

UNIVERSIDAD  
DE MURCIA

Escuela  
de Doctorado

TESIS DOCTORAL

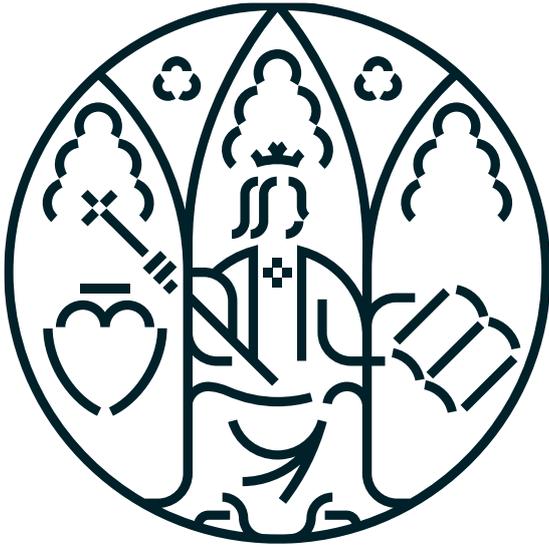
*Evaluación de la mamografía con contraste en la valoración de la respuesta patológica a la terapia sistémica primaria en el cáncer de mama y su comparación con la resonancia magnética.*

AUTOR/A Ana Belén Martínez Segura

DIRECTOR/ES Florentina Guzmán Aroca  
Ana Azahara García Ortega  
Antonio Piñero Madrona

2025





UNIVERSIDAD  
DE MURCIA

Escuela  
de Doctorado

TESIS DOCTORAL

*Evaluación de la mamografía con contraste en la valoración de la respuesta patológica a la terapia sistémica primaria en el cáncer de mama y su comparación con la resonancia magnética.*

AUTOR/A Ana Belén Martínez Segura

DIRECTOR/ES Florentina Guzmán Aroca  
Ana Azahara García Ortega  
Antonio Piñero Madrona

2025





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

*Aprobado por la Comisión General de Doctorado el 19 de octubre de 2022.*

Yo, D<sup>a</sup>. Ana Belén Martínez Segura, habiendo cursado el Programa de Doctorado Ciencias de la Salud de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad de Murcia (EIDUM), como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor/a titulada:

Evaluación de la mamografía con contraste en la valoración de la respuesta patológica a la terapia sistémica primaria en el cáncer de mama y su comparación con la resonancia magnética

y dirigida por:

D<sup>a</sup>.: Florentina Guzmán Aroca  
D<sup>a</sup>.: Ana Azahara García Ortega  
D.: Antonio Piñero Madrona

**DECLARO QUE:**

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

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

Murcia, a 09/06/2025

Firmado por MARTINEZ SEGURA  
ANA BELEN - \*\*\*4903\*\* el día  
09/06/2025 con un certificado  
emitido por AC FNMT Usuarios

| Información básica sobre protección de sus datos personales aportados: |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Responsable                                                            | Universidad de Murcia.<br>Avenida teniente Flomesta, 5. Edificio de la Convalecencia. 30003; Murcia.<br>Delegado de Protección de Datos: dpd@um.es                                                                                                                                                                                                                         |
| Legitimación                                                           | La Universidad de Murcia se encuentra legitimada para el tratamiento de sus datos por ser necesario para el cumplimiento de una obligación legal aplicable al responsable del tratamiento. art. 6.1.c) del Reglamento General de Protección de Datos                                                                                                                       |
| Finalidad                                                              | Gestionar su declaración de autoría y originalidad                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Destinatarios                                                          | No se prevén comunicaciones de datos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Derechos                                                               | Los interesados pueden ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación, oposición, limitación del tratamiento, olvido y portabilidad a través del procedimiento establecido a tal efecto en el Registro Electrónico o mediante la presentación de la correspondiente solicitud en las Oficinas de Asistencia en Materia de Registro de la Universidad de Murcia |



*El médico que solo sabe de medicina, ni medicina sabe.*  
*José de Letamendi y Manjarrés.*



# DEDICATORIA

La presente tesis doctoral está dedicada, con especial cariño, a mi abuela María Moreno Rodríguez. Has sido mi verdadera inspiración y mi mayor motivación en cada instante que he invertido en esta labor. El cáncer de mama pudo con tu vida, pero no con tu recuerdo. Gracias por todos los años que pude disfrutar contigo. Te quiero y te echo de menos.



# AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, mi más sincero agradecimiento a la Dra. Florentina Guzmán Aroca, trabajadora incansable y científica insaciable. Tu vocación te ha convertido en un verdadero referente para mí. Gracias por haber hecho posible esta tesis.

A la Dra. Ana Azahara García Ortega, gracias por tus aportaciones y tu buena disposición. Tu conocimiento y sentido común han sido fundamentales para avanzar en este proyecto. Gracias por tu ayuda y por animarme a conseguirlo.

