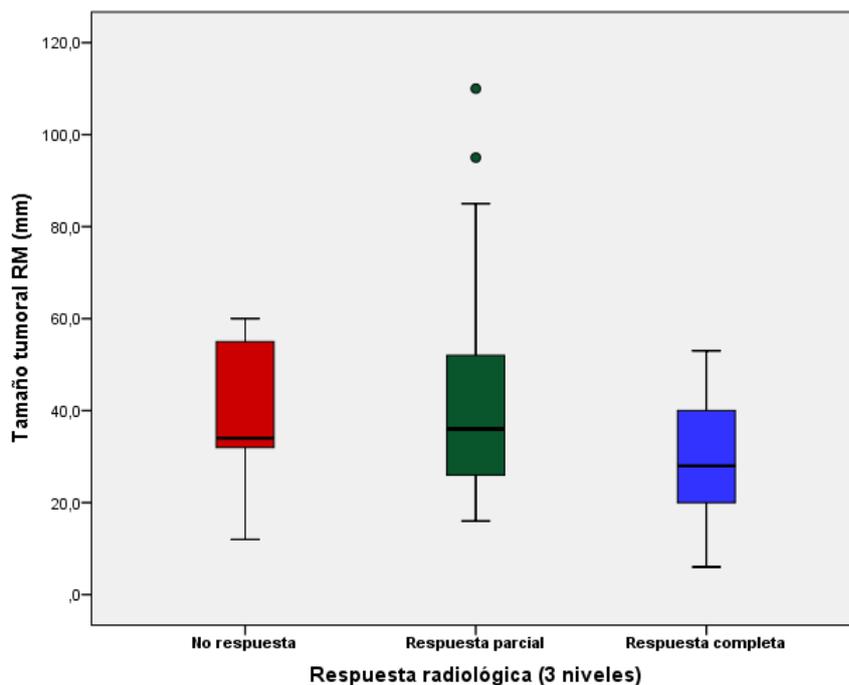
#### 4.2.8 Correlación predictiva de la respuesta a la OTN

##### 4.2.8.1 Tamaño tumoral RM

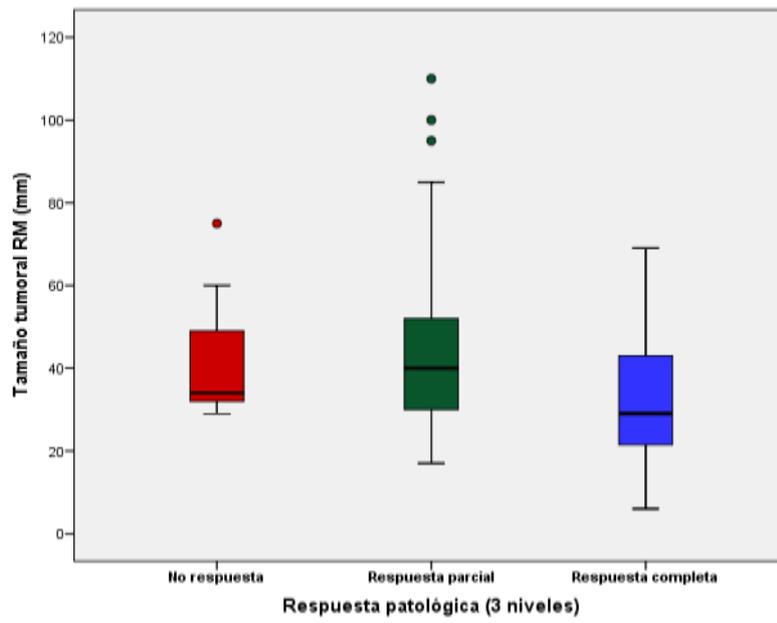
Al comparar el tamaño tumoral en RM con los grados de respuesta patológica encontramos diferencia significativa ( $p=0,021$ ). **Tabla 92** y **gráficas 62** y **63**.

**Tabla 92. Respuesta radio-patológica y tamaño tumoral en RM.**

		Tamaño tumoral RM				Tamaño tumoral RM	
Respuesta radiológica	N	Media	Mediana	Respuesta patológica	N	Media	Mediana
No respuesta	5	38,6	34	No respuesta	7	42,86	34
R. parcial	34	43,6	36	R. parcial	33	46,7	40
R. completa	22	30,1	28	R. completa	31	32,1	29
		$p=0,11$	$p=0,20$			$p=0,021$	$p=0,07$



**Gráfica 62.** Respuesta radiológica y tamaño tumoral en RM.



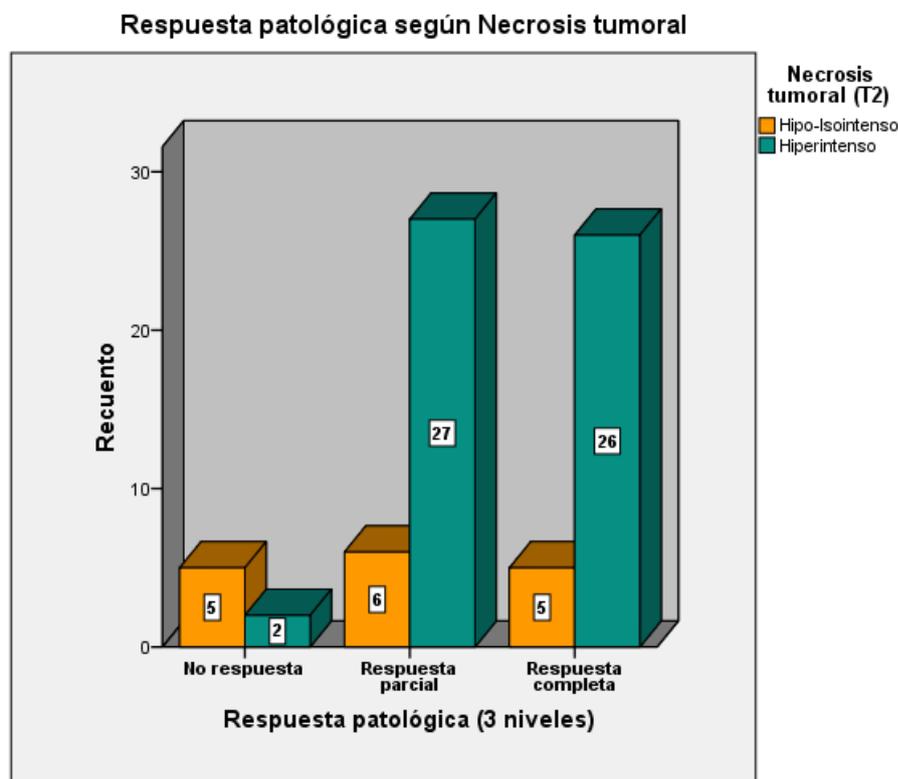
**Gráfica 63.** Respuesta patológica y tamaño tumoral en RM.

#### 4.2.8.2 Necrosis tumoral

Se encontró diferencia significativa en la necrosis tumoral y la respuesta patológica ( $p=0,005$ ), no así en la radiológica ( $p=0,14$ ). Existía mayor porcentaje de señal hipo o isointensa (ausencia de necrosis) en los casos de no respuesta patológica. **Tablas 93 y 94 y gráficas 64 y 65.**

**Tabla 93. Respuesta patológica según necrosis tumoral**

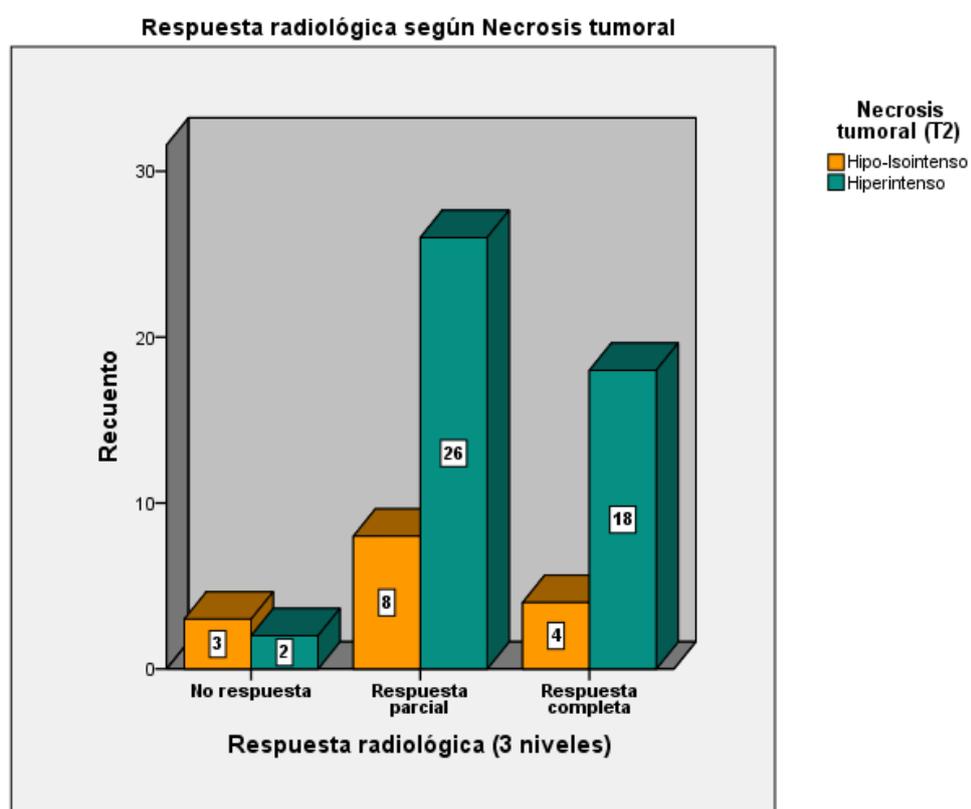
			Necrosis tumoral (T2)		Total
			Hipo o isointenso	Hiperintenso	% total
Respuesta patológica	No respuesta	Recuento	5	2	7
		% R. patológica	71,4%	28,6%	9,9%
	Respuesta parcial	Recuento	6	27	33
		% R. patológica	18,2%	81,8%	46,5%
	Respuesta completa	Recuento	5	26	31
		% R. patológica	16,1%	83,9%	43,7%
Total		Recuento	16	55	71
		% R. patológica	22,5%	77,5%	100,0%



**Gráfica 64. Respuesta patológica y necrosis tumoral.**

Tabla 94. Respuesta radiológica según necrosis tumoral

			Necrosis tumoral (T2)		Total
			Hipo o isointenso	Hiperintenso	% total
Respuesta Radiológica	No respuesta	Recuento	3	2	5
		% R. patológica	60,0%	40%	8,2%
	Respuesta parcial	Recuento	8	26	34
		% R. patológica	23,5%	76,5%	55,7%
	Respuesta completa	Recuento	4	18	22
		% R. patológica	18,2%	81,8%	36,1%
Total		Recuento	15	46	61
		% R. patológica	24,6%	75,4%	100,0%



Gráfica 65. Respuesta radiológica y necrosis tumoral.

#### 4.2.8.3 Intensidad máxima de realce y restricción a la difusión

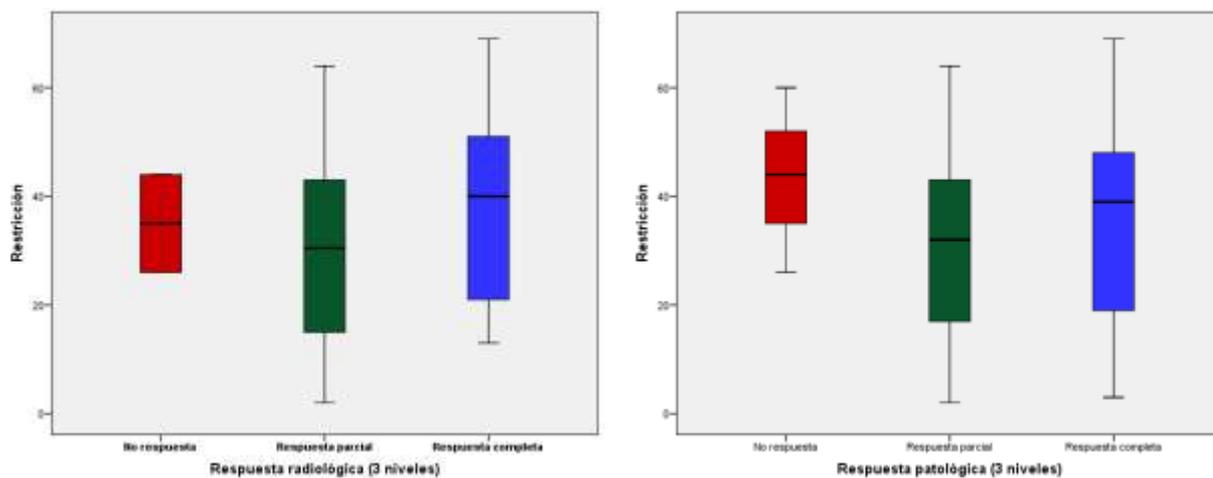
Mediante la comparación de medianas o medias no se encontraron diferencias significativas al comparar la restricción a la difusión o los valores de realce máximo tumoral con la respuesta radio-patológica. **Tablas 95 y 96 y gráficas 66, 67, 68 y 69.**

**Tabla 95. Comparación de medias y medianas (R. radiológica vs realce máximo y difusión)**

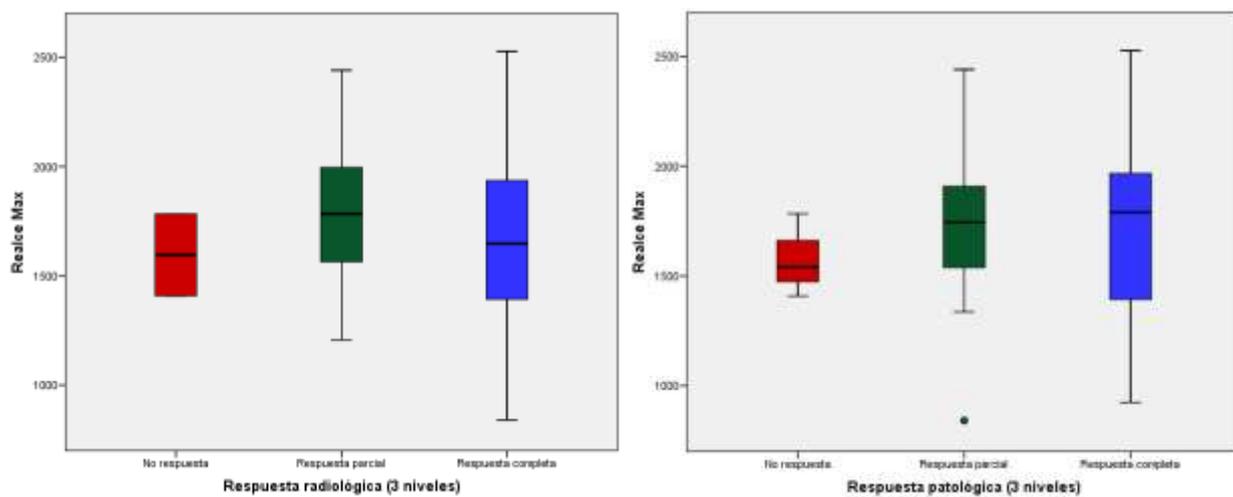
		Restricción		Realce Max	
Respuesta radiológica	N	Media	Mediana	Media	Mediana
No Respuesta	2	35	35	1595,5	1595,5
R. Parcial	30	30,70	30,5	1789,5	1783
R. Completa	19	37,6	40	1640,2	1647,5
		p= 0,25	p=0,22	p=0,42	p=0,60

**Tabla 96. Comparación de medias y medianas (R. patológica vs realce máximo y difusión)**

		Restricción		Realce Max	
Respuesta patológica	N	Media	Mediana	Media	Mediana
No Respuesta	3	43,3	44	1577	1540
R. Parcial	27	32	32	1742,4	1745
R. Completa	21	34	39	1721	1790
		p= 0,97	p=0,88	p=0,61	p=0,45



Gráficas 66 y 67. Respuesta radiológica y patológica según restricción a la difusión.



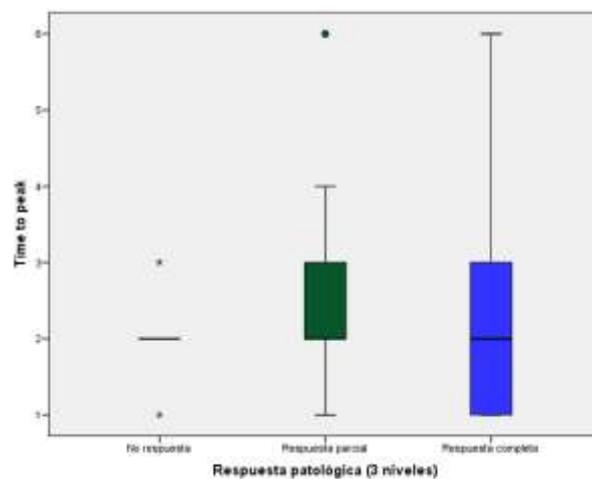
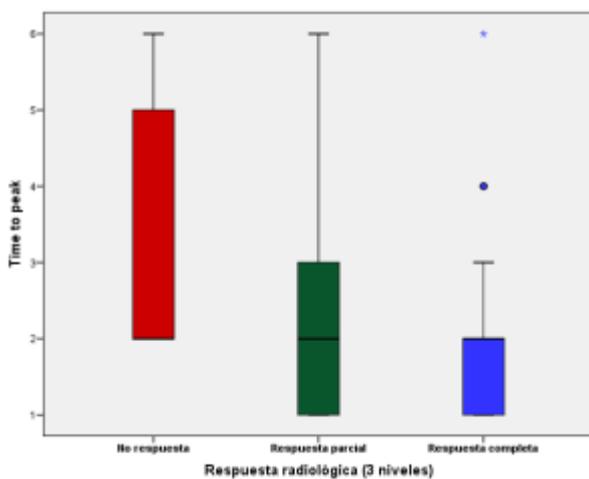
Gráficas 68 y 69. Respuesta radiológica y patológica según realce máximo con contraste.

4.2.8.4 TTP

Tampoco existía diferencia significativa en el TTP según la respuesta radiológica ni patológica. **Tabla 97** y **gráficas 70 y 71**.

**Tabla 97. Respuesta radio-patológica según TTP**

		TTP				TTP	
Respuesta radiológica	N	Media	Mediana	Respuesta patológica	N	Media	Mediana
No respuesta	5	3,40	2	No respuesta	7	2	2
R. Parcial	34	2,38	2	R. parcial	33	2,33	2
R. Completa	22	2,05	2	R. completa	31	2,26	2
		p=0,13	p=0,45			p=0,77	p=0,64



**Graficas 70 y 71. TTP según la respuesta radiológica y patológica.**

#### 4.2.8.5 Curva funcional

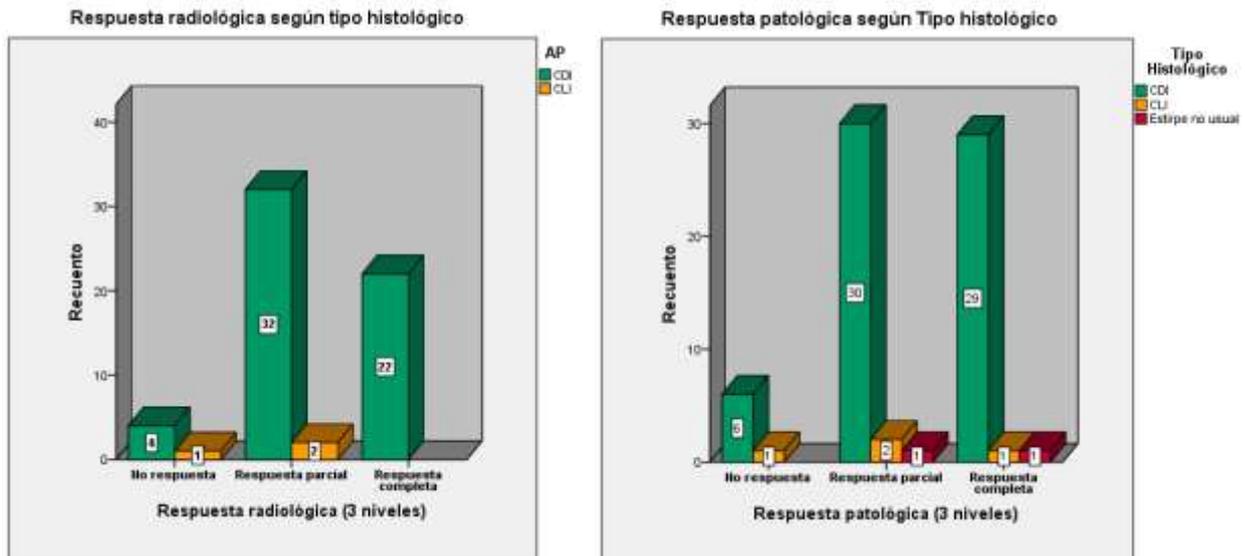
No se encontraron diferencias significativas al comparar las curvas funcionales y los tipos de respuesta radiológica ni patológica ( $p=0,25$  y  $p=0,13$ , respectivamente).

#### 4.2.8.6 Adenopatías y morfología tumoral en RM

No se observaron diferencias significativas en la respuesta radio-patológica y la presencia de adenopatías en RM (R. radiológica  $p=0,66$  y R. patológica  $p=0,54$ ) o la morfología tumoral (R. radiológica  $p=0,83$  y R. patológica  $p=0,86$ ).

#### 4.2.8.7 Tipo histológico

No se identificaron diferencias significativas entre el tipo histológico y la respuesta radiológica ( $p=0,16$ ) ni patológica ( $p=0,82$ ). **Gráficas 72 y 73.**



**Gráficas 72 y 73.** Respuesta radiológica y patológica según el tipo histológico tumoral.

#### 4.2.8.8 Scarf-Bloom

Tampoco se encontraron diferencias significativas al comparar el Scarf-Bloom según la respuesta radiológica ( $p=0,53$ ) ni patológica ( $p=0,25$ ). **Tabla 98.**

**Tabla 98. Respuesta radio-patológica y Scarf-Bloom.**

		Scarf-Bloom				Scarf-Bloom	
Respuesta radiológica	N	Media	Mediana	Respuesta patológica	N	Media	Mediana
No respuesta	5	7,2	7	No respuesta	7	7,4	8
R. Parcial	34	6,8	7	R. Parcial	33	6,8	7
R. Completa	22	7,2	7	R. Completa	31	7,2	7
		$p=0,27$	$p=0,53$			$p=0,14$	$p=0,25$

#### 4.2.8.9 Otros factores radio-patológicos

No existieron diferencias significativas en la respuesta radiológica ni patológica según el p53, Ki67 ni presencia o grado de CIS.

Los principales resultados predictivos de la respuesta a la QTN se representan en la **tabla 99.**

TABLA 99. Resultados predictivos de la respuesta a la QTN

Resultados predictivos de la respuesta a la QTN		
Análisis	Significación (p)	Interpretación
Tamaño tumoral RM	R. Rx: p =0,11	Mayor tamaño si respuesta parcial
	R. AP: p =0,02	
Morfología tumoral	R. Rx: p =0,83	
	R. AP: p =0,86	
Necrosis tumoral (T2 RM)	R. Rx: p =0,14	Mayor % de señal hipo o isointensa si ausencia de respuesta
	R. AP: p =0,005	
Intensidad máxima de realce	R. Rx: p =0,60	
	R. AP: p =0,45	
TTP	R. Rx: p =0,45	
	R. AP: p =0,64	
Curva funcional	R. Rx: p =0,25	
	R. AP: p =0,13	
Restricción a la difusión	R. Rx: p =0,22	
	R. AP: p =0,88	
Adenopatías RM	R. Rx: p =0,66	
	R. AP: p =0,54	
Tipo histológico	R. Rx: p =0,16	
	R. AP: p =0,82	
Scarf-Bloom	R. Rx: p =0,53	
	R. AP: p =0,25	
% de Ki67	R. Rx: p =0,08	
	R. AP: p =0,27	
% de p53	R. Rx: p =0,53	
	R. AP: p =0,17	
CIS	R. Rx: p =0,83	
	R. AP: p =0,92	
Grado de CIS	R. Rx: p =0,78	
	R. AP: p =0,82	
*R. Rx: respuesta radiológica; R. AP: respuesta patológica		

### 4.3 ANALISIS MULTIVARIANTE. PERFILES DE RIESGO.

Realizamos inicialmente una regresión univariante de cada una de las variables, obteniendo las siguientes significaciones estadísticas:

Edad	p =0,35	CK-5/6	p =0,60
Tamaño tumoral RM	p =0,05	Ki-67	p =0,10
Tamaño RM >25	p =0,01	p53	p =0,01
Tamaño tumoral AP	p =0,001	p53 <15	p =0,02
Tamaño AP >20	p =0,001	CIS	p =0,92
Grado nuclear	p =0,86	Grado de CIS	p =0,99
Morfología general realce	p =0,004	Invasión linfovascular	p =0,03
Realce interno nodular	p =0,23	Tipo histológico	p =0,06
Captación máxima	p =0,14	Scarf-Bloom	p =0,78
Restricción difusión	p =0,15	Respuesta radiológica	p <0,001
Densidad mamografía	p =0,30	Respuesta patológica	p <0,001
Adenopatías RM	p =0,006	QTN	p =0,09
Adenopatías AP	p =0,04	Tipo de cirugía	p =0,09

Se introdujeron en el análisis multivariante aquellas variables con una significación mayor de 0,20 en análisis univariante de regresión de Cox y finalmente resultaron seleccionadas las variables que se muestran a continuación junto con su odds ratio (OR):

- Adenopatías en RM = 1,8
- Tamaño tumoral  $\geq 25$  mm. = 2,1
- Realce no nodular = 2,3
- p53 <15% = 1,8

Así la existencia de adenopatías en RM multiplica el riesgo de recidiva por 1,8, frente a otra paciente de idénticas características sin adenopatías en RM, de igual modo tener un tamaño tumoral en RM mayor o igual a 25mm multiplica el riesgo por 2,1 frente a pacientes con tamaño inferior a 25mm y el tener un realce no nodular multiplica el riesgo de recidiva por 2,3 frente a las pacientes con realce nodular en RM. Y las pacientes con una expresión de p53 <15% multiplican el riesgo por 1,8 frente a las que presenten un valor mayor o igual a 15. El riesgo de dos factores se multiplica, de este modo, una paciente con un tamaño tumoral  $\geq 25$  mm. y un realce no nodular en RM, presentaría un riesgo 4,8 veces superior frente a otra paciente sin estos factores de riesgo.

Hemos calculado la curva de SLE y la probabilidad de SLE por año en los diferentes patrones de combinación de estas cuatro variables.

Los principales resultados estadísticos quedan reflejados en las **tablas 100,101, 102 y 103** y la **gráfica 74 y 75**.

**Tabla 100. Regresión de Cox**

	B	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
				Inferior	Superior
<b>Adenopatías RM</b>	,593	,054	1,809	,989	3,308
<b>Realce no nodular</b>	,854	,023	2,350	1,126	4,903
<b>Tamaño RM <math>\geq 25</math></b>	,754	,049	2,126	1,005	4,500
<b>p53 &lt;15</b>	,612	,044	1,845	1,016	3,351

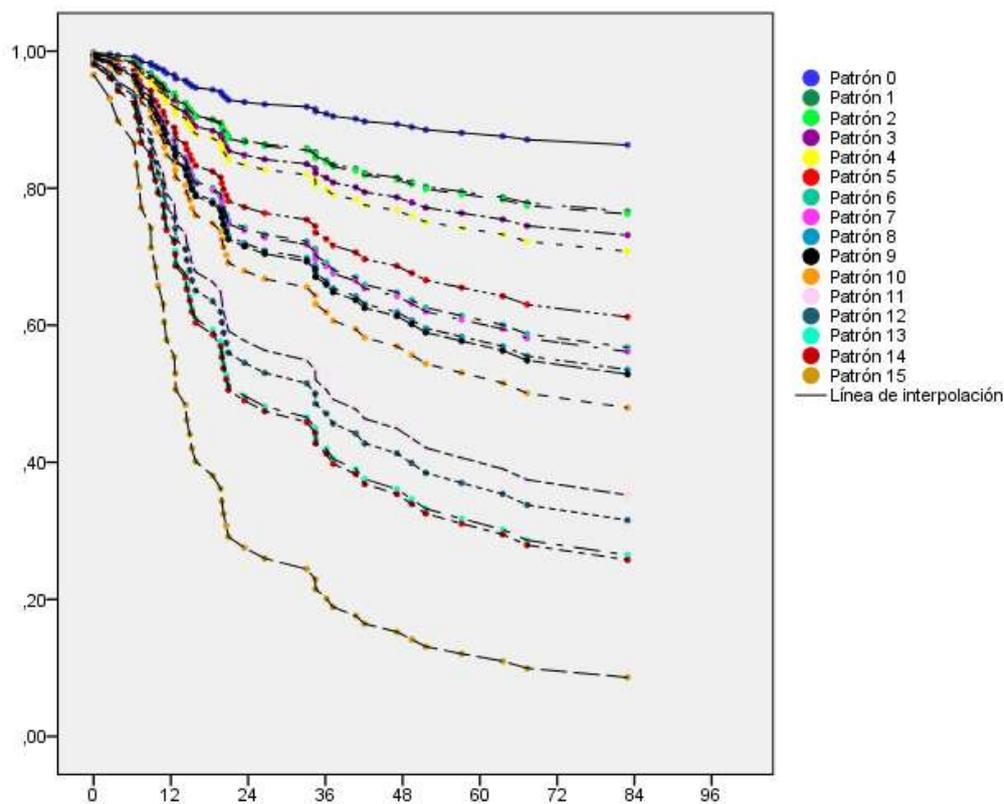
$$0.60 * \text{adenopatías en RM} + 0.85 * \text{realce no nodular} + 0.75 * \text{tamaño} > 25 + 0.61 * \text{p53} < 15.$$

Para simplificar estos patrones le asignaríamos a cada factor una puntuación según el coeficiente multiplicador de la fórmula de regresión de Cox (B) y el patrón de riesgo al que pertenece cada paciente se asignaría según su puntuación:

- Presencia de adenopatías en RM = 1
- Realce no nodular = 1,4
- Tamaño  $\geq 25$  = 1,3
- p53 <15% = 1

Tabla 101: Patrones de riesgo de supervivencia

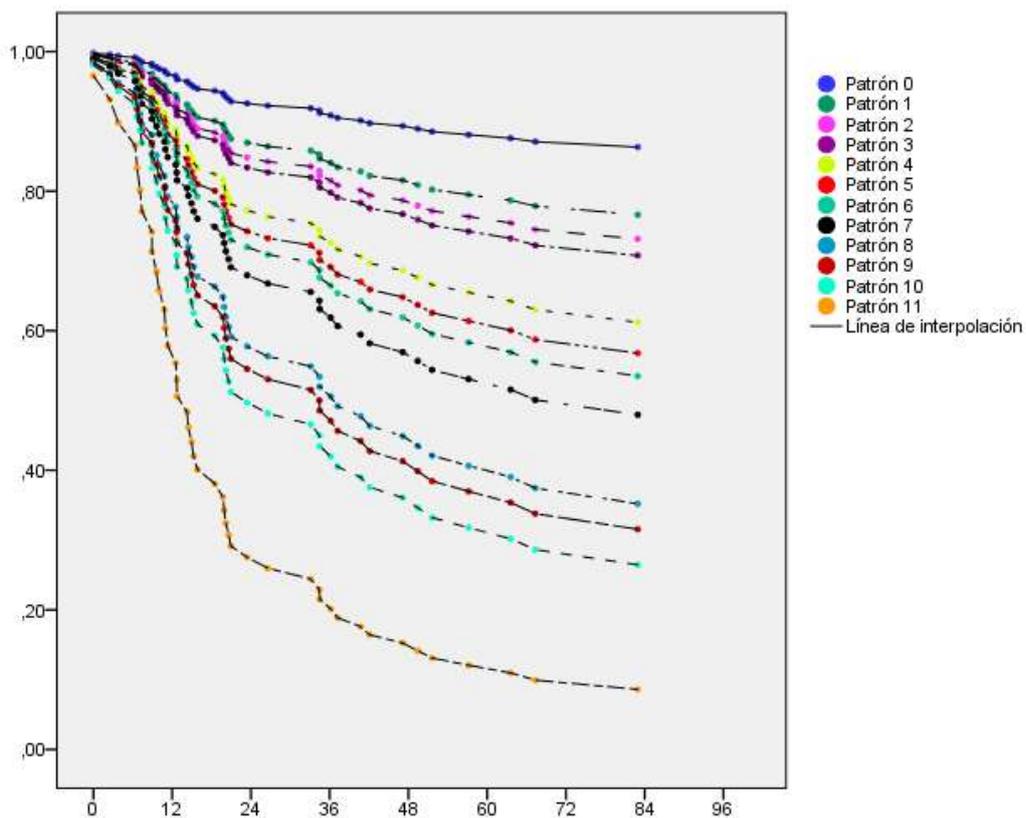
Patrón	Puntuación	Adenopatías	Tamaño	Realce	p53 < 15
Patrón 0	0	Ausentes	< 25	Nodular	No
Patrón 1	1	Presentes	< 25	Nodular	No
Patrón 2	1	Ausentes	< 25	Nodular	Si
Patrón 3	1,3	Ausentes	> 25	Nodular	No
Patrón 4	1,5	Ausentes	< 25	No nodular	No
Patrón 5	2	Presentes	< 25	Nodular	Si
Patrón 6	2,3	Presentes	> 25	Nodular	No
Patrón 7	2,3	Ausentes	> 25	Nodular	Si
Patrón 8	2,5	Presentes	< 25	No nodular	No
Patrón 9	2,5	Ausentes	< 25	No nodular	Si
Patrón 10	2,8	Ausentes	> 25	No nodular	No
Patrón 11	3,3	Presentes	> 25	Nodular	Si
Patrón 12	3,5	Presentes	< 25	No nodular	Si
Patrón 13	3,8	Presentes	> 25	No nodular	No
Patrón 14	3,8	Ausentes	> 25	No nodular	Si
Patrón 15	4,8	Presentes	> 25	No nodular	Si



Gráfica 74: Patrones de riesgo de SLE.

Se distinguen los siguientes patrones con sus respectivas puntuaciones (**tabla 102**):

Tabla 102. Puntuación según patrón de riesgo		
Patrón simplificado	Patrón previo	Puntuación
Patrón 0	Patrón 0	0
Patrón 1	Patrón 1-2	1
Patrón 2	Patrón 3	1,3
Patrón 3	Patrón 4	1,5
Patrón 4	Patrón 5	2
Patrón 5	Patrón 6-7	2,3
Patrón 6	Patrón 8-9	2,5
Patrón 7	Patrón 10	2,8
Patrón 8	Patrón 11	3,3
Patrón 9	Patrón 12	3,5
Patrón 10	Patrón 13-14	3,8
Patrón 11	Patrón 15	4,8



**Gráfica 75:** Patrones de riesgo de SLE (según puntuación).

Tabla 103. Supervivencia anual para cada patrón de riesgo

Patrón												
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Puntuación												
Años	0	1	1,3	1,5	2	2,3	2,5	2,8	3,3	3,5	3,8	4
1	96,77	94,24	93,26	92,58	89,63	88,14	86,98	84,87	79,22	77,31	74,33	57,85
2	92,56	86,94	84,83	83,38	77,25	74,26	71,98	67,94	57,76	54,52	49,70	27,53
3	91,19	84,64	82,20	80,53	73,52	70,15	67,58	63,09	51,99	48,54	43,47	21,50
4	89,34	81,55	78,68	76,72	68,64	64,81	61,92	56,92	44,92	41,30	36,09	15,25
5	88,09	79,50	76,36	74,22	65,49	61,39	58,32	53,05	40,65	36,98	31,77	12,06
6	87,07	77,85	74,50	72,23	63,01	58,72	55,53	50,08	37,45	33,78	28,62	09,95
7	86,32	76,23	73,14	70,77	61,20	56,79	53,51	47,94	35,20	31,55	26,45	08,60

Estableciendo una aproximación global las pacientes sin factores de riesgo de recidiva (Puntuación 0), tendrían una probabilidad de SLE a los 5 años del 88%, las que tuvieran uno de los factores (Puntuación 1-1,5) en torno al 74-80%, las que tuvieran 2 (Puntuación 2-2,8) en torno al 53-65% y las que presentasen los 3 (Puntuación 3,3-3,8) en torno al 30-40% y las que tuvieran 4 (Puntuación 4) del 12%.

## ***5. DISCUSIÓN***



La agresividad de los tumores TN y la ausencia de dianas terapéuticas, ha llevado a investigar diferentes marcadores tumorales para intentar determinar cuáles pueden asociar un peor pronóstico (<sup>153, 267, 268, 269</sup>).

La identificación de factores predictivos de respuesta a la QTN condicionaría la elección del tratamiento, de manera que las pacientes con menor sensibilidad a la quimioterapia estándar, podrían requerir terapias innovadoras y considerar su inclusión en ensayos clínicos (<sup>329</sup>).

### ***Factores radio-patológicos***

**El tamaño tumoral** se ha considerado un factor pronóstico independiente en los tumores TN, relacionándose con una menor SLE (<sup>197, 202, 160, 270</sup>). En nuestro trabajo, el tamaño tumoral superior a 25 mm. en RM de estadificación y el tamaño AP superior a 20 mm. en las piezas quirúrgicas, se asociaron a un mayor índice de recidivas ( $p=0,01$  y  $p=0,03$ ) y a una menor SLE ( $p=0,01$  y  $p=0,007$ ).

No existe consenso sobre cómo influye el tamaño tumoral en la respuesta a la QTN (<sup>271, 272</sup>).

En nuestro análisis hemos observado relación entre un mayor tamaño tumoral en RM de estadificación y una menor pCR al tratamiento ( $p=0,02$ ).

**La necrosis intratumoral** (alta señal en la secuencia T2) en los tumores TN, se ha considerado un posible factor pronóstico. Hay estudios que sugieren que la necrosis intratumoral es el resultado de un crecimiento rápido celular e hipoxia tisular, asociando un peor pronóstico (<sup>273</sup>). Otros autores (<sup>274, 275</sup>) han relacionado la necrosis con metástasis sistémicas precoces y una menor SLE.

Existe controversia si la morfología tumoral irregular y la presencia de necrosis intratumoral son factores predictivos de menor respuesta a la QTN. Bae y Kawashima et al., (<sup>268, 374</sup>) demostraron asociación predictiva de estos factores, mientras que otros autores no observaron diferencias significativas (<sup>276, 272</sup>). En nuestro análisis, la necrosis tumoral no ha presentado asociación pronóstica. Sin embargo, hemos encontrado que la ausencia de necrosis tumoral (hiperseñal en T2), era un factor predictor de menor respuesta a la QTN ( $p=0,005$ ).

No hemos demostrado relación pronóstica ni predictiva con la morfología ni con el margen tumoral.

**El realce no nodular** en nuestro trabajo se asoció con la recidiva tumoral ( $p=0,004$ ) y una menor SLE ( $p=0,001$ ).

En la revisión bibliográfica realizada, no hemos encontrado trabajos que concluyan que el realce no nodular de los TN asocie un peor pronóstico. Sin embargo, independientemente del subtipo molecular, las lesiones con un realce no nodular asocian una peor respuesta a la TSP, un patrón morfológico de fragmentación e índices más bajos de respuesta radiológica completa. Así mismo existe una mayor discrepancia en la respuesta radio-patológica y mayor dificultad para obtener márgenes quirúrgicos libres.

En nuestra experiencia que coincide con la reportada por otros autores, el realce no nodular de los TN podría estar relacionado con la presencia de CIS asociado al componente infiltrante, y que en RM se muestra como un realce no nodular (<sup>277, 278</sup>).

De las 17 pacientes con realce no nodular de nuestra muestra, 13 presentaron CIS y 11 eran de alto grado, sin demostrar asociación pronóstica. En cambio, de las 123 pacientes con realce nodular, 47 presentaron CIS (29 de alto grado y 18 de no alto grado).

En nuestra casuística, la distribución del realce y el realce interno no nodular no mostraron asociación pronóstica ni predictiva. No hemos encontrado reseñas bibliográficas a este respecto.

**El realce “en anillo”** es el tipo de realce más característico de los TN y el más relacionado con el pronóstico tumoral. Schmitz et al (<sup>153</sup>) determinaron que los TN con realce “en anillo” asociaban una supervivencia significativamente menor (64,3% a los 10 años) frente a otros tipos de realce (94,4% a los 10 años), sin observar diferencias significativas cuando el realce “en anillo” se presentaba en otros subtipos tumorales (luminales).