Al Dr. Antonio Piñero Madrona, gracias por aportar, entre tanta radiología, la visión médico-quirúrgica y el rigor científico que tanto han enriquecido este trabajo.

Agradezco también al Dr. Juan de Dios Berna Mestre tu labor como tutor. Tus orientaciones son bien recibidas.

Mi gratitud a todos los integrantes de la Unidad de Mama del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, un equipo multidisciplinar excepcional, cuya labor diaria por y para las pacientes es admirable.

Gracias a mis amigos por confiar en mí y compartir vuestro valioso tiempo conmigo, especialmente durante esta larga, dura y gratificante etapa. Sois mis personas vitamina: me aportáis una gran dosis de fuerza y felicidad.

A mi pareja Fran no tengo suficientes palabras para expresar mi agradecimiento. Gracias por comprender y respetar mi dedicación y entrega a esta profesión y a mis metas académicas. Gracias por cuidarme y quererme cada día. No hay mejor compañero de vida que tú. Eres un pilar imprescindible para mí.

Y, por último, pero no por ello menos importante, mi mayor agradecimiento es para mi familia. Gracias por permitirme elegir mi futuro, por apoyarme siempre, por celebrar cada logro conmigo y por acompañarme en mi crecimiento personal y profesional. Sin vosotros, nada de esto habría sido posible.



# RESUMEN

**Introducción.** La terapia sistémica primaria (TSP) aporta múltiples beneficios en el carcinoma invasivo de mama. Alcanzar la respuesta patológica completa (pCR) se asocia a un mejor pronóstico. La resonancia magnética (RM) es la prueba de imagen de referencia para valorar la respuesta tumoral, aunque la mamografía con contraste (CEM) ha emergido como una alternativa comparable. Se planteó la hipótesis de que la CEM detecta la pCR con mayor precisión que la RM.

**Objetivos.** Comparar la detección de pCR entre CEM y RM. Evaluar la concordancia interobservador en la medición del tamaño tumoral. Analizar la respuesta tumoral según el inmunofenotipo. Determinar la capacidad de detección del carcinoma ductal *in situ* (CDIS).

**Material y método.** Se realizó un estudio observacional y prospectivo, entre noviembre del 2021 y agosto del 2023, en pacientes con carcinoma invasivo de mama tratadas con TSP en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Se incluyeron pacientes con diagnóstico histológico confirmado, que completaron la TSP y se sometieron a estudios de CEM y RM tanto antes como después del tratamiento. Se excluyeron pacientes con enfermedad metastásica, contraindicación para contraste o estudios incompletos. La respuesta radiológica se evaluó mediante criterios RECIST 1.1, y la respuesta patológica, según la escala de Miller y Payne (patrón de oro). Asimismo, se recogieron los inmunofenotipos tumorales y la presencia de CDIS en la pieza quirúrgica. Se calcularon los parámetros de rendimiento diagnóstico (sensibilidad, especificidad, VPP, VPN) y de concordancia.

**Resultados.** Se evaluaron 84 carcinomas invasivos en 80 mujeres, predominando el subtipo luminal B (35,71%). La concordancia fue excelente entre CEM y RM, pero menor con la anatomía patológica (AP), con mayor tendencia de la RM a sobreestimar el tumor residual. La CEM mostró mejor rendimiento diagnóstico que la RM en la pCR, con mayor sensibilidad (100% vs. 89,5%), VPN (100% vs. 89,2%) y VPP (74,5% vs. 72,3%) y la misma especificidad (71,7%). La concordancia interobservador fue excelente en la

medición del tamaño tumoral entre radiólogos con distintos niveles de experiencia. Las respuestas tumorales dependieron del inmunofenotipo: la tasa de pCR fue mayor en HER2 (87,5%) y nula en luminal A. La concordancia entre la respuesta radiológica y la patológica fue buena en triple negativo (TN), luminal B y luminal-HER2 (solo con CEM), pero escasa en HER2. La combinación de microcalcificaciones y realce en la CEM superó a la RM para predecir el CDIS, tanto en el estudio inicial como tras la TSP.

**Conclusiones.** La CEM demostró mejor rendimiento diagnóstico que la RM para predecir la pCR. La concordancia interobservador fue excelente en la medición del tamaño tumoral entre radiólogos con distintos niveles de experiencia. La CEM evidenció mejor rendimiento, especialmente en tumores HER2 y TN. La CEM detectó con mayor exactitud la presencia de CDIS.

**Palabras clave:** Neoplasias de la mama; Mamografía con contraste; Resonancia magnética; Neoadyuvancia.

# ABSTRACT

**Introduction.** Primary systemic therapy (PST) provides multiple benefits in the management of invasive breast carcinoma. Achieving pCR is associated with a better prognosis. Magnetic resonance imaging (MRI) is the reference imaging modality for assessing tumour response, although contrast-enhanced mammography (CEM) has emerged as a comparable alternative. It was hypothesised that CEM could detect pCR more accurately than MRI.