En nuestro estudio no hemos demostrado relación entre el realce “en anillo” y un peor pronóstico.

Entre los **hallazgos asociados en RM**, el edema subcutáneo local, en contexto de CM, se produce por un bloqueo del drenaje linfático en el área dérmica y subdérmica, secundario a una extensa invasión linfovascular de origen tumoral y se ha relacionado con un peor pronóstico (<sup>160, 279</sup>). Por otro lado, la invasión del CAP es más frecuente en tumores grandes próximos al pezón y multifocales, hallazgo que condiciona un tratamiento más agresivo (<sup>280</sup>).

En nuestro estudio, hemos observado asociación entre el edema cutáneo y la retracción del CAP con mayor índice de recaídas ( $p=0,006$ ) y una menor SLE ( $p<0,001$ ).

Las **adenopatías tumorales** se han considerado el factor pronóstico independiente más importante en el CM (<sup>197</sup>) y se correlacionan con el tamaño tumoral. Sin embargo, los tumores TN presentan un comportamiento biológico diferente a otros subtipos, con una menor proporción de adenopatías positivas y una mayor tendencia a la invasión sistémica (<sup>281, 282, 283</sup>). Pistelli et al (<sup>270</sup>), determinaron que las adenopatías positivas, no asociaban un mayor tamaño tumoral ni correlación pronóstica. En un reciente estudio (<sup>284</sup>), se demostró una menor SLE en pacientes con afectación ganglionar N2 frente a N1 o N0, y recomendaban intensificar el tratamiento quimioterápico en las pacientes con N2-N3.

Hemos observado que las adenopatías sospechosas en RM asociaron un mayor índice de recaídas ( $p=0,01$ ) y una menor SLE ( $p=0,005$ ). En cambio, la presencia de adenopatías confirmadas histológicamente se asoció con un mayor índice de recidivas ( $p=0,031$ ) pero no con la SLE ( $p=0,05$ ).

No se observaron diferencias significativas entre la presencia de adenopatías en RM y la respuesta radio-patológica a la QTN.

**Los parámetros de perfusión** (realce máximo, TTP y curvas de realce) no presentan una clara asociación pronóstica o predictiva de la respuesta QTN (<sup>161, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293</sup>). Nosotros no hemos demostrado diferencias entre el realce máximo, el TTP o las curvas funcionales con la recidiva o la SLE. Tampoco hemos identificado relación predictiva con la respuesta al tratamiento.

**Las secuencias de difusión y los mapas de CDA** permiten valorar la celularidad tumoral en base al porcentaje de restricción a la difusión de las moléculas de agua en el espacio intersticial. Youk y Vilagran et al (<sup>294, 295</sup>) describieron en sus trabajos que los valores de CDA de los tumores TN eran significativamente más altos (menor porcentaje de restricción) que los de otros subtipos tumorales, probablemente debido a la necrosis intratumoral que suelen asociar estos tumores.

Kul et al (<sup>296</sup>) afirmaron que la precisión diagnóstica de las secuencias de difusión es inferior en las lesiones con realce no nodular (76,7%) comparativamente con las de realce nodular (89,2%), independientemente del tamaño tumoral. También observaron valores más altos y similares de CDA en las lesiones benignas y en las malignas con realce no nodular. Por lo tanto, concluyen que el porcentaje de restricción no servía para discriminar entre benignidad y malignidad.

Respecto a la respuesta al tratamiento neoadyuvante, se ha descrito (<sup>297, 298, 299, 300, 301</sup>) que los valores de CDA en pacientes respondedores son significativamente más bajos comparativamente con los pacientes no respondedores, con una fuerte correlación negativa entre los valores de CDA pretratamiento y la modificación del tamaño tumoral después del tratamiento en los tumores TN. Se ha considerado que valores altos de CDA pretratamiento condicionan menor llegada del fármaco al tumor y por tanto, una menor respuesta (<sup>302</sup>). Esto hace pensar que aquellas lesiones con realce no nodular pueden asociar menor restricción a la difusión y menor respuesta al tratamiento y, consecuentemente, un peor pronóstico.

En nuestro análisis, no se encontraron diferencias significativas entre la restricción a la difusión y el pronóstico ni con la respuesta a la QTN.

**La alta densidad mamográfica** asocia un mayor riesgo de recurrencia locorregional y de un segundo tumor primario (<sup>303, 304, 305</sup>).

En nuestro análisis, no hemos encontrado asociación significativa entre el patrón mamográfico y el pronóstico.

**El subtipo histológico** tumoral también podría ser un factor pronóstico y predictivo, y concretamente el CLI se ha considerado un factor independiente de menor respuesta a la QTN (<sup>272, 306, 306, 307</sup>).

Nosotros coincidimos con lo reportado en la literatura y demostramos que el subtipo lobulillar infiltrante presentó un mayor porcentaje de recidivas ( $p=0,04$ ) y una menor SLE ( $p=0,048$ ). En cambio, no observamos asociación predictiva de peor respuesta a la QTN.

**El alto grado histológico** asocia un peor pronóstico en el CM y podría ser un factor predictivo de la respuesta a la QTN, con mayor sensibilidad en los TN (<sup>209, 271, 308</sup>). No obstante, algunos autores no han concluido asociación predictiva (<sup>272</sup>).

En nuestra valoración, el grado histológico (Scarf-Bloom) no se relacionó con el pronóstico ni con la respuesta a la QTN.

**El Ki67** es un marcador pronóstico del CM con expresión de RH (<sup>309, 310, 311, 312</sup>), aunque la relación pronóstica en los tumores TN no está claramente definida. Algunos autores (<sup>313, 314, 315</sup>) afirman que los altos niveles de Ki67 se correlacionan con el tamaño y el grado tumoral, concretamente niveles superiores al 35% asocian una menor SLE. Li et al.,

concluyen que valores altos de Ki67 presentaban mayor tamaño tumoral y presencia de adenopatías metastásicas, condicionando un peor pronóstico (<sup>314</sup>). En un estudio de Constantinou et al., (<sup>219</sup>) determinaron que porcentajes superiores al 30% de Ki67 asociaban una mayor SG y SLE. En cambio, también se ha descrito (<sup>316, 317</sup>) que el porcentaje de Ki67 no afecta a la SLE en los tumores TN.

Es tema de debate el papel predictivo del Ki67, mientras algunos trabajos han determinado que valores altos de Ki67 asocian altos índices de pCR (<sup>315, 302, 309, 310, 318, 319, 320</sup>), otros no han corroborado estos hallazgos (<sup>271, 321, 322, 323</sup>). En el estudio de Caudle et al., se evidenció que las pacientes que presentaron progresión de la enfermedad presentaban valores de Ki67 más altos que aquellas que habían respondido a la QTN (<sup>324</sup>). Tao et al., concluyeron que valores altos de ki67 asociaban mayores porcentajes de pCR pero con una menor SLE (<sup>325</sup>). Recientemente, Santonja et al., (<sup>326</sup>) valoró la pCR de los siete subtipos TN que definió Lehmann (<sup>327</sup>) según el perfil de expresión génica. Santoja determinó que los TN basal-like 1 (BL1) exhiben mayores porcentajes de pCR a los regímenes de carboplatino, siendo el subtipo TN que muestra mayor índice mitótico (Ki67>50% en el 88,2% de los BL1 vs 63,7% presente en otros subtipos). En cambio, los tumores con receptor androgénico luminal (RAL) alcanzaron los menores porcentajes de respuesta a la QTN, y asociaban un menor índice de proliferación (Ki67≤50% en el 71% de los RAL vs 27% en otros subtipos).

En nuestro trabajo, las pacientes que presentaron recidiva tumoral mostraban niveles más bajos de Ki67, sin alcanzar significación pronóstica. Tampoco se demostró asociación predictiva de la respuesta a la QTN.

**La expresión de p53**, se ha relacionado con un peor pronóstico (<sup>310, 311, 328, 329, 330</sup>) y con una mayor resistencia a las antraciclínas y a la RT en los tumores TN o HER2 (<sup>217</sup>).

La detección de p53, proteína resultante del gen TP53, se realiza fácilmente mediante IHQ. Algunos autores han reportado una mayor sobreexpresión de p53 en los tumores TN con adenopatías, asociando un peor pronóstico (<sup>331, 309, 332</sup>). En cambio Dimas-González et al., observaron mayor expresión de p53 en los TN sin correlación pronóstica (<sup>330</sup>).

Sin embargo, la correlación entre la mutación en el PT53 y la expresión p53 no es concluyente (<sup>329, 333, 334</sup>). Se ha descrito que en situaciones de estrés celular la p53 *wild-type* es rápidamente degradada, mientras que la p53 mutante es menos susceptible a la degradación (<sup>335</sup>). Con la mutación p53, las proteínas estabilizadas se acumulan en las células tumorales, por ello se piensa que las proteínas detectadas en IHQ son mutantes (<sup>333, 334</sup>). Sin embargo, algunas mutaciones no producen estabilización proteica (<sup>336</sup>) y las mutaciones en los exones 5

y 8, producen acumulación de la proteína p53 *wild-type* que no anula la función p53 (<sup>337</sup>), y por tanto no se sobreexpresan.

Se ha descrito que las proteínas mutadas p53 son más prevalentes en los tumores TN (65-80%) y HER2 (72%) comparativamente con los tumores luminales A (12%) y B (29%) (<sup>338, 339</sup>).

Muchos estudios han valorado la p53 como predictor de la respuesta a la QTN, y los resultados son diversos.

Betheau et al., mostraron asociación entre la pCR únicamente en los tumores con p53 mutada e intenso régimen de antraciclinas (<sup>340, 341</sup>). Lehmann-Che et al., (<sup>342</sup>) reportaron un 70% de pCR en p53 mutada y tumores RE-. In vivo los resultados sugieren que los tumores con p53 mutante responden mejor a la QTN respecto a los tumores que expresan p53 *wild-type*.

En el estudio de Bae et al., (<sup>329</sup>) determinaron que las pacientes con tumores TN no tratadas con QTN, presentaban un peor pronóstico (1,84 veces más de riesgo) si sobreexpresaban la p53 (p53+) comparativamente con las que no expresaban p53 (p53-). No se encontraron diferencias significativas en el pronóstico de los tumores TN p53+ y p53- tratados con QTN, aunque determinaron que el riesgo pronóstico se reducía en 0,6 veces si se administraba QTN en los tumores p53+. En cambio, el riesgo era invariable en tumores TN p53- con la administración de QTN. Por ello, estos autores concluyen que la p53+ se asocia a un peor pronóstico pero podría estar asociado a una mayor sensibilidad a la QTN.

En nuestro análisis se ha realizado una determinación de los niveles de la proteína p53 mediante IHQ. Hemos objetivado un mayor índice de recidivas (p=0,03) y menor SLE (p=0,024) en tumores con una expresión de p53 inferior al 15%. Sin embargo, no demostramos influencia del valor de p53 en la respuesta a la QTN.

**La CK5/6** son marcadores identificativos de los tumores TN basal-*like* que se relacionan con un peor pronóstico (<sup>130, 132, 343</sup>). Sin embargo, en el estudio de Constantinou et al., los tumores basal-*like*, no mostraron diferencias pronósticas significativas (<sup>219</sup>). Maeda et al., (<sup>344</sup>), determinaron que los TN con CK5/6-, receptores androgénicos negativos y p53+ son los que asociaban un peor pronóstico.

En nuestro análisis, no demostramos asociación entre el CK5/6 y un peor pronóstico.

**El CIS** asociado al componente infiltrante podría ser un factor de mal pronóstico (<sup>132</sup>). Autores como Allred et al., (<sup>345</sup>) describieron que los CIS bien diferenciados progresaban a CIS pobremente diferenciados al adquirir determinados defectos genéticos.

Sin embargo, también se ha aceptado la teoría de que los tumores CIS de bajo grado evolucionan a invasivos de bajo grado y los CIS de alto grado progresan a invasivos de alto grado, con similares características moleculares (<sup>346</sup>).

Williams et al., evaluaron el riesgo de recurrencia en función del fenotipo molecular CIS (<sup>347</sup>), demostrando un mayor riesgo de recidiva en los CIS sin expresión de RH o con expresión de HER2 y un menor riesgo en los CIS con expresión de RH y HER2 negativo. Bryan et al., y otros autores (<sup>132, 348</sup>) concluyeron que el fenotipo basal-like del CIS con expresión de CK5/6 o del EGFR representa una variedad de CIS de alto grado y un precursor de carcinoma invasivo basal-like. En el estudio de Sørlie et al., (<sup>132</sup>), se concluyó que casi el 57% de los CIS de alto grado presentaban un subtipo basal-like, mientras que el 64% de los carcinomas invasivos eran basal-like. Estos resultados les llevaron a concluir que los CIS de alto grado podrían presentar una rápida carcinogénesis a estadio invasivo, sin expresión de componentes basal-like en CIS, teoría que ha sido aceptada por otros autores (<sup>349</sup>).

Se ha descrito que los TN invasivos sin componente in situ presentan un peor pronóstico debido al rápido crecimiento tumoral (<sup>350, 351</sup>). Sin embargo, también se ha afirmado (<sup>350</sup>) que el crecimiento expansivo de estos tumores en ausencia de CIS, podría condicionar que el tratamiento conservador lograra mejores resultados.

En nuestro estudio, hemos valorado la presencia y el grado de CIS, sin demostrar relación con la recidiva tumoral ni con una menor SLE.

Recientemente, en un trabajo de Van la Parra (<sup>271</sup>) se describió que la presencia de microcalcificaciones en las técnicas de imagen y CDIS en el análisis histológico de biopsia diagnóstica se asociaba con enfermedad residual después de la QTN en los tumores TN. En un estudio de Park et al., (<sup>352</sup>), describieron que el 57% de las pacientes con TN alcanzaron el estadio ypT0 mientras que el 43% presentaban un estadio ypTis (CDIS residual) tras la QTN. Estos autores demostraron que la respuesta completa en RM en tumores TN tras la QTN eran factores predictores de ypT0 y que la RM en los tumores TN era una técnica diagnóstica muy precisa para diferenciar entre ypT0 y ypTis después de la QTN. También determinaron que las lesiones que alcanzaban la pCR se presentaban habitualmente como masas con realce nodular, mientras que las lesiones con realce no nodular asociaban una respuesta ypTis. Otros autores (<sup>353, 354</sup>) no demostraron que el CDIS fuese un predictor de la pCR en los tumores TN. Aunque no se ha descrito que la presencia de CDIS se relacione con una menor supervivencia

(<sup>355, 356, 357</sup>), su presencia puede tener una repercusión en el tratamiento local y la planificación quirúrgica.

En nuestro trabajo, no hemos observado relación predictiva del CIS.

La **invasión linfovascular histológica** se ha considerado un factor de riesgo independiente de recidiva tumoral (<sup>358, 270, 359</sup>).

En nuestro estudio, hemos demostrado asociación entre la invasión linfovascular y una menor SLE (p=0,028).

La **adenosis microglandular** es una rara lesión proliferativa mamaria caracterizada por la ausencia de expresión de RH, HER2 y su positividad para S100. Algunos autores han indicado que podría constituir un precursor no obligatorio de los tumores TN (<sup>305, 282, 305</sup>).

En nuestro trabajo, no hemos identificado adenosis microglandular en ninguna de las piezas posquirúrgicas de los tumores TN. Al ser una entidad poco prevalente, de ser un precursor, su presencia no implicaría necesariamente un peor pronóstico.

La **edad** se ha considerado un factor influyente en el pronóstico del CM (<sup>360</sup>). Muchos estudios han sugerido que las pacientes jóvenes suelen presentar tumores con un comportamiento más agresivo, con un alto grado histológico, mayor índice mitótico, y son habitualmente TN o HER2 negativos (<sup>361, 190, 189</sup>). Han et al., determinó que las pacientes diagnosticadas antes de los 35 años presentaban un dramático incremento de la mortalidad por CM, con aumento progresivo conforme disminuía la edad (<sup>362</sup>). En cambio, las pacientes diagnosticadas entre los 35 y 40 años presentaron un riesgo similar a las pacientes de edad perimenopáusia.

En nuestro análisis no hemos observado diferencias significativas entre la edad y el porcentaje de recidivas o la SLE.

### **Análisis multivariante**

- En el análisis multivariante demostramos que en RM de estadificación, el tamaño tumoral  $\geq 25\text{mm.}$ , el realce no nodular y la presencia de adenopatías, son factores que aumentan el riesgo de recidiva tumoral. Y la expresión de p53  $< 15\%$  también es un factor pronóstico independiente.

- La SLE estimada a los 5 años de seguimiento sería del 88% en ausencia de los 4 factores y del 12% si los 4 factores estuvieran presentes.
- Estos datos nos permitirían realizar una estimación pronóstica de nuestras pacientes en base a los datos de RM de estadificación junto con el valor de p53.

En el proceso de CM del Hospital Universitario Miguel Servet, se pauta el seguimiento de las pacientes que han tenido CM con técnicas convencionales que incluyen tomosíntesis y ecografía complementaria. Este *score* permitiría seleccionar pacientes atendiendo a su perfil de riesgo y planificar sus controles con RM en los casos que presenten un peor pronóstico.

### ***Variables terapéuticas***

El tratamiento de elección para el control local del CM sigue siendo quirúrgico. La CC con RT adyuvante y la MT son los tratamientos disponibles en la actualidad (<sup>363</sup>). Los tumores TN normalmente son lesiones únicas, bien delimitadas, candidatas habitualmente a CC (<sup>351</sup>). Se ha demostrado en varios trabajos que la CC presenta resultados pronósticos similares a la MT (<sup>364, 365, 366</sup>). En nuestro trabajo no hemos observado diferencias significativas entre el tratamiento quirúrgico realizado y un peor pronóstico.

No obstante, en el grupo de pacientes tratadas con QTN, se observó que las intervenidas con MT presentaron un mayor índice de recidivas ( $p=0,01$ ) y una menor SLE ( $p=0,004$ ) respecto a las pacientes tratadas con CC. Este resultado es congruente dado que las pacientes tratadas con cirugía radical suelen presentar estadios más avanzados al diagnóstico (mayor tamaño tumoral y/o adenopatías).

### ***Respuesta al tratamiento QTN.***

La valoración de la respuesta a la QTN en RM para el subtipo TN es muy precisa, superior a los tumores que expresan RH (<sup>298, 367, 368</sup>) con una mayor correlación radio-patológica.

Los tumores TN son muy quimiosensibles y presentan una mayor probabilidad de alcanzar la respuesta radiológica y patológica completas respecto a otros subtipos tumorales (<sup>369, 158, 370, 371, 372, 373, 374</sup>). Se ha descrito en muchos estudios (<sup>375, 376</sup>) que la expresión de RH, condiciona la respuesta a la QTN. En un estudio retrospectivo de Guarneri et al., (<sup>377</sup>) se objetivó que el 24% de los pacientes con tumores RH- alcanzaron la pCR a la QTN, comparativamente con un 8% en los tumores RH+.

También se ha descrito (<sup>378, 201, 379</sup>) que las pacientes con pCR a la QTN presentan un mejor pronóstico para los diferentes subtipos de CM comparativamente con los casos sin respuesta completa.

Nosotros hemos observado una buena correlación radio-patológica ( $\kappa=0,61$ ). Se ha demostrado asociación entre el grado de respuesta radiológica y patológica con la recidiva tumoral ( $p=0,006$  y  $p<0,001$ , respectivamente) y con la SLE ( $p<0,001$  en ambas).

En los grupos de respuesta radiológica y patológica completa y no completa, se demostró asociación únicamente de la respuesta patológica completa con la recidiva ( $p=0,023$ ) y la SLE ( $p=0,005$ ).

Los tumores TN en RM de control posQTN, presentan habitualmente una respuesta radiológica completa o una reducción concéntrica tumoral (<sup>167</sup>). No hemos encontrado estudios que relacionen el tipo morfológico de respuesta a la QTN con el pronóstico.

En nuestro análisis, la mayoría de las lesiones en los estudios de RM de control de respuesta al tratamiento, presentaban una respuesta radiológica completa o una reducción concéntrica tumoral.

Hemos demostrado que los tumores sin respuesta o con respuesta fragmentada en RM tras la QTN, asociaban un mayor índice de recidivas ( $p=0,017$ ) y menor SLE ( $p<0,001$ ).

Hemos observado que los tumores con realce no nodular presentaron en su mayoría una respuesta morfológica fragmentada en las RM de control posQTN, siendo esta diferencia significativa ( $p<0,001$ ).

### ***Limitaciones***

Una de las limitaciones del estudio, es que no hemos podido valorar el realce parenquimatoso peritumoral ni los parámetros cinéticos de perfusión en RM ( $k^{trans}$ ,  $k_{ep}$ ,  $e_v$ ), que pueden ser factores pronósticos y predictivos de la respuesta a la QTN.

Por otro lado, la correlación radio-patológica se valoró en un número reducido de pacientes tratadas con QTN (56 pacientes) debido fundamentalmente a la no disponibilidad de las RM de control postratamiento.

En el análisis de la respuesta a la QTN hemos considerado la reducción del tamaño tumoral, pero no hemos estudiado el realce relativo de contraste, los cambios en la curva funcional o los valores de CDA en las RM de control postratamiento, parámetros que pueden ser predictivos de la respuesta.

Sin embargo la modificación del tamaño tumoral es el parámetro de referencia utilizado en las principales escalas clínicas y radiológicas en la valoración predictiva de la respuesta a la QTN.

### ***Futuras líneas de investigación***

En la actualidad se está investigando el papel predictivo de los linfocitos infiltrantes tumorales (TILs) en el CM (<sup>227, 228, 229, 230, 380</sup>). Se ha determinado una mayor infiltración de TILs en tumores de TN unifocales, con morfología redonda, márgenes circunscritos y realce homogéneo, y una menor concentración de TILs en los TN multifocales, con morfología irregular, márgenes no circunscritos y realce heterogéneo en RM (<sup>380</sup>). Se ha definido que la alta concentración de TILs asocia altos porcentajes de respuesta a la QTN (<sup>229, 230</sup>).

En los últimos años se han realizado trabajos (<sup>288, 289, 381, 382</sup>) centrados en parámetros cuantitativos farmacocinéticos en la secuencia dinámica con contraste (DCE-RM), como son el  $K^{trans}$  (constante de transferencia de volumen del endotelio vascular al intersticio),  $V_e$  (fracción de volumen extracelular extravascular) el  $K_{ep}$  (volumen en el espacio intravascular) y el área bajo la curva. Estos parámetros valoran la perfusión y el realce tumoral y se relacionan con la agresividad tumoral y el peor pronóstico. Li et al (<sup>383</sup>), han descrito recientemente que los valores de  $k^{trans}$  y el  $K_{ep}$  eran significativamente más altos en los tumores de alto grado y en los RH- que aquellos con menor grado o RH+. También definieron que los tumores TN asociaban valores significativamente más altos de estos parámetros, comparativamente con los tumores luminales. Etxano (<sup>384</sup>) definió que los tumores TN presentaban valores más altos de  $K^{trans}$ ,  $K_{ep}$  y en el área bajo la curva, y valores bajos de  $V_e$ .

Park et al., (<sup>385</sup>) definieron que los tumores TN con un valor más alto  $v_e$ , mayor pico de realce y mayor tamaño tumoral en las RM pretratamiento asociaban un peor pronóstico. Otros autores han determinado que los valores altos de  $V_e$  en los tumores TN se asociaban a un mayor componente estromal y que el ratio tumor-estroma era un factor pronóstico independiente, con menor SLE y SG (<sup>386, 387, 388</sup>).

Ku et al., (<sup>389</sup>) han determinado que algunos parámetros de realce como las curvas funcionales pueden ayudar a definir los niveles de TIL en los tumores TN, pudiendo ser un nuevo marcador para planificar el tratamiento de estos tumores.

Para la determinación de estos parámetros de perfusión es necesario un software de postprocesado específico (Olea Sphere, version 2.3, Olea Medical), no disponible en nuestro centro.

Por otro lado, se está considerando que la proteína mutante p53 podría ser una diana terapéutica específica en los tumores TN (<sup>390,391</sup>). Varios componentes farmacológicos como el PRIMA-1 y PRIMA-1<sup>MET</sup> (también conocidos como APR-246, Aprea, Suecia) pueden unirse selectivamente a la p53 mutante para restaurar sus propiedades *wild-type* (propiedades de unión al ADN) y consecuentemente inducir la apoptosis celular (<sup>392</sup>). En un estudio de Synnott et al (<sup>393</sup>), concluyeron que los TN con altos niveles de proteína p53 eran más sensibles al tratamiento con PRIMA-1<sup>MET</sup> que las líneas celulares con bajos niveles de proteína.

Es importante realizar una validación del *score* pronóstico que hemos presentado de forma prospectiva en futuras pacientes. Este *score* de riesgo de recidiva justificaría continuar trabajando en esta línea de investigación.

Dentro del equipo multidisciplinar del proceso de CM, se podría planificar su uso en el subproceso de seguimiento, para individualizar que método de imagen se utiliza, en base a su perfil de riesgo.

## ***6. CONCLUSIONES***



### 1. En el **análisis pronóstico** del CM TN en términos de recidiva tumoral y de SLE:

Los **factores radiológicos** en RM de estadificación hemos encontrado un mayor índice de recidivas y una menor SLE en los casos con tamaño tumoral grande (fundamentalmente superior a 25 mm.), en el patrón de realce tipo no nodular y cuando existen hallazgos asociados: edema, retracción de complejo areola-pezones o ante la presencia de adenopatías.

En el estudio de los **factores anatomopatológicos** valorados en las **biopsias** diagnósticas hemos demostrado un mayor índice de recidivas y una menor SLE en los tumores TN con un tipo histológico lobulillar y en los que presentan una baja expresión de la proteína p53 (fundamentalmente si es inferior al 15%).

La confirmación histológica de adenopatías se asoció a un mayor porcentaje de recidivas.

En el estudio de las **piezas quirúrgicas** hemos constatado un mayor índice de recidivas y una menor SLE en los tumores TN con un tamaño tumoral AP superior a 20 mm. y la presencia de invasión linfovascular se relacionó con una menor SLE.

Respecto a las **variables terapéuticas**, hemos obtenido las siguientes conclusiones:

- Las pacientes tratadas con QTN y MT (cirugía radical) presentan un mayor porcentaje de recidivas y una menor SLE.
- El mayor grado de respuesta radiológica (UICC) y patológica (Miller y Payne) a la QTN se relaciona con menor índice de recidivas y una mayor SLE.
- La respuesta patológica completa se asocia con un menor porcentaje de recidivas y mayor SLE frente a la respuesta patológica no completa.
- El tipo morfológico fragmentado y la no respuesta en las RM de control posQTN condicionan un mayor índice de recidivas y a una menor SLE.
- La mayoría de las pacientes con respuesta fragmentada en RM de control posQTN presentaron un realce no nodular en las RM de estadificación.

2. En el **análisis predictivo** de los factores radio-patológicos de la respuesta a la QTN, hemos obtenido las siguientes conclusiones:

- Los tumores TN con un menor tamaño tumoral en RM asocian mayores índices de respuesta patológica completa.

- La presencia de necrosis tumoral (hiperseñal en T2) es un factor predictivo de respuesta patológica completa.

3. **El análisis multivariante** de regresión de COX determinó que el tamaño tumoral mayor o igual a 25 mm.; el realce no nodular y la presencia de adenopatías en RM de estadificación así como la expresión de p53 inferior al 15% son variables pronósticas independientes de supervivencia; Siendo la OR de todas ellas en torno a 2, si bien el realce no nodular resultó ser el factor de peor pronóstico.

Estos datos nos han permitido calcular un *score* pronóstico de supervivencia a los 5 años.

Las pacientes con todos los factores negativos tenían una SLE en torno al 90%, con uno de los factores del 75%, con dos de ellos del 60% con tres del 35% y si presentaban los cuatro del 12%.

Como Radiólogos dedicados a la patología mamaria debemos considerar que las pacientes con tumores TN con factores de riesgo conocidos (antecedentes familiares, mutaciones genéticas, edad <35 años o alta densidad mamaria) y que presenten *score* pronóstico de recidiva, en el subproceso de seguimiento deben incluir además de las técnicas convencionales, una RM anual.

El tratamiento del CM está dirigido para cada paciente y para cada tumor, pero desde el punto de vista radiológico debemos dar un paso más y ofrecer un seguimiento individualizado para este subtipo tumoral con un alto riesgo de recidiva.

## ***7. BIBLIOGRAFIA***



- 
- <sup>1</sup> Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Formand D, et al. Global cancer stadistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61(2):69-90.
- <sup>2</sup> Mermer G, Turk M. Assessment of the effects of breast cancer training on women between the ages of 50 and 70 in Kemalpassa, Turkey. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(24):10749-10755.
- <sup>3</sup> Worldwide cancer statistics (WCRF) [Internet].2015. [cited 2015 November 5]. Available from:[http://www.wcrf.org/cancer\\_statistics/world\\_cancer\\_statistics.php](http://www.wcrf.org/cancer_statistics/world_cancer_statistics.php).
- <sup>4</sup> Lesniczak B, Krasomski G, Oszukowski P, Stetkiewicz T, Wozniak P. Incidence of and mortality from breast cancer among women in Poland in the years 2001-2010. *Prz Menopauzalny*. 2014; 13(6):344-347.
- <sup>5</sup> Ferrini K, Ghelfi F, Mannucci R, Titta L. Lifestyle, nutrition and breast cancer: facts and presumptions for consideration. *Ecancermedicallscience*. 2015;9:1-11.
- <sup>6</sup> De Santis C, Ma Jiemin, Bryan L, Jemal A. Breast Cancer Statistics *CA Cancer J Clin*. 2014 Jan-Feb;64(1):52-62
- <sup>7</sup> Comet B, Cutuli B, Penault-Llorca F, Bonneterre J, Belkacémi Y. Male breast cancer: a review. *Comet 2009 Bull Cancer*. 2009;96:181-189.
- <sup>8</sup> Ziegler RG, Hoover RN, Pike MC, Hildesheim A, Nomura AM, West DW, et al. Migration patterns and breast cancer risk in Asian-American women. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85:1819-1827.
- <sup>9</sup> Mackay J, JA. *The Cancer Atlas*. The American Cancer Society; Atlanta, GA:2006.
- <sup>10</sup> Jemal A, Center MM, DeSantis C, Ward EM. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(8):1893-1907.
- <sup>11</sup> Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R, Torre LA, Jemal A. Global cáncer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worlwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Sep 12.
- <sup>12</sup> Cedolini C, Bertozzi S, Londero AP, Bernardi S, Seriau L, Concina S, et al. Type of breast cancer diagnosis, screening, and survival. *Clin Breast Cancer*. 2014 Aug;14(4):235-240.
- <sup>13</sup> Siegel R, Naishadham D, Jemal A. *Cancer Statistics, 2013*. *CA Cancer J Clin*. 2013;63(1):11-30.
- <sup>14</sup> Oncoguía SEGO. *Cáncer infiltrante de mama 2017*. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario.
- <sup>15</sup> Kaminska M, Ciszewski T, Lopacka-Szatan K, Miotla P, Staroslawska E. Breast cancer risk factors. *Prz Menopauzalny*. 2015;14 (3):196-202.

- 
- <sup>16</sup> Kluttig A, Schmidt-Pokrzywniak A. Established and Suspected Risk Factors in Breast Cancer Aetiology. *Breast Care (Basel)*. 2009;4:82-87.
- <sup>17</sup> Pollán M. Epidemiology of breast cancer in young women. *Breast Cancer Res Treat*. 2010 Sep;123 Suppl 1:3-6. doi: 10.1007/s10549-010-1098-2. Epub 2010 Aug 14.
- <sup>18</sup> Castelló A, Martín M, Ruiz A, Casas AM, Baena-Cañada JM, Lope V, et al. Lower breast cancer risk among women following the world cancer research fund and american institute for cancer research lifestyle recommendations: EpiGEICAM case-control study. *PLoS One*. 2015;10(5):1-5.
- <sup>19</sup> The genetics of cancer. Available from: <http://www.cancer.gov/> [Last retrieved on 2017 Apr 28; Last updated on 2015 Apr].
- <sup>20</sup> Cancer Genetics Risk Assessment and Counseling (PDQ)-Health Professional Version. Available from: <http://www.cancer.gov/>. [Last retrieved on 2017 Apr 26; Last updated on 2017 Mar 24].
- <sup>21</sup> Vecchio MM. Breast Cancer Screening in the high-risk population. *Asia-Pacific Journal of Oncology Nursing*. 2018;5:46-50.
- <sup>22</sup> NCCN Guidelines: Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. Ver. 2.2017. Available from: <http://www.nccn.org/>. [Last accessed on 2018 Jan 12].
- <sup>23</sup> Pike MC, Wu AH, Spicer DV, Lee S, Pearce CL. Estrogens, progestins, and risk of breast cancer. *Ernst Schering Found Symp Proc*. 2007;(1):127-50.
- <sup>24</sup> Troisi R, Bjørge T, Gissler M, Grotmol T, Kitahara CM, Saether SMM, et al. The Role of Pregnancy, Perinatal Factors, and Hormones in Maternal Cancer Risk: A review of the evidence. *J Intern Med*. 2018 Feb 24. doi: 10.1111/joim.12747.
- <sup>25</sup> National Cancer Institute. Early reproductive events and breast cancer workshop. (<https://www.cancer.gov/types/breast/abortion-miscarriage-risk#summary-report>) 2003.
- <sup>26</sup> Islami F, Liu Y, Jemal A, et al. Breastfeeding and breast cancer risk by receptor status-a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2015; 26: 2398-2407.
- <sup>27</sup> Nechuta S, Paneth N, Velie EM. Pregnancy characteristics and maternal breast cancer risk: a review of the epidemiologic literature. *Cancer Causes Control* 2010; 21: 967-989.
- <sup>28</sup> Lovett JL, Chima MA, Wexler JK, Arslanian KJ, Friedman AB, Yousif CB, et al. Oral contraceptives cause evolutionarily novel increases in hormone exposure. A risk factor for breast cancer. *Evol Med Public Health*. 2017; 2017(1): 97–108.
- <sup>29</sup> Heikkinen S, Koskenvuo M, Malila N, Sarkeala T, Pukkala E, Pitkaniemi J. Use of exogenous hormones and the risk of breast cancer: results from self-reported survey data with validity assessment. *Cancer Causes Control*. 2016 Feb;27(2):249-258.

- <sup>30</sup> Bhupathiraju SN, Grodstein F, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB, Manson JE. Exogenous Hormone Use: Oral Contraceptives, Postmenopausal Hormone Therapy, and Health Outcomes in the Nurses' Health Study. *Am J Public Health*. 2016 Sep;106(9):1631-1637.
- <sup>31</sup> Parsa P, Parsa B. Effects of Reproductive Factors on Risk of Breast Cancer: A Literature Review. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2009;10:545-550.
- <sup>32</sup> Chen WY, Colditz GA, Rosner B, et al. Use of postmenopausal hormones, alcohol, and risk for invasive breast cancer. *Ann Intern Med*. 2002;137(10): 798–804.
- <sup>33</sup> Chen WY, Manson JE, Hankinson SE, et al. Unopposed estrogen therapy and the risk of invasive breast cancer. *Arch Intern Med*. 2006;166(9):1027–1032.
- <sup>34</sup> Schedin P. Pregnancy-associated breast cancer and metastasis. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 281-291.
- <sup>35</sup> Coughlin SS, Smith SA. The impact of the natural, social, built and policy environments on breast cancer. *J Environ Health Sci*. 2015;1(3):1-7.
- <sup>36</sup> Podkowa N, Komasińska P, Roszak M, Gryczka R, Grodecka-Gazdecka S, Lacka K. Health behaviours among women diagnosed with breast tumours. *Pol Merkur Lekarski*. 2014;37(219):153-158.
- <sup>37</sup> Howell A, Anderson AS, Clarke RB, Duffy SW, Evans DG, García Closas M, et al. Risk determination and prevention of breast cancer. *Breast Cancer Research*. 2014;16(5):1-19.
- <sup>38</sup> Orecchioni S, Reggiani F, Talarico G, Bertolini F. Mechanisms of obesity in the development of breast cancer. *Discov Med*-2015;20 (109):121-128.
- <sup>39</sup> Allott EH, Hursting SD. Obesity and cancer: mechanistic insights from transdisciplinary studies. *Endocr Relat Cancer*. 2015;22 (6):365-386.
- <sup>40</sup> Norata T, Scoccianti C, Boutron-Ruault M-C, Anderson A, Berrino F, Cecchini M, et al. European code against cancer 4th edition: Diet and cancer. *Cancer Epidemiology*. 2015 [cited 2015 November 8]. Available from: [http://www.cancerepidemiology.net/article/S1877-7821\(15\)00070-3/pdf](http://www.cancerepidemiology.net/article/S1877-7821(15)00070-3/pdf).
- <sup>41</sup> Rose DP, Gracheck PJ, Vona-Davis L. The interactions of obesity, inflammation and insulin resistance in breast cancer. *Cancers*. 2015;7(4):2147-2168.
- <sup>42</sup> Chan DSM, Vieira AR, Aune D, Bandera WV, Greenwood DC, Mctiernan A et al. Body mass index and survival in women with breast cancer systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies. *Ann Oncol*. 2014;25(10):1901-1914.
- <sup>43</sup> Lynch BM, Neilson HK, Friedenreich CM. Physical activity and breast cancer prevention. *Recent Results Cancer Res*. 2011;186:13-42.

- <sup>44</sup> World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global perspective. Washington, DC: World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. 2007. [Internet]. 2015 [cited 2015 November 9]. Available from: [http://www.Aicr.org/assets/docs/pdf/reports/Second\\_Expert\\_Report.pdf](http://www.Aicr.org/assets/docs/pdf/reports/Second_Expert_Report.pdf).
- <sup>45</sup> Neilson HK, Conroy SM, Friedenreich CM. The influence of Energetic factor son biomarkers of postmenopausal breast cancer risk. *Curr Nutr Rep*. 2014;3(1):22-34.
- <sup>46</sup> Schüz J, Epina C, Villain P, Herrero H, Leon ME, Minozzi S, et al. European Code against cancer 4yh edition: 12 ways to reduce your cancer risk. *Cancer Epidemiology*.2015. [cited 2015 November 11]. Available from: [http://www.cancerepidemiology.net/article/S1877-7821\(15\)00127-7/pdf](http://www.cancerepidemiology.net/article/S1877-7821(15)00127-7/pdf).
- <sup>47</sup> Scoccianti C, Cecchini M, Anderson AS, Berrino F, Boutron-Ruault MC, Espina C, et al. European Code against Caner 4th Edition: Alcohol drinking and cancer. *Caner Epidemiology*.2015. [cited 2105 November 11]. Available from: [Http://www.cancerepidemiology.net/article/S1877-7821\(15\)00023-5/pdf](Http://www.cancerepidemiology.net/article/S1877-7821(15)00023-5/pdf).
- <sup>48</sup> Liu Y, Nguyen N, Colditz GA, Links between alcohol consumption and breast cancer: a look at the evidence. *Womens Health* 2015;11(1):65-77.
- <sup>49</sup> Castro GD, Castro JA. Alcohol drinking and mammary cancer: pathogenesis and potencial dietary preventive alternatives. *World J Clin Oncol*. 2014;5(4):713-729.
- <sup>50</sup> Bartella L, Smith CS, Dershaw DD, Liberman L. Imaging breast cancer. *Radiol Clin North Am*. 2007 Jan;45(1):45-67.
- <sup>51</sup> Cáncer de seno (mama). Instituto Nacional del Cáncer. <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/seno/HealthProfessional/page1>. Actualizado el 19 de noviembre de 2013. Acceso en 2013.
- <sup>52</sup> Rageth CJ, O'Flynn EA, Comstock C, Kurtz C, Kubik R, Madjar H, et al. First International Consensus Conference on lesions of uncertain malignant potential in the breast (B3 lesions). *Breast Cancer Res Treat*. 2016 Sep;159(2):203-213.
- <sup>53</sup> Peralta O. Cáncer de mama: estrategias de prevención y vigilancia según nivel de riesgo. *Rev Med Clin Condes*. 2011;22:436-443.
- <sup>54</sup> Del Cura JL, Pedraza S, Gayete A. *Radiología Esencial*. 1ª ed. Madrid, España: Editorial Médica Panamericana; 2010.
- <sup>55</sup> Zhi - Rui Zhou, Chen - Chen Wang, Xiang - Jie Sun, Zhao - Zhi Yang, Xing - Xing Chen, Zhi - Ming Shao, et al. Prognostic factors in breast phyllodes tumors: a nomogram based on a retrospective cohort study of 404 patients. *Cancer Med*. 2018 Apr; 7(4): 1030–1042.