**Objectives.** To compare the detection of pCR between CEM and MRI. To assess interobserver agreement in the measurement of tumour size. To analyze tumour response according to immunophenotype. To determine the detection capability for ductal carcinoma in situ (DCIS).

**Material and method.** A prospective observational study was conducted between November 2021 and August 2023 at the Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca in patients with invasive breast carcinoma treated with PST. Patients with histologically confirmed diagnosis who completed PST and underwent CEM and MRI both before and after treatment were included. Patients with metastatic disease, contraindications to contrast agents, or incomplete imaging studies were excluded. Radiological response was assessed according to RECIST 1.1 criteria, and pathological response was evaluated using the Miller and Payne grading system (gold standard). Tumour immunophenotypes and the presence of DCIS in the surgical specimen were also recorded. Diagnostic performance parameters (sensitivity, specificity, positive and negative predictive values) and concordance were calculated.

**Results.** A total of 84 invasive carcinomas were evaluated in 80 women, with luminal B being the most frequent subtype (35.71%). Concordance between CEM and MRI was excellent, but lower with pathological assessment, with MRI showing a greater tendency to overestimate residual disease. CEM demonstrated better diagnostic performance than MRI in predicting pCR, with higher sensitivity (100% vs. 89.5%), negative predictive value (100% vs. 89.2%) and positive predictive value (74.5% vs. 72.3%), and similar specificity (71.7%). There was a high level of interobserver agreement in tumour size measurements

performed by radiologists with different levels of experience. Tumour response varied by immunophenotype: the pCR rate was highest in HER2-positive tumours (87.5%) and absent in luminal A. Concordance between radiological and pathological response was good in triple-negative (TN), luminal B and luminal-HER2 subtypes (only with CEM), but poor in HER2-positive tumours. The combination of microcalcifications and enhancement on CEM outperformed MRI in predicting DCIS, both at baseline and after PST.

**Conclusions.** CEM demonstrated better diagnostic performance than MRI in predicting pCR. Interobserver agreement in tumour size measurement was excellent among radiologists with different levels of experience. CEM showed superior performance, particularly in HER2-positive and triple-negative tumours. CEM more accurately detected the presence of DCIS.

**Keywords:** Breast Neoplasms; Contrast-Enhanced Mammography; Magnetic Resonance Imaging; Neoadjuvant Therapy.

# ÍNDICE DE CONTENIDOS

|                                                 |           |
|-------------------------------------------------|-----------|
| <b>INTRODUCCIÓN</b>                             | <b>1</b>  |
| <b>1. Epidemiología del cáncer mama</b>         | <b>1</b>  |
| <b>2. Diagnóstico del cáncer de mama</b>        | <b>3</b>  |
| 2.1. Estudio por la imagen                      | 3         |
| 2.1.1. Desarrollo y anatomía de la mama         | 4         |
| 2.1.2. Pruebas de imagen                        | 8         |
| 2.1.2.1. Mamografía                             | 9         |
| 2.1.2.2. Mamografía con contraste               | 11        |
| 2.1.2.3. Tomosíntesis digital mamaria           | 31        |
| 2.1.2.4. Tomosíntesis con contraste             | 32        |
| 2.1.2.5. Ecografía                              | 32        |
| 2.1.2.6. Ecografía con contraste                | 33        |
| 2.1.2.7. Elastosonografía                       | 34        |
| 2.1.2.8. Resonancia magnética                   | 34        |
| 2.2. Estudio anatomopatológico                  | 44        |
| 2.2.1. Fisiología de la mama                    | 45        |
| 2.2.2. Análisis histológico y molecular         | 47        |
| 2.2.2.1. Tipos histológicos del cáncer de mama  | 47        |
| 2.2.2.2. Tipos moleculares del cáncer de mama   | 48        |
| <b>3. Estadificación del cáncer de mama</b>     | <b>51</b> |
| <b>4. Tratamiento del cáncer de mama</b>        | <b>58</b> |
| 4.1. Tratamiento quirúrgico                     | 58        |
| 4.2. Terapia sistémica primaria o neoadyuvancia | 60        |
| 4.2.1. Evaluación pre-TSP                       | 61        |
| 4.2.2. Evaluación post-TSP                      | 62        |
| 4.2.2.1. Evaluación post-TSP radiológica        | 63        |
| 4.2.2.2. Evaluación post-TSP patológica         | 74        |

|                                                    |           |
|----------------------------------------------------|-----------|
| 5. Justificación del estudio                       | 75        |
| <b>HIPÓTESIS</b>                                   | <b>79</b> |
| <b>OBJETIVOS</b>                                   | <b>83</b> |
| <b>MATERIAL Y MÉTODO</b>                           | <b>87</b> |
| 1. Diseño del estudio                              | 89        |
| 2. Población y muestra                             | 89        |
| 2.1. Población a estudio                           | 89        |
| 2.2. Periodo de inclusión                          | 89        |
| 2.3. Criterios de selección                        | 89        |
| 2.3.1. Criterios de inclusión                      | 89        |
| 2.3.2. Criterios de exclusión                      | 90        |
| 2.4. Tamaño muestral                               | 91        |
| 3. Variables estudiadas                            | 91        |
| 3.1. Variables clínicas y tumorales                | 92        |
| 3.2. Variables de las pruebas de imagen            | 92        |
| 3.2.1. Variables técnicas de las pruebas de imagen | 92        |
| 3.2.2. Variables de la CEM pre-TSP                 | 93        |
| 3.2.3. Variables de la RM pre-TSP                  | 94        |
| 3.2.4. Variables de la CEM post-TSP                | 94        |
| 3.2.5. Variables de la RM post-TSP                 | 95        |
| 3.2.6. Variables de la estadificación              | 95        |
| 3.3. Variables de anatomía patológica              | 96        |
| 3.3.1. Variables de AP pre-TSP                     | 96        |
| 3.3.2. Variables de AP post-TSP                    | 97        |
| 3.4. Variables terapéuticas                        | 97        |
| 4. Procedimientos                                  | 98        |
| 4.1. Generalidades                                 | 98        |
| 4.2. Pruebas de imagen                             | 99        |

|                                                                |            |
|----------------------------------------------------------------|------------|
| 4.2.1. Aspectos técnicos                                       | 99         |
| 4.2.1.1. Aspectos técnicos de la CEM                           | 99         |
| 4.2.1.2. Aspectos técnicos de la RM                            | 104        |
| 4.2.2. Interpretación de las imágenes                          | 108        |
| 4.2.2.1. Estudios pre-TSP                                      | 109        |
| 4.2.2.2. Estudios post-TSP                                     | 111        |
| <b>4.3. Anatomía patológica</b>                                | <b>112</b> |
| 4.3.1. Estudio de AP pre-TSP                                   | 113        |
| 4.3.2. Estudio de AP post-TSP                                  | 113        |
| <b>5. Consideraciones éticas</b>                               | <b>113</b> |
| <b>6. Análisis estadístico</b>                                 | <b>114</b> |
| 6.1. Preparación de los datos                                  | 114        |
| 6.2. Estadística descriptiva                                   | 114        |
| 6.3. Análisis exploratorio                                     | 115        |
| 6.4. Estadística inferencial                                   | 115        |
| 6.4.1. Contraste de hipótesis                                  | 115        |
| 6.4.2. Análisis de concordancia                                | 115        |
| 6.4.3. Análisis de asociaciones                                | 117        |
| 6.5. Evaluación del rendimiento diagnóstico                    | 117        |
| <b>RESULTADOS</b>                                              | <b>119</b> |
| <b>1. Características generales de la muestra</b>              | <b>121</b> |
| <b>2. Tamaño tumoral</b>                                       | <b>126</b> |
| 2.1. Comparación de tamaños entre pruebas                      | 126        |
| 2.2. Concordancia interobservador en la medición tumoral       | 127        |
| 2.3. Concordancia en la medición entre las pruebas de imagen   | 127        |
| 2.3.1. Concordancia en la medición tumoral pre-TSP             | 127        |
| 2.3.2. Concordancia en la medición tumoral post-TSP            | 130        |
| 2.4. Concordancia entre las pruebas de imagen post-TSP y la AP | 132        |