- <sup>56</sup> (AGO) AGO. Guidelines of the AGO breast committee: lesions of uncertain malignant potential (B3) (ADH, LIN, FEA, Papilloma, Radial Scar). [http://www.ago-onlinede/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/Maerz2016/en/2016E%2006\\_Lesions%20of%20Uncertain%20Malignant%20Potential%20%28B3%29.pdf](http://www.ago-onlinede/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/Maerz2016/en/2016E%2006_Lesions%20of%20Uncertain%20Malignant%20Potential%20%28B3%29.pdf). 2016.
- <sup>57</sup> Destounis S, Seifert P, Somerville P, Murphy P, Morgan R, Arieno A, et al. Underestimation of papillary breast lesions by core biopsy: correlation to surgical excision. *Breast Cancer*. 2014 Mar;21(2):128-34.
- <sup>58</sup> Boyd NF, Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Engl J Med*. 2007;356:227–36.
- <sup>59</sup> Weigel S, Heindel W, Heidrich K, Heidinger O, Hense HW Reduction of advanced breast cancer stages at subsequent participation in mammography screening. *Fortschr Röntgenstr*. 2015. [cited 2015 November 16]. Available from: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0041-107835.pdf>.
- <sup>60</sup> Kolak A, Kaminska M, Sygit K, Budny A, Surdyka D, Kuielka-Budny B., et al. Primary and secondary prevention of breast cancer. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. 2017;24(4):549-554.
- <sup>61</sup> Mehnati P, Tirtash MJ. Comparative efficacy of four imaging instruments for breast cancer Screening. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;15(15):6177-6186.
- <sup>62</sup> Çakir M, Küçükartallar T, Tekin A, Selimoglu N, Poyraz N, Belviranlı MM et al. Comparison of mammography sensitivity after reduction mammoplasty targeting the glandular and fat tissue. *Ulus Cerrahi Derg*. 2015;31(2):68-71.
- <sup>63</sup> Sardanelli F, Podo F, Santoro F, et al. Multicenter surveillance of women at high genetic breast cancer risk using mammography, ultrasonography, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging (the high breast cancer risk italian 1 study): final results. *Invest Radiol* 2011;46:94-105.
- <sup>64</sup> Kuhl C, Weigel S, Schrading S, et al. Prospective multicenter cohort study to refine management recommendations for women at elevated familial risk of breast cancer: the EVA trial. *J Clin Oncol* 2010;28:1450-1457.
- <sup>65</sup> Yang SN, Li FJ, Liao YH, Chen YS, Shen WC, Huang TC. Identification of breast cancer using integrated information from MRI and mammography. *PLoS One* 2015;10(6):1-11.
- <sup>66</sup> ACR Practice parameter for the performance of contrast enhanced magnetic resonance imaging (MRI) of the breast. Amended 2014 (Resolution 39)\*.
- <sup>67</sup> Godavarty A, Rodríguez S, Jung YJ, Gonzalez S. Optical imaging for breast cancer prescreening. *Breast Cancer: Targets and Therapy (Dove Med Press)*. 2015;7:193-209.
- <sup>68</sup> Harding C, Pompei F, Burmistrov D, Wilson R. Long-term relationships between screening rates, breast cancer characteristics, and overdiagnosis in US counties, 1975-2009. *Int J Cancer*. 2018 Sep 28.

- 
- <sup>69</sup> Oke JL, O'Sullivan JW, Perera R, Nicholson BD. The mapping of cancer incidence and mortality trends in the UK from 1980-2013 reveals a potential for overdiagnosis. *Sci Rep*. 2018 Oct 2;8(1):14663.
- <sup>70</sup> Weinstock C, Campassi C, Goloubeva O, Wooten K, Kesmodel S, Bellevance E, et al. Breast magnetic resonance imaging (MRI) surveillance in breast cancer survivors. *SpringerPlus*. 2015;4:1-8.
- <sup>71</sup> Apesteguía Ciriza L. Manejo de pacientes de alto riesgo de cáncer de mama. *Radiología*. 2010;52:18-21.
- <sup>72</sup> D'Orsi CJ, Bassett LW, Berg WA, Morris EA, Creech WE, Meyer LW, et al. BI-RADS: Mammography. En: D'Orsi CJ, Mendelson EB, Ikeda DM, editores. *Breast imaging reporting and data system: ACR BI-RADS-Breast Imaging Atlas*. 4. Reston: American College of Radiology; 2003.
- <sup>73</sup> Alkabban FM, Ferguson T. Cancer, Breast. *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018 Feb 7.
- <sup>74</sup> Homer MJ. *Mammographic interpretation: a practical approach*. New York, NY: McGraw-Hill, 1991;4-5.
- <sup>75</sup> *Curso experto universitario en Radiología mamaria*. Editorial médica panamericana. 2014.
- <sup>76</sup> Adamo SH, Ericson JM, Nah JC, Brem R, Mitroff SR. Mammography to tomosynthesis: examining the differences between two-dimensional and segmented-three-dimensional visual search. *Cogn Res Princ Implic*. 2018 Jun 14;3(1):17.
- <sup>77</sup> Weigel S, Gerss J, Hense HW, Krischke M, Sommer A, Czwoydzinski J, et al. Digital breast tomosynthesis plus synthesised images versus standard full-field digital mammography in population-based screening (TOSYMA): protocol of a randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2018 May 14;8(5):e020475. doi: 10.1136/bmjopen-2017-020475.
- <sup>78</sup> Seely JM, Alhassan T. Screening for breast cancer in 2018-what should we be doing today? *Curr Oncol*. 2018 Jun;25(Suppl 1):S115-S124.
- <sup>79</sup> Martín Díez F. Controversies in breast sonography. *Radiologia*. 2010 Jun;52 Suppl 1:22-25.
- <sup>80</sup> Yang WT, Ahuja A, Tang A, Suen M, King W, Metreweli C. High resolution sonographic detection of axillary lymph node metastases in breast cancer. *J Ultrasound Med*. 1996 Mar;15(3):241-246.
- <sup>81</sup> Bedi DG, Krishnamurthy R, Krishnamurthy S, Edeiken BS, Le-Petross H, Fornage BD, et al. Cortical morphologic features of axillary lymph nodes as a predictor of metastasis in breast cancer: in vitro sonographic study. *AJR Am J Roentgenol*. 2008 Sep;191(3):646-652.

- 
- <sup>82</sup> Evans A, Trimboli RM, Athanasiou A, Balleyguier C, Baltzer PA, Bick U, et al. Breast ultrasound: recommendations for information to women and referring physicians by the European Society of Breast Imaging. *Insights Imaging*. 2018 Aug;9(4):449-461.
- <sup>83</sup> Sung JS. High-quality breast ultrasonography. *Radiol Clin NAm* 2014; 52:519–526.
- <sup>84</sup> Mehta TS, Raza S, Baum JK. Use of Doppler ultrasound in the evaluation of breast carcinoma. *Semin Ultrasound CT MR* 200;21: 297–307.
- <sup>85</sup> Mahoney MC, Newell MS. Breast intervention: how I do it. *Radiology* 2013;268:12–24
- <sup>86</sup> Aza S, Odulate A, Ong EM, Chikarmane S, Harston CW Using real-time tissue elastography for breast lesion evaluation: our initial experience. *J Ultrasound Med* 2010;29:551–563.
- <sup>87</sup> Lee SH, Chang JM, Kim WH et al. Added value of shear-wave elastography for evaluation of breast masses detected with screening US imaging. *Radiology*. 2014; 273:61–69
- <sup>88</sup> Berg W, Cosgrove D, Doré C et al. Shear-wave elastography improves the specificity of breast US: the BE1 multinational study of 939 masses. *Radiology*. 2012. 262:435–449
- <sup>89</sup> Vourtsis A, Berg WA. Breast density implications and supplemental screening. *Eur Radiol*. 2018 Sep 25.
- <sup>90</sup> Mann RM, Balleyguier C, Baltzer PA, Bick U, Colin C, Cornford E, et al. Breast MRI: EUSOBI recommendations for women's information. European Society of Breast Imaging (EUSOBI), with language review by Europa Donna–The European Breast Cancer Coalition. *Eur Radiol*. 2015 Dec;25(12):3669-3678.
- <sup>91</sup> ACR Breast Magnetic Resonance imaging (MRI) accreditation program requirements. 2011. available at: <http://www.acr.org//media/ACR/Documents/Accreditation/Breast/Requirements.pdf>.
- <sup>92</sup> Moon M, Cornfeld D, Weinreb J. Dynamic Contrast-Enhanced Breast MR imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2009;17:351-362.
- <sup>93</sup> Camps Herrero J. Resonancia magnética de mama: estado actual y aplicación clínica. *Radiología*. 2011;53:27-38.
- <sup>94</sup> Orel SG, Schnall MD. MR imaging of the breast for the detection, diagnosis, and staging of breast cancer. *Radiology*. 2001; Jul;220(1):13-30.
- <sup>95</sup> Pablo Soffia S. Difusión por resonancia magnética: bases y aplicaciones oncológicas en órganos extracraneanos. *RevChil Radiol* 2009; 15 Supl (1):s17-s24.
- <sup>96</sup> Yılmaz E, Sarı O, Yılmaz A, Ucar N, Aslan A, Inan I, et al. Diffusion-Weighted Imaging for the Discrimination of Benign and Malignant Breast Masses; Utility of ADC and Relative ADC. *J Belg Soc Radiol*. 2018 Feb 7;102(1):24.

- 
- <sup>97</sup> Houssami N, Turner R, Morrow M, et al. Preoperative magnetic resonance imaging in breast cancer: meta-analysis of surgical outcomes. *Ann Surg* 2013;257(2):249-255.
- <sup>98</sup> Plana N, Carreira C, Muriel A, et al. Magnetic resonance imaging in the preoperative assesment of patients with primary breast cáncer: systematic review of diagnostic accuracy and meta-analysis. *Eur Radiol* 2012;22(1):26-38.
- <sup>99</sup> Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, Decker T, Federico M, et al. Magnetic resonance Imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer*. 2010;46:1296-1316.
- <sup>100</sup> Hollingsworth AB, Stough RG, O'Dell CA, Brekke CE. Breast magnetic resonance imaging for preoperative locoregional staging. *Am J Surg* 2008;196:389-397.
- <sup>101</sup> Gutierrez RL, DeMartini WB, Silbergeld JJ, et al. High cancer yield and positive predictive value: outcomes at a center routinely using preoperative breast MRI for staging. *AJR* 2011;196:W93-99.
- <sup>102</sup> Liberman L, Morris EA, Dershaw DD, Abramson AF, Tan LK. MR imaging of the ipsilateral breast in women with percutaneously proven breast cancer. *AJR* 2003;180:901-910.
- <sup>103</sup> Lehman CD, Gatsonis C, Kuhl CK, et al. MRI evaluation of the contralateral breast in women with recently diagnosed breast cancer. *N Engl J Med* 2007;356:1295-1303.
- <sup>104</sup> Orel SG, Reynolds C, Schnall MD, et al. Breast carcinoma: MR imaging before re-excisional biopsy. *Radiology* 1997;205(2):429-36.
- <sup>105</sup> Partridge SC, Gibbs JE, Lu Y, et al. MRI measurements of breast tumor volume predict response to neoadjuvant chemotherapy and recurrence-free survival. *AJR Am J Roentgenol* 2005;184(6):1774-1781.
- <sup>106</sup> Wasser K, Klein SK, Fink C, et al. Evaluation of neoadjuvant chemotherapeutic response of breast cancer using dynamic MRI with high temporal resolution. *Eur Radiol* 2003;13(1):80-87.
- <sup>107</sup> Delille JP, Slanetz PJ, Yeh ED, et al. Invasive ductal breast carcinoma response to neoadjuvant chemotherapy: noninvasive monitoring with functional MR imaging pilot study. *Radiology* 2003;228(1):63-69.
- <sup>108</sup> Morris EA, Schwartz LH, Drotman MB, et al. Evaluation of pectoralis major muscle in patients with posterior breast tumors on breast MR images: early experience. *Radiology* 2000;214:67-72.
- <sup>109</sup> Lee JM, Orel SG, Czerniecki BJ, Solin LJ, Schnall MD. MRI before reexcision surgery in patients with breast cancer. *AJR* 2004;182:473-480.

- 
- <sup>110</sup> Buchanan CL, Morris EA, Dorn PL, Borgen PI, Van Zee KJ. Utility of breast magnetic resonance imaging in patients with occult primary breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2005;12:1045-1053.
- <sup>111</sup> Obdeijn IM, Brouwers-Kuyper EM, Tilanus-Linthorst MM, Wiggers T, Oudkerk M. MR imaging-guided sonography followed by fine-needle aspiration cytology in occult carcinoma of the breast. *AJR* 2000;174:1079-1084.
- <sup>112</sup> Apesteguía Ciriza L, Iríbar de Marcos M, López Ruíz JA, Mariscal Martínez A, Martínez de Vega V, Pina Insausti L, et al. *Procedimientos intervencionistas de mama*. 1º ed. Madrid, España: SEDIM;2009.
- <sup>113</sup> Yu YH, Liang C, Yuan XZ. Diagnostic value of vacuum-assisted breast biopsy for breast carcinoma: a meta-analysis and systematic review. *Breast Cancer Res Treat.* 2010 Apr;120(2):469-479. doi: 10.1007/s10549-010-0750-1. Epub 2010 Feb 4.
- <sup>114</sup> Lester SC, Bose S, Chen YY, Connolly JL, de Baca ME, Eitzgibbons PL, et al. Members of the Cancer Committee, College of American Pathologists. Protocol for the examination of specimens from patients with invasive carcinoma of the breast. *Arch Pathol Lab Med.* 2009 Oct;133(10):1515-1538.
- <sup>115</sup> Coronato S, Laguens GE, Spinelli OM, Di Girolamo W. Tumor markers in breast neoplasm. *Medicina (B Aires).* 2002;62(1):73-82.
- <sup>116</sup> Perry N, Broeders M, de Wolf C, eds. *European Guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis*. 4th ed. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2006.
- <sup>117</sup> Weigel S, Hense HW, Heidrich J, Berkemeyer S, Heindel W, Heidinger O. Digital Mammography Screening: Does Age Influence the Detection Rates of Low-, Intermediate-, and High-Grade Ductal Carcinoma in Situ? *Radiology.* 2016 Mar;278(3):707-13. doi: 10.1148/radiol.2015150322. Epub 2015 Oct 27.
- <sup>118</sup> World Health Organization. *WHO classification of tumors of the breast*. Lyon, France: IARC, 2012.
- <sup>119</sup> Collins LC, Tamimi RM, Baer HJ, Connolly JL, Colditz GA, Schnitt SJ. Outcome of patients with ductal carcinoma in situ untreated after diagnostic biopsy: results from the nurses' Health Study. *Cancer* 2005;103(9):1778-1784.
- <sup>120</sup> Maxwell AJ, Clements K, Hilton B, Dodwell DJ, Evans A, Kearins O, et al. Risk factors for the development of invasive cancer in unresected ductal carcinoma in situ. *Eur J Surg Oncol.* 2018 Apr;44(4):429-435.
- <sup>121</sup> Buerger H, Otterbach F, Simon R, et al. Different genetic pathways in the evolution of invasive breast cancer are associated with distinct morphological subtypes. *J Pathol.* 1999;189(4):521-526.

- <sup>122</sup> Vicini FA, Shaitelman S, Wilkinson JB, Shah C, Ye H, Kestin LL, et al. Long-term impact of young age at diagnosis on treatment outcome and patterns of failure in patients with ductal carcinoma in situ treated with breast-conserving therapy. *Breast J.* 2013 Jul-Aug;19(4):365-373.
- <sup>123</sup> Showalter SL, Grover S, Sharma S, Lin L, Czerniecki BJ. Factors influencing surgical and adjuvant therapy in stage I breast cancer: a SEER 18 database analysis. *Ann Surg Oncol.* 2013 Apr;20(4):1287-94.
- <sup>124</sup> Li CI, Malone KE, Saltzman BS, Daling JR. Risk of invasive breast carcinoma among women diagnosed with ductal carcinoma in situ and lobular carcinoma in situ, 1988-2001. *Cancer.* 2006 May 15;106(10):2104-2112.
- <sup>125</sup> Aulmann S, Penzel R, Schirmacher P, Sinn HP. Lobular carcinoma in situ (LCIS): risk factor and precursor of invasive lobular breast cancer]. *Verh Dtsch Ges Pathol.* 2007;91:208-213.
- <sup>126</sup> Tavassoli FA, Devilee P. Pathology & genetics. Tumours of the breast and female genital organs. Lyon, France: IARC; 2003.
- <sup>127</sup> American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual.* 7th ed. New York, NY: Springer; 2010.
- <sup>128</sup> Loo CE, Straver ME, Rodenhuis S, Muller SH, Wesseling J, Vrancken Peeters MJ, et al. Magnetic resonance imaging response monitoring of breast cancer during neoadjuvant chemotherapy: relevance of breast cancer subtype. *J Clin Oncol.* 2011 Feb 20;29(6):660-666.
- <sup>129</sup> Yersal O, Barutca S. *World J Clin Oncol.* 2014 Aug 10;5(3):412-24. doi: 10.5306/wjco.v5.i3.412. Biological subtypes of breast cancer: Prognostic and therapeutic implications.
- <sup>130</sup> Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2000 Aug 17;406(6797):747-752.
- <sup>131</sup> Naderi a, Teschendorff AE, Barbosa-Morais NL, Pinder SE, Green AR, Powe DG, et al. A gene-expression signature to predict survival in breast cancer across independent data sets. *Oncogene.* 2007 Mar 1;26(10):1507-1516. Epub 2006 Aug 28.
- <sup>132</sup> Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001 Sep 11;98(19):10869-10874.
- <sup>133</sup> Van't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, He YD, Hart AA, Mao M, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature.* 2002 Jan 31;415(6871):530-536.
- <sup>134</sup> Sotiriou C, Neo SY, McShane LM, Korn EL, Long PM, Jazaeri A, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003 Sep 2;100(18):10393-10398. Epub 2003 Aug 13. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study.

- 
- <sup>135</sup> Guarneri V, Conte P. Metastatic breast cancer: therapeutic options according to molecular subtypes and prior adjuvant therapy. *Oncologist* 2009;14:645-656.
- <sup>136</sup> Kennecke H, Yeurshalmi R, Woods R, Cheang MC, Voduc D, Speers CH, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*. 2010 Jul 10;28(20):3271-3277.
- <sup>137</sup> Creighton CJ. The molecular profile of luminal B breast cancer. *Biologics*. 2012;6:289-297.
- <sup>138</sup> Ellis MJ, Tao Y, Luo J, A'Hern R, Evans DB, Bhatnagar AS, et al. Outcome prediction for estrogen receptor-positive breast cancer based on postneoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics. *J Natl Cancer Inst*. 2008 Oct 1;100(19):1380-1388
- <sup>139</sup> Cheang MC, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, et al. Ki67 index , HER2 status and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:736-750.
- <sup>140</sup> Ignatiadis M, Bedard P, Haibekains B, Singhal S, Loi S, Criscitiello C, et al. A meta-analysis of gene expression profiling studies identifies clinically relevant oncogenic pathways in basal like breast cancer. *Cancer Res* 2009;69:106.
- <sup>141</sup> Tsutsui S, Ohno S, Murakami S, Kataoka A, Kinoshita J, Hachitanda Y. Prognosis significance of the coexpression of p53 protein and c-erb B2 in breast cancer. *Am J Surg* 2003;185:165-167.
- <sup>142</sup> Dogan BE, Turnbull LW. Imaging of triple-negative breast cancer. *Ann Oncol*. 2012;23 Suppl 6:23-29.
- <sup>143</sup> Comanescu M, Bussolati G. Cancer stem cells biomarkers in triple negative invasive carcinoma of the breast and associated in situ lesions. *Rom J Morphol*. 2014;55 Suppl 2:569-574.
- <sup>144</sup> Angelini G, Marini C, Iacconi C, Mazzotta D, Moretti M, Picano E, et al. Magnetic resonance (MR) features in triple negative breast cancer (TNBC) vs receptor positive cancer (nTNBC). *Clinical Imaging*. 2018;14:12-16.
- <sup>145</sup> Heitz F, Harter P, Lueck HJ, Fissler-Eckhoff A, Lorenz-Salehi F, Scheil-Bertram S, et al. Triple-negative and HER2-overexpressing breast cancers exhibit an elevated risk and an earlier occurrence of cerebral metastases. *Eur J Cancer*. 2009 Nov;45(16):2792-2798.
- <sup>146</sup> Schmadeka R, Harmon BE, Singh M. Triple-negative breast carcinoma. Current and emerging concepts. *Am J Clin Pathol*. 2014;141:462-477.
- <sup>147</sup> Perou CM, Borresen-Dale AL. Systems Biology and Genomics of Breast Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2011;3.
- <sup>148</sup> Yang WT, Dryden M, Broglio K, et al. Mammographic features of triple negative primary breast cancers in young premenopausal women. *Breast Cancer Res Treat* 2008;111:405-410.