|                                                                            |            |
|----------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>3. Respuesta tumoral</b>                                                | <b>135</b> |
| 3.1. Distribución de las respuestas tumorales                              | 135        |
| 3.2. Concordancia entre las respuestas radiológicas                        | 137        |
| 3.2.1. Categorías completas de los criterios RECIST 1.1                    | 137        |
| 3.2.2. Agrupación de las categorías RECIST 1.1                             | 139        |
| 3.3. Concordancia entre las respuestas radiológicas y la patológica        | 139        |
| 3.4. Rendimiento diagnóstico de las pruebas de imagen                      | 142        |
| 3.4.1. Probabilidades posprueba de pCR                                     | 144        |
| <b>4. Evaluación de la respuesta tumoral en función del inmunofenotipo</b> | <b>145</b> |
| 4.1. Distribución de los inmunofenotipos                                   | 145        |
| 4.2. Distribución de las respuestas según el inmunofenotipo                | 145        |
| 4.3. Distribución de los inmunofenotipos según la respuesta                | 147        |
| 4.4. Comparación de respuestas según el inmunofenotipo                     | 152        |
| 4.5. Rendimiento diagnóstico según el inmunofenotipo                       | 154        |
| <b>5. Evaluación del CDIS en las pruebas de imagen</b>                     | <b>155</b> |
| 5.1. Características del CDIS en la muestra                                | 155        |
| 5.2. Evaluación del CDIS en la CEM                                         | 157        |
| 5.2.1. Evaluación del CDIS en la CEM pre-TSP                               | 157        |
| 5.2.2. Evaluación del CDIS en la CEM post-TSP                              | 159        |
| 5.3. Evaluación del CDIS en la RM                                          | 162        |
| 5.3.1. Evaluación del CDIS en la RM pre-TSP                                | 162        |
| 5.3.2. Evaluación del CDIS en la RM post-TSP                               | 163        |
| 5.4. Rendimiento diagnóstico en la detección de CDIS en CEM y RM           | 164        |
| <b>DISCUSIÓN</b>                                                           | <b>167</b> |
| <b>1. Comparación de la detección de pCR entre pruebas de imagen</b>       | <b>170</b> |
| 1.1. Comparación de la medición del tamaño tumoral                         | 171        |
| 1.1.1. Concordancia interobservador en la medición tumoral                 | 172        |
| 1.1.2. Concordancia en la medición entre CEM y RM                          | 173        |
| 1.1.3. Concordancia en la medición tumoral entre imagen y AP               | 176        |

|                                                                             |            |
|-----------------------------------------------------------------------------|------------|
| 1.2. Comparación de la respuesta tumoral                                    | 179        |
| 1.2.1. Comparación de la respuesta tumoral entre CEM y RM                   | 179        |
| 1.2.2. Comparación de la respuesta tumoral entre imagen y AP                | 180        |
| <b>2. Comparación de la respuesta tumoral en función del inmunofenotipo</b> | <b>190</b> |
| 2.1. Prevalencia de los inmunofenotipos                                     | 190        |
| 2.2. Tasas de respuesta de los inmunofenotipos                              | 191        |
| 2.3. Correlación de respuestas de los inmunofenotipos                       | 191        |
| 2.4. Rendimiento diagnóstico de CEM y RM según inmunofenotipo               | 197        |
| 2.4.1. Rendimiento diagnóstico de RM según inmunofenotipo                   | 198        |
| 2.4.2. Rendimiento diagnóstico de CEM según inmunofenotipo                  | 200        |
| 2.5. Comparación global de las pruebas según el inmunofenotipo              | 202        |
| <b>3. Evaluación de la detección de CDIS entre CEM y RM</b>                 | <b>204</b> |
| 3.1. Evaluación del CDIS pre-TSP                                            | 207        |
| 3.1.1. Evaluación del CDIS en la CEM pre-TSP                                | 207        |
| 3.1.2. Evaluación del CDIS en la RM pre-TSP                                 | 208        |
| 3.2. Evaluación del CDIS post-TSP                                           | 209        |
| 3.2.1. Evaluación del CDIS en la CEM post-TSP                               | 209        |
| 3.2.2. Evaluación del CDIS en la RM post-TSP                                | 210        |
| 3.3. Comparación de la detección de CDIS entre CEM y RM                     | 211        |
| <b>CONCLUSIONES</b>                                                         | <b>217</b> |
| <b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>                                           | <b>221</b> |
| <b>ANEXOS</b>                                                               | <b>259</b> |



# ÍNDICE DE TABLAS

| Nº de tabla     | Título                                                                                                                                                            | Página |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| <b>Tabla 1</b>  | Resumen de los principales artefactos de la CEM                                                                                                                   | 25     |
| <b>Tabla 2</b>  | Resumen de los marcadores moleculares y tratamientos de los distintos subtipos del cáncer de mama                                                                 | 50     |
| <b>Tabla 3</b>  | Definición clínica y patológica del tumor primario (T)                                                                                                            | 53     |
| <b>Tabla 4</b>  | Definición clínica de los ganglios linfáticos regionales (cN)                                                                                                     | 54     |
| <b>Tabla 5</b>  | Definición patológica de los ganglios linfáticos regionales (pN)                                                                                                  | 56     |
| <b>Tabla 6</b>  | Definición de las metástasis a distancia (M)                                                                                                                      | 56     |
| <b>Tabla 7</b>  | Estadificación anatómica del cáncer de mama                                                                                                                       | 57     |
| <b>Tabla 8</b>  | Tipos de respuesta tumoral según RECIST 1.1                                                                                                                       | 73     |
| <b>Tabla 9</b>  | Clasificación histológica de Miller y Payne en la evaluación tras la TSP                                                                                          | 75     |
| <b>Tabla 10</b> | Respuesta ganglionar axilar propuesta por Miller y Payne                                                                                                          | 75     |
| <b>Tabla 11</b> | Variables por función en el estudio                                                                                                                               | 98     |
| <b>Tabla 12</b> | Parámetros de las secuencias adquiridas en el protocolo de RM de mama                                                                                             | 107    |
| <b>Tabla 13</b> | Mediciones adquiridas en la secuencia 3D T1 SG con contraste iv de RM                                                                                             | 108    |
| <b>Tabla 14</b> | Características generales de la muestra de las variables clínicas, de laboratorio y terapéuticas                                                                  | 121    |
| <b>Tabla 15</b> | Características generales de la muestra de las variables relacionadas con la dosis glandular media, las reacciones alérgicas al contraste y el parénquima mamario | 123    |