- <sup>149</sup> Dogan BE, Gonzalez-Angulo AM, Gilcrease M, Dryden MJ, Yang WT. Multimodality imaging of triple receptor negative tumors with mammography, ultrasound, and MRI. *Am J Roentgenol.* 2010. 194;1160-1166.
- <sup>150</sup> Krizmanich-Conniff K, Paramangul C, et al. Triple negative breast cancer: imaging and clinical characteristics. *Am J Roentgenol.* 2012;199(2):458-464.
- <sup>151</sup> Wang Y, Ikeda DM, Narasimhan B, Longacre TA, Bleicher RJ, Pal S, et al. Estrogen receptor-negative invasive breast cancer: imaging features of tumors with and without human epidermal growth factor receptor type 2 overexpression. *Radiology.* 2008 Feb;246(2):367-375.
- <sup>152</sup> Lerma E, Peiro G, Ramón T, Fernandez S, Martinez D, Pons C, et al. Immunohistochemical heterogeneity of breast carcinomas negative for estrogen receptors, progesterone receptors and Her2/neu (basal-like breast carcinomas). *Mod Pathol.* 2007 Nov;20(11):1200-1207.
- <sup>153</sup> Sung JS, Jochelson MS, Brennan S, Joo S, Wen YH, Moskowitz C. MR imaging features of triple-negative breast cancers. *Breast J.* 2013 Nov Dec;19(6):643-649. doi: 10.1111/tbj.12182. Epub 2013 Sep 9.
- <sup>154</sup> Schmitz AMT, Loo CE, Wesseling J, Pijnappel RM, Gilhuijs KGA. Association between rim enhancement of breast cancer on dynamic contrast-enhanced MRI and patient outcome: impact of subtype. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;148:541-551.
- <sup>155</sup> Dogan BE, Gonzalez-Angulo AM, et al. Multimodality imaging of triple receptor negative tumors with mammography, ultrasound and MRI. *Am J Roentgenol.* 2010;194:1160-1166.
- <sup>156</sup> Agrawal G, My Su, et al. Significance of breast lesion descriptors in the ACR BIRADS MRI lexicon. *Cancer* 2009;115(7):1363–1380.
- <sup>157</sup> Li SP, Padhani AR, Taylor NJ, Beresford MJ, Ah-See ML, Stirling JJ, et al. Vascular characterisation of triple negative breast carcinomas using dynamic MRI. *Eur Radiol.* 2011 Jul;21(7):1364-1373.
- <sup>158</sup> Chen JH, Agrawal G, Feig B, Baek HM, Carpenter PM, Mehta RS, et al. Triple negative Breast cancer: MRI features in 29 patients. *Ann Oncol.* 2007;18:2042-2043.
- <sup>159</sup> Haffty BG, Yang Q, Reiss M, Kearney T, Higgins SA, Weidhaas J, et al. Locoregional relapse and distant metastasis in conservatively managed triple negative early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:5652-5657.
- <sup>160</sup> Rakha EA, EL-Sayed ME, Green AR, Lee AH, Robertson JF, Ellis IO. Prognostic markers in triple-negative breast cancer. *Cancer* 2007;109:25-32.
- <sup>161</sup> Dietzel M, Zoubi R, et al. Association between survival in patients with primary invasive breast cancer and computer aided MRI. *J Magn Reson Imaging* 2013;37(1):146–155.

- <sup>162</sup> Groheux D, Giachetti S, Moretti JL, Porcher R, Espié M, Lehmann-Che J, et al. Correlation of high 18F-FDG uptake to clinical, pathological, and biological prognostic factors in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011 Mar;38(3):426-435.
- <sup>163</sup> Basu S, Chen W, Tchou J, Mavi A, Cermik T, Czerniecki B, Schnall M, et al. Comparison of triple-negative and estrogen receptor-positive/progesterone receptor-positive/HER2-negative breast carcinoma using quantitative fluorine-18 fluorodeoxyglucose/positron emission tomography imaging parameters: a potentially useful method for disease characterization. *Cancer*. 2008 Mar 1;112(5):995-1000.
- <sup>164</sup> Schwarz-Dose J, Untch M, Tiling R, Sassen S, Mahner S, Kahlert S, et al. Monitoring primary systemic therapy of large and locally advanced breast cancer by using sequential positron emission tomography imaging with [18F] fluorodeoxyglucose. *J Clin Oncol* 2009;27:535-541.
- <sup>165</sup> Straver ME, Aukema TS, Olmos RA, Rutgers EJ, Gilhuijs KG, Schot ME, et al. Feasibility of FDG PET/CT to monitor the response of axillary lymph node metastases to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010 Jun; 37(6):1069-1076.
- <sup>166</sup> Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, Ibrahim N, Cristofanilli M, Anderson K, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res*. 2005 Aug 15;11(16):5678-5685.
- <sup>167</sup> Marcos de Paz LM, Tejerina A, Arranz ML, Calvo de Juan V. Resonancia magnética de mama: cambios en la imagen del cáncer tratado con neoadyuvancia. Correlación con subtipos moleculares. *Radiología*. 2012;54:442-448.
- <sup>168</sup> Singletary SE, Allred C, Ashley P, et al.: Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 20 (17): 3628-3636, 2002.
- <sup>169</sup> Breast. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 347-376.
- <sup>170</sup> Woodward WA, Strom EA, Tucker SL, et al.: Changes in the 2003 American Joint Committee on Cancer staging for breast cancer dramatically affect stage-specific survival. *J Clin Oncol* 21 (17): 3244-3248, 2003.
- <sup>171</sup> Simpson JF, Gray R, Dressler LG, et al.: Prognostic value of histologic grade and proliferative activity in axillary node-positive breast cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Companion Study, EST 4189. *J Clin Oncol* 18 (10): 2059-2069, 2000.
- <sup>172</sup> Rakha EA, Lee AH, Evans AJ, et al.: Tubular carcinoma of the breast: further evidence to support its excellent prognosis. *J Clin Oncol* 2010; 28 (1): 99-104.

- <sup>173</sup> Berruti A, Generali D, Kaufmann M, Puztai L, Curigliano G, Aglietta M, et al. International expert consensus on primary systemic therapy in the management of early breast cancer: highlights of the Fourth Symposium on Primary Systemic Therapy in the Management of Operable Breast Cancer, Cremona, Italy (2010). *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2011;2011:147-151.
- <sup>174</sup> Touboul E, Buffat L, Lefranc JP, Blondon J, Deniaud E, Mammar H, et al. Possibility of conservative local treatment after combined chemotherapy and preoperative irradiation for locally advanced noninflammatory breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996 Mar 15;34(5):1019e28.
- <sup>175</sup> Calais G, Berger C, Descamps P, Chapet S, Reynaud-Bougnoux A, Body G, et al. Conservative treatment feasibility with induction chemotherapy, surgery, and radiotherapy for patients with breast carcinoma larger than 3 cm. *Cancer* 1994 Aug 15;74(4):1283e8.
- <sup>176</sup> García C, Cruz S, Castán A. Papel de la resonancia magnética de mama en la valoración de la respuesta a la neoadyuvancia. *Rev Senol Mamar.* 2015;28 (4):181-187.
- <sup>177</sup> Von Minckwitz G, Blohmer JU, Costa SD, Denkert C, Eidtmann H, Eiermann W, et al. Response-Guided Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31:3623-3630.
- <sup>178</sup> Kaufmann M, Karn T, Ruckhäberle E. Controversies concerning the use of neoadjuvant systemic therapy for primary breast cancer. *World J Surg.* 2012;36:1480-1485.
- <sup>179</sup> Londero V, Bazzocchi M, del Frate C, Puglisi F, di Loreto C, Francescutti G, et al. Locally advanced breast cancer: Comparison of mammography, sonography and MR imaging in evaluation of residual disease in women receiving neoadjuvant chemotherapy. *Eur Radiol.* 2004;14:1371-1379.
- <sup>180</sup> Marinovich ML, Houssami N, Macakill P, Sardanelli F, Irwig L, Mamounas EP, et al. Meta-analysis of Magnetic resonance imaging in detecting residual breast cancer after neoadjuvant therapy. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105:321-333.
- <sup>181</sup> Wittekind Ch, Hutter R, Greene FL, Klimpfinger M, Sobin LH. International Union Against Cancer (UICC) TNM Atlas 5th edition. Heidelberg, Germany: Springer;2005.
- <sup>182</sup> Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst.* 2000 Feb 2;92(3):205-216.
- <sup>183</sup> McGuire KP, Toro-Burguete J, Dang H, Young J, Soran A, Zuley M, et al. MRI staging after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: does tumor biology affect accuracy? *Ann Surg Oncol.* 2011 Oct;18(11):3149-3154.
- <sup>184</sup> Chen JH, Feig B, Agrawal G, et al. MRI evaluation of pathologically complete response and residual tumors in breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Cancer.* 2008;112:17-26.

- <sup>185</sup> JWahl RL, Zasadny K, Helvie M, Hutchins GD, Weber B, Cody R. Metabolic monitoring of breast cancer chemohormonotherapy using positron emission tomography: initial evaluation Clin Oncol. 1993 Nov;11(11):2101-2111.
- <sup>186</sup> Schelling M, Avril N, Nährig J, Kuhn W, Römer W, Sattler D, et al. Positron emission tomography using [(18)F]Fluorodeoxyglucose for monitoring primary chemotherapy in breast cancer. J Clin Oncol. 2000 Apr;18(8):1689-1695.
- <sup>187</sup> Ogston KN, Miller ID, Payne S, Hutcheon AW, Sarkar TK, Smith I, et al. A new histological grading System to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. Breast. 2003;12:320-327.
- <sup>188</sup> Tresserra F, Martinez MA, Gonzalez-Cao M, Rodriguez I, Viteri S, Baulies S, et al. Respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante: correlacion entre 2 sistemas de gradación histológica. Rev Senol Patol Mamar. 2013;26:77-84.
- <sup>189</sup> Gajdos C, Tartter PI, Bleiweiss IJ, Bodian C, Brower ST. Stage 0 to stage III breast cancer in young women. J Am Coll Surg. 2000;190(5): 523–529.
- <sup>190</sup> Keegan TH, Derouen MC, Press DJ, Kurian AW, Clarke CA. Occurrence of breast cancer subtypes in adolescent and young adult women. Breast Cancer Res. 2012;14(2):R55.
- <sup>191</sup> Jmor S, Al-Sayer H, Heys SD, et al. Breast cancer in women aged 35 and under: prognosis and survival. J R Coll Surg Edinb. 2002;47(5):693–699.
- <sup>192</sup> Chia KS, Du WB, Sankaranarayanan R, et al. Do younger female breast cancer patients have a poorer prognosis? Results from a populationbased survival analysis. Int J Cancer. 2004;108(5):761–765.
- <sup>193</sup> Tang J, Wu CC, Xie ZM, Luo RZ, Yang MT. Comparison of Clinical Features and Treatment Outcome of Breast Cancers in Young and Elderly Chinese Patients. Breast Care. 2011;6(6):435–440.
- <sup>194</sup> Rapiti E, Fioretta G, Verkooijen HM, et al. Survival of young and older breast cancer patients in Geneva from 1990 to 2001. Eur J Cancer. 2005;41(10):1446–1452.
- <sup>195</sup> Parekh T, Dodwell D, Sharma N, Shaaban AM. Radiological and pathological predictors of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: a brief literature review. Pathobiology. 2015;82;1:124-132.
- <sup>196</sup> Li H, Yao L, Jin P, Hu L, Li X, Guo T, Yang K. MRI and PET/CT for evaluation of the pathological response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: A systematic review and meta-analysis. Breast. 2018 May 11;40:106-115.
- <sup>197</sup> Programa Nacional de Consensos Inter-Sociedades. Programa Argentino de Consensos de Enfermedades Oncológicas. Factores pronósticos y predictivos en cáncer de mama temprano, Consenso Nacional Inter-Sociedades. Mayo de 2016.

- <sup>198</sup> Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet*. 2010 Jan 30;375(9712):377-384.
- <sup>199</sup> Untch M, Rezai M, Loibl S, Fasching PA, Huober J, Tesch H, et al. Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study. *J Clin Oncol*. 2010 Apr 20;28(12):2024-2031.
- <sup>200</sup> Gennari A, Sormani MP, Pronzato P, Puntoni M, Colozza M, Pfeffer U, et al. HER2 status and efficacy of adjuvant anthracyclines in early breast cancer: a pooled analysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst*. 2008 Jan 2;100(1):14-20. Epub 2007 Dec 25.
- <sup>201</sup> Carey LA, Dees EC, Sawyer L, Gatti L, Moore DT, Collichio F, et al. The triple negative paradox: Primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Cancer Res* 13: 2329-2334,2007.
- <sup>202</sup> Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer*. 1989 Jan 1;63(1):181-187.
- <sup>203</sup> Soni A, Ren Z, Hameed O, Chanda D, Morgan CJ, Siegal GP, Wei S. Breast cancer subtypes predispose the site of distant metastases. *Am J Clin Pathol*. 2015; 143: 471-478.
- <sup>204</sup> Wu SG, Sun JY, Yang LC, Tang LY, Wang X, Chen XT, Liu GH, Lin HX, Lin Q, He ZY. Patterns of distant metastasis in Chinese women according to breast cancer subtypes. *Oncotarget*. 2016; 7: 47975-47984.
- <sup>205</sup> Wang H, Zhang C, Zhang J, Kong L, Zhu H, Yu J. The prognosis analysis of different metastasis pattern in patients with different breast cancer subtypes: a SEER based study. *Oncotarget*. 2017. Apr 18;8(16):26368-26379.
- <sup>206</sup> Tham YL, Sexton K, Kramer R, Hilsenbeck S, Elledge R. Primary breast cancer phenotypes associated with propensity for central nervous system metastases. *Cancer*. 2006; 107: 696-704.
- <sup>207</sup> Liu F, Yang M, Li Z, Guo X, Lin Y, Lang R, Shen B, Pringle G, Zhang X, Fu L (2015) Invasive micropapillary mucinous carcinoma of the breast is associated with poor prognosis. *Breast Cancer Res Treat* 151(2):443–451.
- <sup>208</sup> Al-Baimani K, Bazzarelli A, Clemons M, Robertson SJ, Addison C, Arnaout A. Invasive Pleomorphic Lobular Carcinoma of the Breast: Pathologic, Clinical, and Therapeutic Considerations. *Clin Breast Cancer*. 2015 Dec;15(6):421-425.
- <sup>209</sup> Vashakidze N, Mebonia N, Kereselidze M, Gvamichava R, Zhizhilashvili S. Effect of selected prognostic and risk factors on survival of women with breast cancer in Georgia. *Georgian Med News*. 2018 Jun;(279):23-28.

- <sup>210</sup> Kim KI, Lee KH, Kim TR, Chun YS, Lee TH, Park HK. Ki-67 as a predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *J Breast Cancer*. 2014 Mar;17(1):40-46.
- <sup>211</sup> Tan QX, Qin QH, Yang WP, Mo QG, Wei CY. Prognostic value of Ki67 expression in HR-negative breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014 Sep 15;7(10):6862-6870. eCollection 2014.
- <sup>212</sup> Gujam FJA, Going JJ, Edwards J, Mohammed ZMA, McMillan DC. The role of lymphatic and blood vessel invasion in predicting survival and methods of detection in patients with primary operable breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2014 Feb;89(2):231-241.
- <sup>213</sup> Hamy AS, Lam GT, Laas E, Darrigues L, Balezeau T, Guerin J, et al. Lymphovascular invasión after neoadjuvant chemotherapy is strongly associated with poor prognosis in breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat*. 2018 Jun;169(2):295-304.
- <sup>214</sup> Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, Harris JR, Khan SA, Horton J, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014 Mar 1;88(3):553-564.
- <sup>215</sup> Chagpar AB, Killelea BK, Tsangaris T et al. A randomized, controlled trial of cavity shave margins in breast cancer. *N Eng J Med* 2015; 373: 503-510.
- <sup>216</sup> Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, Sanders ME, Chakravarthy AB, Shyr Y, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest* 2011;121(7):2750-2767.
- <sup>217</sup> Huszno J, Grzybowska E. TP53 mutations and SNPs as prognostic and predictive factors in patients with breast cancer. *Oncol Lett*. 2018 Jul;16(1):34-40.
- <sup>218</sup> Raven, P. H., Johnson, G. B., Mason, K. A., Losos, J. B. y Singer, S. R. (2014). Cancer is a failure of cell cycle control (El cáncer es una falla del control del ciclo celular). En *Biology* (10a ed., AP ed., pp. 202-204). Nueva York, NY: McGraw-Hill.
- <sup>219</sup> Vogelstein, B., Sur, S. & Prives, C. p53: the most frequently altered gene in human cancers (p53: el gen más frecuentemente alterado en los cánceres humanos). *Nature Education*, 3; 2010. Tomado de <http://www.nature.com/scitable/topicpage/p53-the-most-frequently-altered-gene-in-14192717>.
- <sup>220</sup> Constantinou C, Papadopoulos S, Karyda E, Alexopoulos A, Agnanti N, Batistatou A, et al. Expression and Clinical Significance of Claudin-7, DL-1, PTEN, c-Kit, c-Met, c-Myc, ALK, CK5/6, CK17, p53, EGFR, Ki67, p63 in Triple-negative Breast Cancer-A Single Centre Prospective Observational Study. *In Vivo*. 2018 Mar-Apr;32(2):303-311.
- <sup>221</sup> Vogelstein, B., Lane, D., y Levine, A.J. Surfing the p53 network (Navegando por la red de p53). *Nature*, 2000; 408, 307-310. <http://dx.doi.org/10.1038/35042675>.

- <sup>222</sup> Dobes P, Podhorec J, Coufal O, Jureckova A, Petrakova K, Vojtesek B, et al. Influence of mutation type on prognostic and predictive values of TP53 status in primary breast cancer patients. *Oncol Rep.* 2014 Oct;32(4):1695-1702.
- <sup>223</sup> MacGrogan G, Mauriac L, Durand M, Bonichon F, Trojani M, de Mascarel I, et al. Primary chemotherapy in breast invasive carcinoma: predictive value of the immunohistochemical detection of hormonal receptors, p53, c-erbB-2, MiB1, pS2 and GST pi. *Br J Cancer.* 1996 Nov;74(9):1458-1465.
- <sup>224</sup> Buchholz TA, Garg AK, Chakravarti N, Aggarwal BB, Esteva FJ, Kuerer HM, et al. The nuclear transcription factor kappaB/bcl-2 pathway correlates with pathologic complete response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy in human breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2005 Dec 1;11(23):8398-8402.
- <sup>225</sup> Li XR, Liu M, Zhang YJ, Wang JD, Zheng YQ, Li J, et al. ER, PgR, HER-2, Ki-67, topoisomerase II $\alpha$ , and nm23-H1 proteins expression as predictors of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Med Oncol.* 2011 Dec;28 Suppl 1:S48-54.
- <sup>226</sup> Teleki I, Krenacs T, Szasz MA, Kulka J, Wichmann B, Leo C, et al. The potential prognostic value of connexin 26 and 46 expression in neoadjuvant-treated breast cancer. *BMC Cancer.* 2013 Feb 2;13:50.
- <sup>227</sup> Melichar B, Študentova H, Kalábová H, Vitásková D, Čermáková P, Hornychová H, et al. Predictive and prognostic significance of tumor-infiltrating lymphocytes in patients with breast cancer treated with neoadjuvant systemic therapy. *Anticancer Res.* 2014 Mar;34(3):1115-1125.
- <sup>228</sup> Seo AN, Lee HJ, Kim EJ, Kim HJ, Jang MH, Lee HE, et al. Tumour-infiltrating CD8+ lymphocytes predict an independent predictive factor for pathological complete response to primary systemic therapy in breast cancer. *Br J Cancer* 2013;109:2705-2713.
- 229 Yamaguchi R, Tanaka M, Yano A, Tse GM, Yamaguchi M, Koura K, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes are important pathologic predictors for neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *Hum Pathol* 2012;43:1688-1694.
- 230 Ono M, Tsuda H, Shimizu C, Yamamoto S, Shibata T, Yamamoto H, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes are correlated with response to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2012;132:793-805.
- <sup>231</sup> Karnofsky, David A.; Abelmann, Walter H.; Lloyd F., Craver; Burchenal, Joseph H. «The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. With particular reference to bronchogenic carcinoma». *Cancer.* 1948. 1 (4): 634-656.
- <sup>232</sup> Ishitobi M, Goranova TE, Komoike Y, et al.: Clinical utility of the 70-gene MammaPrint profile in a Japanese population. *Jpn J Clin Oncol* 40 (6): 508-512, 2010.
- <sup>233</sup> Wittner BS, Sgroi DC, Ryan PD, et al.: Analysis of the MammaPrint breast cancer assay in a predominantly postmenopausal cohort. *Clin Cancer Res* 14 (10): 2988-2993, 2008.

- 
- <sup>234</sup> Fisher B, Jeong JH, Bryant J, et al.: Treatment of lymph-node-negative, oestrogen-receptor-positive breast cancer: long-term findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project randomised clinical trials. *Lancet* 364 (9437): 858-868, 2004.
- <sup>235</sup> Guiu S, Michiels S, Andre F, Cortes J, Denkert C, Di Leo A, et al. Molecular subclasses of breast cancer: how do we define them? The IMPAKT 2012 Working Group Statement. *Ann Oncol.* 2012;23:2997-3006.
- <sup>236</sup> Gianni L, Zambetti M, Clark K, Baker J, Cronin M, Wu J, et al. Gene expression profiles in paraffin-embedded core biopsy tissue predict response to chemotherapy in women with locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005 Oct 10;23(29):7265-7277. Epub 2005 Sep 6.
- <sup>237</sup> Mariscal A, Balliu E, Solá M, Pérez de Tudela A, Fraile M, Julián JF. Comparación entre la inyección intratumoral y peritumoral del radiotrazador para la localización y biopsia del ganglio centinela en cáncer de mama no palpable. *Radiología* 2008 Jul-Aug. 50(4):309-316.
- <sup>238</sup> Rao R, Euhus D, Mayo HG, Balch C. Axillary node interventions in breast cancer. A systematic review. *JAMA* 2013; 310:1385-1394.
- <sup>239</sup> Krag DN, Anderson SJ, Julian TB et al. Sentinel lymph node resection compared with conventional axillary lymph node dissection in clinically negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 927-933.
- <sup>240</sup> Tsujimoto M, Nakabayashi K, Yoshidome K, Kaneko T, Iwase T, Akiyama F, et al. One-step nucleic acid amplification for intraoperative detection of lymph node metastasis in breast cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2007 Aug 15;13(16):4807-4816.
- <sup>241</sup> Protocolo de cáncer de mama. Unidad de Patología Mamaria del Hospital Universitario Ramón y Cajal. 2013.
- <sup>242</sup> Bernet L, Piñero A, Vidal-Sicart S, Peg V, Giménez J, Algara M, et al. Consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. Revisión 2013 de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. *Rev Senol Patol Mamar.* 2014;27(1):43-53.
- <sup>243</sup> Acea Nebril B, García Novoa A, Cereijo Garea C, Rey Villar R, Santiago Freijanes P, Calvo Martínez L, et al. Repercusión de los criterios ACOSOG Z0011 sobre la indicación de la linfadenectomía axilar y el control locorregional en mujeres con ganglio centinela metastásico. Resultados preliminares tras cuatro años de aplicación clínica. *Rev Senol Patol Mamar.* 2015;28(3):105-112.
- <sup>244</sup> Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA* 2013; 310:1455-1461.

- <sup>245</sup> Ahmed M, Douek M. Sentinel node and occult lesion localization (SNOLL): a systematic review. *Breast*. 2013 Dec;22(6):1034-1040. doi: 10.1016/j.breast.2013.09.007. Epub 2013 Oct 15.
- <sup>246</sup> Oh JL, Nguyen G, Whitman GJ, Hunt KK, Yu TK, Woodward WA, et al. Placement of radiopaque clips for tumor localization in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy and breast conservation therapy. *Cancer*. 2007;110:2420-2427.
- <sup>247</sup> Thind CR, Tan S, Desmond S, Harris O, Ramesh HS, Chagla L, Ray A, Audisio R. SNOLL. Sentinel node and occult (impalpable) lesion localization in breast cancer. *Clin Radiol*. 2011 Sep;66(9):833-839.
- <sup>248</sup> Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, Houssami N, Chavez-MacGregor M, Harris JR, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery with Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma In Situ. *Ann Surg Oncol*. 2016 Nov;23(12):3801-3810. Epub 2016 Aug 15.
- <sup>249</sup> Hickey BE, Lehman M, Francis DP, See AM. Partial breast irradiation for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jul 18;7.
- <sup>250</sup> Vrieling C, van Werkhoven E, Maingon P, Poortmans P, Weltens C, Fourquet A, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Radiation Oncology and Breast Cancer Groups. Prognostic Factors For Local Control in Breast Cancer After Long-term Follow-up in the EORTC Boost vs No Boost Trial: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2016 Sep 8.
- <sup>251</sup> Kent C, Horton J, Blitzblau R, Koontz BF. Whose Disease Will Recur After Mastectomy for Early Stage, Node-Negative Breast Cancer? A Systematic Review. *Clin Breast Cancer*. 2015 Dec;15(6):403-412.
- <sup>252</sup> Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, Van Limbergen E, Budach V, Struikmans H, et al. EORTC Radiation Oncology and Breast Cancer Groups. Internal Mammary and Medial Supraclavicular Irradiation in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Jul 23;373(4):317-27
- <sup>253</sup> Haffty BG, Whelan T, Poortmans PM. Radiation of the Internal Mammary Nodes: Is There a Benefit? *J Clin Oncol*. 2016 Feb 1;34(4):297-299.
- <sup>254</sup> Kim KS, Shin KH, Choi N, Lee SW. Hypofractionated whole breast irradiation: new standard in early breast cancer after breast-conserving surgery. *Radiat Oncol J*. 2016 Jun;34(2):81-87.
- <sup>255</sup> Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia S, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2010 Feb 11;362(6):513-20.
- <sup>256</sup> Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ, et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer. *Ann Oncol*. 2009. Aug;20(8):1319-1329.

- 
- <sup>257</sup> Aebi S, Davidson T, Gruber G, Cardoso F; ESMO Guidelines Working Group. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2011 Sep;22 Suppl 6:vi12-24.
- <sup>258</sup> [www.adjuvantonline.com](http://www.adjuvantonline.com).
- <sup>259</sup> MD Anderson Guidelines 2011. Survivorship Invasive breast cancer.
- <sup>260</sup> MD Anderson Guidelines 2011. Breast cancer survivorship: Bone health.
- <sup>261</sup> National Comprehensive Cancer Network. Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer. NCCN. 2012. [www.NCCN.com](http://www.NCCN.com)
- <sup>262</sup> NCCN Guidelines 2012. Surveillance/Follow-Up Invasive breast cancer.
- <sup>263</sup> Valente SA, Levine GM, Silverstein MJ et al. Accuracy of predicting axillary lymph node positivity by physical examination, mammography, ultrasonography, and magnetic resonance imaging. *Ann Surg Oncol* . 2012. 19:1825–1830.
- <sup>264</sup> Michel SC, Keller TM, Frohlich JM et al. Preoperative breast cancer staging: MR imaging of the axilla with ultrasmall superparamagnetic iron oxide enhancement. *Radiology*. 2002. 225:527–536
- <sup>265</sup> Yoshimura G, Sakurai T, Oura S et al. Evaluation of axillary lymph node status in breast cancer with MRI. *Breast Cancer*. 1999. 6:249–258
- <sup>266</sup> Mortellaro VE, Marshall J, Singer L et al. Magnetic resonance imaging for axillary staging in patients with breast cancer. *J Magn Reson Imaging*. 2009. 30:309–312
- <sup>267</sup> Kümmel A, Kümmel S, Ataseven B. Prognostic factors for local, locoregional and systemic recurrence in early-stage breast cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2015;75:710-718.
- <sup>268</sup> Bae MS, Shin SU, Ryu HS, Han W, Im SA, Park IA, et al. Pretreatment MR Imaging Features of Triple-Negative Breast Cancer: Association with Response to Neoadjuvant Chemotherapy and Recurrence-Free Survival. *Radiology*. 2016 Nov;281(2):392-400.
- <sup>269</sup> Wolff AC, Berry D, Carey LA, Colleoni M, Dowsett M, Ellis M, et al. Research issues affecting preoperative systemic therapy for operable breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Feb 10;26(5):806-813. doi: 10.1200/JCO.2007.15.2983.
- <sup>270</sup> Pistelli M, Pagliacci A, Battelli N, Santinelli A, Biscotti T, Balla-tore Z, et al. Prognostic factors in early-stage triple negative breast cancer: Lessons and limits from clinical practice. *Anti-cancer Res*. 2013;33:2737-2742.
- <sup>271</sup> Van la Parra RFD, Tadros AB, Checka CM, Rauch GM, Lucci Jr A, Smith BD, et al. Baseline factors predicting a response to neoadjuvant chemotherapy with implications for non-surgical management of triple-negative breast cancer. *Br J Surg*. 2018 Apr;105(5):535-543.

- 
- <sup>272</sup> Kraus JA, Beriwal S, Dabbs DJ, Ahrendt GM, McGuire KP, Johnson RR, et al. Predictors of pathologic complete response after standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast carcinoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2012 Jul;20(4):334-339.
- <sup>273</sup> Leek RD, Landers RJ, Harris AL, Lewis CE. Necrosis correlates with high vascular density and focal macrophage infiltration in invasive carcinoma of the breast. *Br J Cancer*. 1999;79:991-995.
- <sup>274</sup> Jimenez RE, Wallis T, Visscher DW. Centrally necrotizing carcinoma of the breast: a distinct histologic subtype with aggressive clinical behaviour. *Am J Surg Pathol*. 2001;25:331-337.
- <sup>275</sup> Fisher ER, Anderson S, Redmond C, Fisher B. Pathologic findings from the national surgical adjuvant breast Project B-06:10 year pathologic and clinical prognostic discriminants. *Cancer*. 1993;71:2507-2514.
- <sup>276</sup> Uematsu T, Kasami M, Yuen S. Triple-negative breast cancer: correlation between MR imaging and pathologic findings. *Radiology*. 2009;250:638-647.
- <sup>277</sup> Nadrljanski MM, Markovi'c BB, Milo'sevi'c Z'C. Breast ductal carcinoma in situ: morphologic and kinetic MRI findings. *Iran J Radiol*. 2013;10:99-102.
- <sup>278</sup> Nadrljanski M, Milosevi'c Z, Plesinac-Karapandzi'c V, Goldner B. The role of breast magnetic resonance imaging in the diagnosis of ductal carcinoma in situ. *Srp Arh Celok Lek*. 2013;14:402-408.
- <sup>279</sup> Uematsu T. Focal breast edema associated with malignancy on T2-weighted images of breast MRI: peritumoral edema, prepectoral edema, and subcutaneous edema. *Breast Cancer* 2015; 22:66-70
- 280 Liao CY, Wu YT, Wu WP, Chen CJ, Wu HK, Lin YJ, et al. Role of breast magnetic resonance imaging in predicting malignant invasion of the nipple-areolar complex: Potential predictors and reliability between inter-observers. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jul;96(28):e7170.
- <sup>281</sup> Chen X, Yu X, Chen J, Tuan J, Shao Z, Guo X, et al. Analysis in early stage triple-negative breast cancer treated with mastectomy without adjuvant radiotherapy: Patterns of failure and prognostic factors. *Cancer*. 2013;119:2366-2374.
- <sup>282</sup> Wen YH, Weigelt B, Reis-Filho JS. Microglandular adenosis: A non-obligate precursor of triple-negative breast cancer? *Histol Histopathol*. 2013;28:1099-1108.
- <sup>283</sup> Cheang MC, Voduc D, Bajdik C, Leung S, McKinney S, Chia SK, et al. Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype. *ClinCancer Res*. 2008;14:1368-1376.

- <sup>284</sup> Yin L, Shuang H, Sheng C, Liang H, Sun XJ, Yang WT, et al. The Prognostic Value of Nodal Staging in Triple-Negative Breast Cancer - A Cohort from China. *Sci Rep.* 2018 Jun 13;8(1):9007.
- <sup>285</sup> Fisher U, Kopka L, Brinck U, Korabiowska M, Schauer A, Grabbe E. Prognostic value of contrast-enhanced MR mammography in patients with breast cancer. *Eur Radiol.* 1997;7:1002-1005.
- <sup>286</sup> Tuncbilek N, Karakas HM, Okten OO. Dynamic magnetic resonance imaging in determining histopathological prognostic factors of invasive breast cancers. *Eur J Radiol.* 2005;53:199-205.
- <sup>287</sup> Stomper PC, Herman S, Klippenstein DL, Winston JS, Edge SB, Arredondo MA, et al. Suspect breast lesions: findings at dynamic gadolinium-enhanced MR imaging correlated with mammographic and pathologic features. *Radiology.* 1995;197:387-395.
- <sup>288</sup> Kim JY, Kim SH, Lim YJ, Kang BJ, An YY, Lee AW, et al. Enhancement parameters on dynamic contrast enhanced breast MRI: Do they correlate with prognostic factors and subtypes of breast cancers? *Magn Res Imaging.* 2015;33:72-80.
- <sup>289</sup> Park VY, Kim EK, Kim MJ, Yoon JH, Moon HJ. Breast parenchymal signal enhancement ratio at preoperative magnetic resonance imaging: Association with early recurrence in triple-negative breast cancer patients. *Acta Radiol.* 2016;57:802-808.
- <sup>290</sup> Barnes SL, Sorace AG, Whisenant JG, McIntyre JO, Kang H, Yankeelov TE. DCE- and DW-MRI as early imaging biomarkers of treatment response in a preclinical model of triple negative breast cancer. *NMR Biomed.* 2017 Nov;30(11).
- <sup>291</sup> Padhani AR, Hayes C, Assersohn L, Powles T, Mackris A, Suckling J, et al. Prediction of clinicopathologic response of breast cancer to primary chemotherapy at contrast enhanced MR imaging: Initial clinical results. *Radiology* May. 2006;239:361-374.
- <sup>292</sup> Kim MJ, Kim EK, Park S, Moon HJ, Kim SI, Park BW. Evaluation with 3.0-T MR imaging: Predicting the pathological response of triple-negative breast cancer treated with anthracycline and taxane neoadjuvant chemotherapy. *Acta Radiol.* 2014;56:1069-1077.
- <sup>293</sup> Drisis S, Metens T, Ignatiadis M, Stathopoulos K, Chao SL, Lemort M. Quantitative DCE-MRI for prediction of pathological complete response following neoadjuvant treatment for locally advanced breast cancer: The impact of breast cancer subtypes on the diagnostic accuracy. *Eur Radiol.* 2016;26:1474-1484.
- <sup>294</sup> Youk JH, Son EJ, Chung J, Kim J-A, Kim E. Triple-negative invasive breast cancer on dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted MR imaging: comparison with other breast cancer subtypes. *Eur Radiol.* 2012;22:1724-1734.
- <sup>295</sup> Vilagran M, Sentís M, Del Riego J, Andreu FJ, Dalmau E, Planas J, et al. Carcinoma de mama triple negativo. Heterogeneidad inmunofenotípica y en el comportamiento farmacocinético. *Radiología.* 2016;58:55-63.

- <sup>296</sup> Kul S, Eyuboglu I, Cansu A, Alhan E. Diagnostic efficacy of the diffusion weighted imaging in the characterization of different types of breast lesions. *J Magn Reson Imaging*. 2014;40:1158-1164.
- <sup>297</sup> Park SH, Moon W, Cho N, Song IC, Chang JM, Park I-A, et al. Diffusion-weighted MR Imaging: Pretreatment prediction of res-ponse to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *Radiology*. 2010;257:56-63.
- <sup>298</sup> Bufi E, Belli P, di Matteo M, Terribile D, Franceschini G, Nardone L, et al. Effect of breast cancer phenotype on diagnostic per-formance of MRI in the prediction to response to neoadjuvant treatment. *Eur J Radiol*. 2014;83:1631-1638
- <sup>299</sup> Liu S, Ren R, Chen Z, Wang Y, Fan T, Li C, et al. Diffusion-weighted imaging in assessing pathological response of tumor in breast cancer subtype to neoadjuvant chemotherapy. *J Magn Reson Imaging*. 2015;42:779-787.
- <sup>300</sup> Bufi E, Belli P, Costantini M, Cipriani A, di Matteo M, Bonatesta A, et al. Role of the apparent diffusion coefficient in the prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2015;15: 370-380.
- <sup>301</sup> Nguyen-Thu H, Hanaoka H, Nakajima T, Yamaguchi A, Nguyen-Cong T, Kartamihardja AAP, et al. Early prediction of triple negative breast cancer response to cisplatin treatment using diffusion-weighted MRI and <sup>18</sup>F-FDG-PET. *Breast Cancer*. 2018 May;25(3):334-342.
- <sup>302</sup> Denis F, Desbiez-Bourcier AV, Chapiron C, Arbion F, Body G, Brunereau L. Contrast enhanced magnetic resonance imaging underestimates residual disease following neoadjuvant doceta-xel based chemotherapy for breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2004;30:1069-1076.
- <sup>303</sup> Chen X, Yu X, Chen J, Tuan J, Shao Z, Guo X, et al. Analysis in early stage triple-negative breast cancer treated with mas-tectomy without adjuvant radiotherapy: Patterns of failure and prognostic factors. *Cancer*. 2013;119:2366-2374.
- <sup>304</sup> Tsang JY, Tse GM. Microglandular adenosis: A prime sus-pect in triple-negative breast cancer development. *J Pathol*. 2016;239:129-132.
- <sup>305</sup> Guerini-Rocco E, Piscuoglio S, Ng CK, Geyer FC, de Filippo MR, Eberle CA, et al. Microglandular adenosis associated with triple-negative breast cancer is a neoplastic lesion of triple-negative phenotype harbouring TP53 somatic mutations. *J Pathol*. 2016;238:677-688.
- <sup>306</sup> Mathieu MC, Rouzier R, Llombart-Cussac A, Sideris L, Koscielny S, Travagli JP, et al. The poor responsiveness of infiltrating lobular breast carcinomas to neoadjuvant chemotherapy can be explained by their biological profile. *Eur J Cancer*. 2004;40:342-351.
- <sup>307</sup> Cristofanilli M, Gonzalez-Angulo A, Sneige N, Kau SW, Broglio K, et al. Invasive lobular carcinoma classic type: response to primary chemotherapy and survival outcomes. *J Clin Oncol*. 2005 Jan 1;23(1):41-48.