|                 |                                                                                                                                 |     |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Tabla 16</b> | Características generales de la muestra de las variables tumorales evaluadas en CEM y RM, antes y tras la TSP                   | 124 |
| <b>Tabla 17</b> | Características generales de la muestra de las variables relacionadas con la estadificación tumoral                             | 125 |
| <b>Tabla 18</b> | Media, desviación estándar y rango del tamaño tumoral medido en milímetros en CEM, RM y AP                                      | 126 |
| <b>Tabla 19</b> | Estadística descriptiva de las variables evaluadas en las pacientes discordantes en la medición tumoral entre CEM y RM pre-TSP  | 128 |
| <b>Tabla 20</b> | Estadística descriptiva de las variables evaluadas en las pacientes discordantes en la medición tumoral entre CEM y RM post-TSP | 131 |
| <b>Tabla 21</b> | Estadística descriptiva de las variables evaluadas en las pacientes discordantes en la medición tumoral entre CEM y AP          | 133 |
| <b>Tabla 22</b> | Estadística descriptiva de las variables evaluadas en las pacientes discordantes en la medición tumoral entre RM y AP           | 135 |
| <b>Tabla 23</b> | Estadística descriptiva de las variables evaluadas en las pacientes con discrepancias en la respuesta tumoral entre CEM y RM    | 138 |
| <b>Tabla 24</b> | Tabla de contingencia de las respuestas tumorales en CEM y RM agrupadas en dos categorías: RC y No-RC                           | 139 |
| <b>Tabla 25</b> | Tabla de contingencia entre la respuesta radiológica en CEM y la respuesta patológica, ambas agrupadas en dos categorías        | 141 |
| <b>Tabla 26</b> | Tabla de contingencia entre la respuesta radiológica en RM y la respuesta patológica, ambas agrupadas en dos categorías         | 141 |
| <b>Tabla 27</b> | Tabla de contingencia entre las respuestas radiológicas y la respuesta patológica, ambas agrupadas en dos categorías            | 142 |
| <b>Tabla 28</b> | Parámetros de precisión diagnóstica de pCR de CEM y de RM                                                                       | 143 |
| <b>Tabla 29</b> | Razones de probabilidad positiva y negativa y probabilidades posprueba para la detección de pCR en CEM y RM                     | 144 |
| <b>Tabla 30</b> | Tasas de respuesta completa en CEM, RM y AP de cada inmunofenotipo tumoral                                                      | 152 |
| <b>Tabla 31</b> | Comparación entre la respuesta radiológica en CEM y la respuesta patológica de cada inmunofenotipo tumoral                      | 152 |
| <b>Tabla 32</b> | Comparación entre la respuesta radiológica en RM y la respuesta patológica de cada inmunofenotipo tumoral                       | 153 |

|                 |                                                                                                                                                                              |     |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Tabla 33</b> | Parámetros de precisión diagnóstica de pCR de CEM y de RM para cada inmunofenotipo del cáncer de mama                                                                        | 154 |
| <b>Tabla 34</b> | Tabla de contingencia entre el tipo de hallazgo en la CEM pre-TSP y la presencia de CDIS en la BAG                                                                           | 157 |
| <b>Tabla 35</b> | Tabla de contingencia entre la presencia de microcalcificaciones en la CEM pre-TSP y la presencia de CDIS en la BAG                                                          | 158 |
| <b>Tabla 36</b> | Tabla de contingencia entre el tipo de hallazgo en la RI-CEM, la presencia de microcalcificaciones en la LE-CEM y la presencia de CDIS en la BAG                             | 159 |
| <b>Tabla 37</b> | Tabla de contingencia entre la presencia de microcalcificaciones en la CEM post-TSP y la presencia de CDIS en la pieza quirúrgica                                            | 160 |
| <b>Tabla 38</b> | Tabla de contingencia entre la presencia de realce en la CEM post-TSP y la presencia de CDIS en la pieza quirúrgica                                                          | 160 |
| <b>Tabla 39</b> | Tabla de contingencia entre la persistencia de microcalcificaciones en la CEM post-TSP, el realce tumoral en la CEM post-TSP y la presencia de CDIS en la pieza quirúrgica   | 161 |
| <b>Tabla 40</b> | Tabla de contingencia entre el tipo de hallazgo en la RM pre-TSP y la presencia de CDIS en la BAG                                                                            | 163 |
| <b>Tabla 41</b> | Tabla de contingencia entre la presencia de realce en la RM post-TSP y la presencia de CDIS en la pieza quirúrgica                                                           | 163 |
| <b>Tabla 42</b> | Parámetros de precisión diagnóstica de CDIS en la BAG y en la pieza quirúrgica para las diferentes combinaciones de hallazgos en la CEM y RM pre y post-TSP, respectivamente | 165 |



# ÍNDICE DE FIGURAS

| Nº de figura     | Título                                                                                                                        | Página |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| <b>Figura 1</b>  | Cuadrantes de la mama                                                                                                         | 5      |
| <b>Figura 2</b>  | Anatomía histológica de la mama                                                                                               | 6      |
| <b>Figura 3</b>  | Anatomía topográfica de los ganglios linfáticos de drenaje de la mama                                                         | 8      |
| <b>Figura 4</b>  | Patrones de composición de la mama en la MD                                                                                   | 10     |
| <b>Figura 5</b>  | Hallazgos en la MD                                                                                                            | 11     |
| <b>Figura 6</b>  | Principio de realce del contraste yodado en mamografía                                                                        | 12     |
| <b>Figura 7</b>  | Comparativa de la MD y la LE-CEM                                                                                              | 13     |
| <b>Figura 8</b>  | Pasos de un estudio de CEM                                                                                                    | 14     |
| <b>Figura 9</b>  | Grados del RPF en la RI-CEM                                                                                                   | 16     |
| <b>Figura 10</b> | Hallazgos en la RI-CEM                                                                                                        | 17     |
| <b>Figura 11</b> | Proyecciones de la TDM                                                                                                        | 31     |
| <b>Figura 12</b> | Imagen de ecografía con sonda lineal de alta frecuencia que muestra un nódulo BI-RADS 5                                       | 33     |
| <b>Figura 13</b> | Imagen dual de SWE                                                                                                            | 34     |
| <b>Figura 14</b> | Imagen VR de la secuencia T1 SG de la sustracción de la primera adquisición tras la administración de contraste iv            | 36     |
| <b>Figura 15</b> | Tipos de curvas cinéticas en el estudio dinámico de RM                                                                        | 38     |
| <b>Figura 16</b> | Patrones de composición de la mama en la secuencia T1 de RM                                                                   | 39     |
| <b>Figura 17</b> | Grados del RPF en la RM, en la secuencia T1 SG tras la administración de contraste iv (sustracción de la primera adquisición) | 40     |

|                  |                                                                                                                          |     |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Figura 18</b> | Hallazgos en la RM, en la secuencia T1 SG tras la administración de contraste iv (sustracción de la primera adquisición) | 41  |
| <b>Figura 19</b> | Tipos de cirugía mamaria                                                                                                 | 59  |
| <b>Figura 20</b> | Diagrama de flujo del proceso de selección de las pacientes                                                              | 91  |
| <b>Figura 21</b> | Equipo de CEM empleado en el estudio (mamógrafo Hologic 3Dimensions™)                                                    | 100 |
| <b>Figura 22</b> | Acceso venoso antebraquial izquierdo en una paciente del estudio                                                         | 101 |
| <b>Figura 23</b> | Inyector automático UlrichINJECT CT motion™ empleado en el estudio                                                       | 102 |
| <b>Figura 24</b> | Colocación de una paciente del estudio en el mamógrafo por un TER                                                        | 103 |
| <b>Figura 25</b> | Equipo de RM de 3T empleado para realizar los estudios de RM de mama                                                     | 104 |
| <b>Figura 26</b> | Posición de una paciente del estudio para la realización de la RM mamaria                                                | 105 |
| <b>Figura 27</b> | Bobina específica de mama empleada para los estudios de RM                                                               | 106 |
| <b>Figura 28</b> | Medición tumoral en estudios de imagen pre-TSP                                                                           | 110 |
| <b>Figura 29</b> | Medición tumoral post-TSP                                                                                                | 112 |
| <b>Figura 30</b> | Representación de los dos clústeres de la muestra                                                                        | 126 |
| <b>Figura 31</b> | Gráfico de Bland-Altman de la concordancia en la medición del tamaño tumoral entre CEM y RM pre-TSP                      | 128 |
| <b>Figura 32</b> | Mapa de calor de concordancia en la clasificación T entre CEM y RM                                                       | 130 |
| <b>Figura 33</b> | Gráfico de Bland-Altman de la concordancia en la medición del tamaño tumoral entre CEM y RM post-TSP                     | 131 |
| <b>Figura 34</b> | Gráfico de Bland-Altman de la concordancia en la medición del tamaño tumoral entre CEM y AP                              | 133 |
| <b>Figura 35</b> | Gráfico de Bland-Altman de la concordancia en la medición del tamaño tumoral entre RM y AP                               | 134 |