- <sup>308</sup> Cil T, Fishell E, Hanna W, Sun P, Rawlinson E, Narod SA, et al. Mammographic density and the risk of breast cancer recurrence after breast-conserving surgery. *Cancer*. 2009;115:5780-5787.
- <sup>309</sup> Petit T, Wilt M, Velten M, Millon R, Rodier JF, Borel C, et al. Comparative value of tumour grade, hormonal receptors, Ki-67, HER-2 and topoisomerase II alpha status as predictive markers in breast cancer patients treated with neoadjuvant anthracyclinebased chemotherapy. *Eur J Cancer*. 2004;40:205-211.
- <sup>310</sup> Hanby AM. Aspects of molecular phenotype and its correlations with breast cancer behaviour and taxonomy. *Br J Cancer*. 2005;92:613-617.
- <sup>311</sup> Gonzalez-Vela MC, Garijo MF, Fernandez F, Val-Bernal JF. MIB1 proliferation index in breast infiltrating carcinoma: comparison with other proliferative markers and association with new biological prognostic factors. *Histol Histopathol*. 2001;16:25-32.
- <sup>312</sup> Yerushalmi R, Woods R, Ravdin PM, Hayes MM, Gelmon KA. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *Lancet Oncol*. 2010;11:174-183.
- <sup>313</sup> Munzone E, Botteri E, Sciankivaci A, Curigliano G, Nole F, Mastropasqua M, et al. Prognostic value of ki-67 labeling index in patients with node-negative , triple negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2012;134(1):277-282.
- <sup>314</sup> Li H, Han X, Liu Y, Liu G, Dong G. Ki67 as a predictor of poor prognosis in patients with triple-negative breast cancer. *Oncol Lett*. 2015 Jan; 9(1): 149–152.
- <sup>315</sup> Inwald EC, Kilinkhammer-Schalke M, Hofstädter F, Zeman F, Koller M, Gerstenhauer M, et al: Ki-67 is a prognostic parameter in breast cancer patients: results of a large population-based cohort of a cancer registry. *Breast Cancer Res Treat* 2013;139:539-552.
- <sup>316</sup> Yoshioka T, Hosoda M, Yamamoto M, Taguchi K, Hatanaka KC, Takakuwa E, et al. Prognostic significance of pathologic complete response and Ki67 expression after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Breast Cancer*. 2015;22:185-191.
- <sup>317</sup> Niikura N, Masuda S, Kumaki N, Xiaoyan T, Terada M Terao M, et al. Prognostic significance of the Ki67 scoring categories in breast cancer subgroups. *Clin Breast Cancer*. 2014;14(5):323-329.
- <sup>318</sup> Humbert O, Riedinger JM, Charon-Barra C, Berriolo-Riedinger A, Desmoulins I, Lorgis V, et al. Identification of biomarkers including 18FDG-PET/CT for early prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2015;21:5460-5468.
- <sup>319</sup> Li XR, Liu M, Zhang YJ, Wang JD, Zheng YQ, Li J, et al. CK5/6, EGFR, Ki-67, cyclin D1, and nm23-H1 protein expressions as predictors of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer patients. *Med Oncol*. 2011 Dec;28 Suppl 1:S129-134.

- <sup>320</sup> Keam B, Im SA, Lee KH, Han SW, Oh DY, Kim JH, et al. Ki-67 can be used for further classification of triple negative breast cancer into two subtypes with different response and prognosis. *Breast Cancer Res*. 2011 Mar 2;13(2):R22.
- <sup>321</sup> Zhou B, Yang DQ, Xie F. Biological markers as predictive factors of response to neoadjuvant taxanes and anthracycline chemotherapy in breast carcinoma. *Chin Med J (Engl)*. 2008 Mar 5;121(5):387-391.
- <sup>322</sup> Sueta A, Yamamoto Y, Hayashi M, Yamamoto S, Inao T, Ibusuki M, et al. Clinical significance of pretherapeutic Ki67 as a predictive parameter for response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: is it equally useful across tumor subtypes? *Surgery*. 2014 May;155(5):927-935.
- <sup>323</sup> Jones RL, Salter J, A'Hern R, Nerurkar A, Parton M, Reis-Filho JS, et al. Relationship between oestrogen receptor status and proliferation in predicting response and long-term outcome to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2010 Jan;119(2):315-323.
- <sup>324</sup> Caudle AS, Gonzalez-Angulo AM, Hunt KK, Liu P, Pusztai L, Symmans WF, et al. Predictors of tumor progression during neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Apr 10;28(11):1821-1828.
- <sup>325</sup> Tao M, Chen S, Zhang X, Zhou Q. Ki-67 labeling index is a predictive marker for a pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Dec;96(51):e9384.
- <sup>326</sup> Santonja A, Sánchez-Muñoz A, Lluch A, Chica-Parrado MR, Albanell J, Chacón JI, et al. Triple negative breast cancer subtypes and pathologic complete response rate to neoadjuvant chemotherapy. *Oncotarget*. 2018 May 29;9(41):26406-26416.
- <sup>327</sup> Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, Sanders ME, Chakravarthy AB, Shyr Y, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest*. 2011;121:2750-2767.
- <sup>328</sup> Coradini D, Biganzoli E, Ardoino I, Ambrogi F, Boracchi P, Demicheli R, et al. P53 status identifies triple-negative breast cancer patients who do not respond to adjuvant chemotherapy. *Breast*. 2015;24:294-297.
- <sup>329</sup> Bae SY, Nam SJ, Jung Y, Lee SB, Park BW, Lim W, et al. Differences in prognosis and efficacy of chemotherapy by p53 expression in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2018 Aug 21.
- <sup>330</sup> Dimas-González J, Maldonado-Lagunas V, Díaz-Chávez J, López-Arellano ME, Muñoz-Camacho J, Terán-Porcayo MA, et al. Overexpression of p53 protein is a marker of poor prognosis in Mexican women with breast cancer. *Oncol Rep* 2017 May;37(5):3026-3036.
- <sup>331</sup> Han JS, Cao D, Molberg KH, Sarode VR, Rao R, Sutton LM, et al. Hormone receptor status rather than HER2 status is significantly associated with increased Ki-67 and p53

---

expression in triple-negative breast carcinomas, and high expression of Ki-67 but not p53 is significantly associated with axillary nodal metastasis in triple-negative and high-grade non-triple-negative breast carcinomas. *Am J Clin Pathol.* 2011 Feb;135(2):230-237.

<sup>332</sup> Tewari M, Krishnamurthy A, Shukla HS. Predictive markers of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Surg Oncol.* 2008 Dec;17(4):301-311

<sup>333</sup> Brosh R, Rotter V. When mutations gain new powers: news from the mutant p53 field. *Nat Rev Cancer* 2009;9 (10): 701-713.

<sup>334</sup> Peitjean A, Achatz MI, Borresen-Dale AL, Hainaut P, Olivier M. TP53 mutations in human cancers: functional selection and impact on cancer prognosis and outcomes. *Oncogene* 2007;26(15):2157-2165.

<sup>335</sup> Thor AD, Morror DH, Edgerton II, Kawasaki SM, Reihnsaus ES, Lynch E, et al. Accumulation of p53 tumor suppressor gene protein: an independent marker of prognosis in breast cancers. *J Natl Cancer Inst.* 1992; 84(11):845-855.

<sup>336</sup> Duffy MJ, Synnott NC, Crown J. Mutant p53 in breast cancer: potential as a therapeutic target and biomarker. *Breast cancer Res Treat* 2018;170(2):213-219.

<sup>337</sup> George B, Datar RH, Wu L, Cai J, Patten N, Beil SJ, et al. p53 gene and protein status: the role of p53 alterations in predicting outcome in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(34):5352-5358.

<sup>338</sup> Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2012;490:61–70.

<sup>339</sup> Shah SP, Roth A, Goya R, et al. The clonal and mutational evolution spectrum of primary triplenegative breast cancers. *Nature* 2012;486:3959.

<sup>340</sup> Bertheau P, Turpin E, Rickman DS, Espié M, de Reyniès A, Feugeas JP, et al. Exquisite sensitivity of TP53 mutant and basal breast cancers to a dose-dense epirubicin-cyclophosphamide regimen. *PLoS Med.* 2007 Mar;4(3):e90.

<sup>341</sup> Bertheau P, Plassa F, Espié M, Turpin E, de Roquancourt A, Marty M, et al. Effect of mutated TP53 on response of advanced breast cancers to high-dose chemotherapy. *Lancet.* 2002 Sep 14;360(9336):852-854.

<sup>342</sup> Lehmann-Che J, André F, Desmedt C, Mazouni C, Giacchetti S, Turpin E, et al. Cyclophosphamide dose intensification may circumvent anthracycline resistance of p53 mutant breast cancers. *Oncologist.* 2010;15(3):246-52. doi: 10.1634/theoncologist.2009-0243. Epub 2010 Mar 12.

<sup>343</sup> Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data set. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003 Jul 8;100(14):8418-8423. Epub 2003 Jun 26.

- <sup>344</sup> Maeda T, Nakanishi Y, Hirotani Y, Fuchinoue F, Enomoto K, Sakurai K, et al. Immunohistochemical co-expression status of cytokeratin 5/6, androgen receptor, and p53 as prognostic factors of adjuvant chemotherapy for triple negative breast cancer. *Med Mol Morphol*. 2015;1-11.
- <sup>345</sup> Allred DC, Wu Y, Mao S, Nagtegaal ID, Lee S, Perou CM, et al. Ductal carcinoma in situ and the emergence of diversity during breast cancer evolution. *Clin Cancer Res*. 2008;14:370-378.
- <sup>346</sup> Leong AS, Sormunen RT, Vinyuvat S, Hamdani RW, Suthipintawong C. Biologic markers in ductal carcinoma in situ and concurrent infiltrating carcinoma. A comparison of eight contemporary grading systems. *Am J Clin Pathol* 2001;115: 709-718.
- <sup>347</sup> Williams KE, Barnes NL, Cramer A, Johnson R, Cheema K, Morris J, et al. Molecular phenotypes of DCIS predict overall and invasive recurrence. *Ann Oncol*. 2015;26:1019-1025.
- <sup>348</sup> Bryan BB, Schmitt SJ, Collins LC. Ductal carcinoma in situ with basal-like phenotype: a possible precursor to invasive basal-like breast cancer. *Mod Pathol*. 2006;19:617-622.
- <sup>349</sup> Lee S, Stewart S, Nagtegaal I, Luo J, Wu Y, Colditz G, et al. Differentially expressed genes regulating the progression of ductal carcinoma in situ to invasive breast cancer. *Cancer Res*. 2012;72:4574-4586.
- <sup>350</sup> Kurbel S, Marjanovic K, Dmitrovic B. A model of immunohistochemical differences between invasive breast cancers and CDIS lesions tested on a consecutive case series of 1248 patients. *Theor Biol Med Model*. 2014;11:29.
- <sup>351</sup> Yagata H, Kajiura Y, Yamauchi H. Current strategy for triple-negative breast cancer: appropriate combination of surgery, radiation, and chemotherapy. *Breast Cancer*. 2011;18:165-173.
- <sup>352</sup> Park S, Yoon JH, Sohn J, Park HS, Moon HJ, Kim MJ, et al. Magnetic resonance imaging after completion of neoadjuvant chemotherapy can accurately discriminate between no residual carcinoma and a residual ductal carcinoma in situ in patients with triple-negative breast cancer. *PLoS One*. 2016;11:e0149347.
- <sup>353</sup> Kraus JA, Beriwal S, Dabbs DJ, Aherendt GM, McGuire KP, Johnson RR, et al. Predictors of pathologic complete response after standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast carcinoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2012;20:334-339.
- <sup>354</sup> Jung YY, Hyun CL, Jin MS, Park IA, Chung YR, Chim B, et al. Histomorphological factors predicting the response to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer. *J Breast Cancer*. 2016;19:261-267.
- <sup>355</sup> Mazouni C, Peintinger F, Wan-Kau S, Andre F, Gonzalez-Angulo AM, Symmans WF, et al. Residual ductal carcinoma in situ in patients with complete eradication of invasive breast cancer after neoadjuvant chemotherapy does not adversely affect patient outcome. *J Clin Oncol*. 2007;25:2650-2655.

- <sup>356</sup> Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014;384:164-172.
- <sup>357</sup> Von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*. 2012;30:1796-1804.
- <sup>358</sup> Gangi A, Mirocha J, Leong T, Giuliano AE. Triple-negative breast cancer is not associated with increased likelihood of nodal metastases. *Ann Surg Oncol*. 2014;21 (13):4098-4103.
- <sup>359</sup> Shao Z, Chaudhri S, Guo M, Zhang L, Rea D. Neoadjuvant chemotherapy in triple negative breast cancer: An observational study. *Oncol Res*. 2016;23:291-302.
- <sup>360</sup> Zhang X, Yang J, Cai H, Ye Y. Young age is an independent adverse prognostic factor in early stage breast cancer: a population-based study. *Cancer Manag Res*. 2018 Sep 27;10:4005-4018. doi: 10.2147/CMAR.S167363. eCollection 2018.
- <sup>361</sup> Bauer KR, Brown M, Cress RD, Parise CA, Caggiano V. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California cancer Registry. *Cancer*. 2007;109(9):1721-1728.
- <sup>362</sup> Han W, Kang SY, Korean Breast Cancer Society Relationship between age at diagnosis and outcome of premenopausal breast cancer: age less than 35 years is a reasonable cut-off for defining young age-onset breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;119(1):193-200.
- <sup>363</sup> Qing-Xia C, Xiao-Xiao W, Pei-Yang L, Jie Z, Jun-Jing L, Chuan-Gui S, et al. The different outcomes between breast-conserving surgery and mastectomy in triple-negative breast cancer: A population-based study from the SEER 18 database. *Oncotarget*. 2017;8:4773-4780.
- <sup>364</sup> Kim S, Park HS, Kim JY, Ryu J, Park S, Kim SI. Comparisons of oncologic outcomes between triple-negative breast cancer (TNBC) and non-TNBC among patients treated with breast-conserving therapy. *Yonsei Med J*. 2016;57:1192-1198.
- <sup>365</sup> Abdulkarim BS, Cuartero J, Hanson J, Deschenes J, Les-niak D, Sabri S. Increased risk of locoregional recurrence for women with T1-2N0 triple-negative breast cancer treated with modified radical mastectomy without adjuvant radiation therapy compared with breast-conserving therapy. *J Clin Oncol*. 2011;29:2852-2858.
- <sup>366</sup> Adkins FC, González-Angulo AM, Lei X, Hernández-Aya LF, Mit-tendorf EA, Litton JK, et al. Triple-negative breast cancer is not a contraindication for breast conservation. *Ann Surg Oncol*. 2011;18:3164-3173.
- <sup>367</sup> Moon HG, Han W, Ahn SK, Cho N, Moon WK, Im SA, et al. Breast cancer molecular phenotype and the use of HER2-targeted agents influence the accuracy of breast MRI after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg*. 2013;257:133-137.

- <sup>368</sup> Fukuda T, Horii R, Gomi N, Miyagi Y, Takahashi S, Ito Y, et al. Accuracy of magnetic resonance imaging for predicting pathological complete response of breast cancer after neoadjuvant chemotherapy: Association with breast cancer subtype. *Springerplus*. 2016;5:152.
- <sup>369</sup> Chen JH, Bahri S, Mehta RS, Cho N, Moon WK, Im SA, et al. Breast cancer: Evaluation of response to neoadjuvant chemotherapy with 3.0-T MR imaging. *Radiology*. 2011;261:735-43.
- <sup>370</sup> Cruz Ciria S, Jiménez Aragón F, García Mur C, Esteban Cuesta H, Gros Bañeres B. Resonancia magnética en el cáncer de mama tratado con neoadyuvancia: correlación radiopatológica de la respuesta libre de enfermedad en función del subtipo molecular. *Radiología*. 2014;56:524-532.
- <sup>371</sup> De Los Santos JF, Cantor A, Amos KD, Forero A, Golshan M, Horton JK, et al. Magnetic resonance imaging as a predictor of pathologic response in patients treated with neoadjuvant systemic treatment for operable breast cancer. *Translational Breast Cancer Research Consortium trial 017*. *Cancer*. 2013;119:1776-1783.
- <sup>372</sup> Bansal GJ, Santosh D. Accuracy of MRI for prediction of response to neo-adjuvant chemotherapy in triple negative breast cancer compared to other subtypes of breast cancer. *Indian J Radiol Imaging*. 2016;26:475-481.
- <sup>373</sup> Huober J, von Minckwitz G, Denkert C, Tesch H, Weiss E, Zahm DM, et al. Effect of neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy in different biological breast cancer phenotypes: overall results from the GeparTrio study. *Breast Cancer Res Treat*. 2010 Nov;124(1):133-1340.
- <sup>374</sup> Kawashima H, Inokuchi M, Furukawa H, Kitamura S. Triplenegative Breast Cancer: are the imaging findings different between responders and non responders to neoadjuvant chemotherapy. *Acad Radiol*. 2011;18:963-969.
- <sup>375</sup> Von Minckwitz G, Raab G, Caputo A, Schütte M, Hilfrich J, Blohmer JU, et al. Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPAR DUO study of the German Breast Group. *J Clin Oncol*. 2005 Apr 20;23(12):2676-2685.
- <sup>376</sup> West NR, Milne K, Truong PT, Macpherson N, Nelson BH, Watson PH. Tumor-infiltrating lymphocytes predict response to anthracycline-based chemotherapy in estrogen receptor-negative breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2011;13(6):R126.
- <sup>377</sup> Guarneri V, Broglio K, Kau SW, Cristofanilli M, Buzdar AU, Valero V, et al. Prognostic value of pathologic complete response after primary chemotherapy in relation to hormone receptor status and other factors. *J Clin Oncol*. 2006 Mar 1;24(7):1037-1044.
- <sup>378</sup> Von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*. 2012;30:1804-1976.

- 
- <sup>379</sup> Swisher SK, Vila J, Tucker SL, Bedrosian I, Shaitelman SF, Litton JK, et al. Locoregional control according to breast cancer subtype and response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients undergoing breast-conserving therapy. *Ann Surg Oncol*. 2016;23: 749-756.
- <sup>380</sup> Ku YJ, Kim HH, Cha JH, Shin HJ, Baek SH, Lee HJ, et al. Correlation Between MRI and the Level of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Patients With Triple-Negative Breast Cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2016 Nov;207(5):1146-1151. Epub 2016 Aug 24.
- <sup>381</sup> Etxano J, Insausti LP, Elizalde A, López Vega JM, Plazaola A, Martínez P. Analysis of the changes induced by bevacizumab using a high temporal resolution DCE-MRI as prognostic factors for response to further neoadjuvant chemotherapy. *Acta Radiol*. 2015 Nov;56(11):1300-1307.
- <sup>382</sup> Etxano J, García-Lallana Valbuena A, Antón Ibáñez I, Elizalde A, Pina L, et al. Evaluation of the reproducibility of a protocol for the pharmacokinetic study of breast tumors by dynamic magnetic resonance imaging. *Radiologia*. 2015 Jan-Feb;57(1):44-49.
- <sup>383</sup> Li A, Pan Y, Chen B, Xia J, Gan F, Jin Y, et al. Association of parameters in dynamic contrast-enhanced MRI using reference region model with prognostic factors and molecular subtypes of breast cancer. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2017 May 25;46(5):505-510.
- <sup>384</sup> Etxano Cantera Jon. Tesis doctoral. Papel de la RM en la evaluación de respuesta tumoral al tratamiento combinado de agentes quimioterápicos y Bevacizumab en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado. Universidad de Navarra. Año 2015.
- <sup>385</sup> Park VY, Kim EK, Kim MJ, Yoon JH, Moon HJ. Perfusion Parameters on Breast Dynamic Contrast-Enhanced MRI Are Associated With Disease-Specific Survival in Patients With Triple-Negative Breast Cancer. *Am J Roentgenol*. 2017 Mar;208(3):687-694.
- <sup>386</sup> De Kruijf EM, van Nes JG, van de Velde CJ, et al. Tumor-stroma ratio in the primary tumor is a prognostic factor in early breast cancer patients, especially in triple-negative carcinoma patients. *Breast Cancer Res Treat* 2011;125:687–696.
- <sup>387</sup> Moorman AM, Vink R, Heijmans HJ, van d Palen J, Kouwenhoven EA. The prognostic value of tumour-stroma ratio in triple-negative breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2012; 38:307–313.
- <sup>388</sup> Yim H, Kang DK, Jung YS, Jeon GS, Kim TH. Analysis of kinetic curve and model-based perfusion parameters on dynamic contrast enhanced MRI in breast cancer patients: correlations with dominant stroma type. *Magn Reson Imaging* 2016; 34:60-65.
- <sup>389</sup> Ku YJ, Kim HH, Cha JH, Shin HJ, Chae EY, Choi WJ, et al. Predicting the level of tumor-infiltrating lymphocytes in patients with triple-negative breast cancer: Usefulness of breast MRI computer-aided detection and diagnosis. *J Magn Reson Imaging*. 2018 Mar;47(3):760-766.

---

<sup>390</sup> Brown CJ, Cheok CF, Verma CS. Reactivation of p53: from peptides to small molecules. *Trends Pharmacol Sci* 2011;32:53–62.

<sup>391</sup> Duffy MJ, Synnott NC, McGowan PM, et al. p53 as a target for the treatment of cancer. *Cancer Treat Rev* 2014;40:1153–1160.

<sup>392</sup> Bykov VJ, Issaeva N, Shilov A, et al. Restoration of the tumor suppressor function to mutant p53 by a low-molecular-weight compound. *Nat Med* 2002;8:2828.

<sup>393</sup> Synnott NC, Murray A, McGowan PM, Kiely M, Kiely PA, O'Donovan N, et al. Mutant p53: a novel target for the treatment of patients with triple-negative breast cancer? *Int J Cancer*. 2017 Jan 1;140(1):234-246.