|                  |                                                                                                                                                                                                     |     |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Figura 36</b> | Gráfico de barras que muestra la distribución de frecuencias absolutas de las respuestas tumorales en CEM y RM, según los criterios RECIST 1.1                                                      | 136 |
| <b>Figura 37</b> | Gráfico de barras que muestra la distribución de frecuencias absolutas de las respuestas patológicas según la clasificación de Miller y Payne                                                       | 136 |
| <b>Figura 38</b> | Mapa de calor de concordancia en la clasificación de la respuesta tumoral según criterios RECIST 1.1. entre CEM y RM                                                                                | 137 |
| <b>Figura 39</b> | Gráfico de barras apiladas que muestra la distribución de frecuencias absolutas según la respuesta tumoral en CEM, RM y AP                                                                          | 140 |
| <b>Figura 40</b> | Curvas ROC para la predicción de pCR de CEM y de RM                                                                                                                                                 | 143 |
| <b>Figura 41</b> | Nomograma de Fagan para la probabilidad de pCR en CEM                                                                                                                                               | 144 |
| <b>Figura 42</b> | Nomograma de Fagan para la probabilidad de pCR en RM                                                                                                                                                | 144 |
| <b>Figura 43</b> | Distribución de las frecuencias absolutas de los subtipos tumorales                                                                                                                                 | 145 |
| <b>Figura 44</b> | Gráfico de barras apiladas que representa la distribución de la respuesta según los criterios RECIST 1.1 en la CEM en cada inmunofenotipo tumoral, expresada en frecuencias absolutas               | 146 |
| <b>Figura 45</b> | Gráfico de barras apiladas que representa la distribución de la respuesta según los criterios RECIST 1.1 en la RM en cada inmunofenotipo tumoral, expresada en frecuencias absolutas                | 146 |
| <b>Figura 46</b> | Gráfico de barras apiladas que representa la distribución de la respuesta patológica según la clasificación Miller y Payne en cada inmunofenotipo tumoral, expresada en frecuencias absolutas       | 147 |
| <b>Figura 47</b> | Gráfico de barras apiladas que representa la distribución de los inmunofenotipos tumorales en cada categoría de respuesta de la clasificación RECIST 1.1 en CEM, expresada en frecuencias absolutas | 148 |
| <b>Figura 48</b> | Gráfico de barras apiladas que representa la distribución de los inmunofenotipos tumorales en cada categoría de respuesta de la clasificación RECIST 1.1 en RM, expresada en frecuencias absolutas  | 148 |
| <b>Figura 49</b> | Gráfico de barras apiladas que representa la distribución de los inmunofenotipos tumorales en cada categoría de respuesta de la clasificación Miller y Payne, expresada en frecuencias absolutas    | 149 |

|                  |                                                                                                                                                                                   |     |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Figura 50</b> | Distribución de los inmunofenotipos tumorales en categorías agrupadas de los criterios RECIST 1.1 en CEM, expresada en frecuencias absolutas                                      | 150 |
| <b>Figura 51</b> | Distribución de los inmunofenotipos tumorales en categorías agrupadas de los criterios RECIST 1.1 en RM, expresada en frecuencias absolutas                                       | 150 |
| <b>Figura 52</b> | Distribución de los inmunofenotipos tumorales en categorías agrupadas de la clasificación Miller y Payne, expresada en frecuencias absolutas                                      | 151 |
| <b>Figura 53</b> | Curvas ROC para la predicción de pCR de CEM y de RM según el inmunofenotipo                                                                                                       | 154 |
| <b>Figura 54</b> | Mamografía de espécimen quirúrgico de una paciente de la muestra con CDIS en la AP                                                                                                | 156 |
| <b>Figura 55</b> | Curvas ROC para la predicción de CDIS en la BAG (izquierda) y en la pieza quirúrgica (derecha), teniendo en cuenta distintas variables de CEM y de RM de forma aislada y conjunta | 164 |
| <b>Figura 56</b> | Excelente correlación en la medición de un tumor en la mama derecha de una paciente de la muestra                                                                                 | 171 |
| <b>Figura 57</b> | Paciente de la muestra con CDI en la mama derecha con respuesta completa en CEM y RM, y pCR (ypT0)                                                                                | 181 |
| <b>Figura 58</b> | Paciente de la muestra con CDI en la mama derecha con respuesta completa en CEM y RM, y pCR (ypTis)                                                                               | 182 |
| <b>Figura 59</b> | Paciente de la muestra con CDI en la mama izquierda con enfermedad estable en CEM y RM, y respuesta G2 en AP                                                                      | 183 |
| <b>Figura 60</b> | Paciente de la muestra con CDI en la mama derecha con respuesta parcial en CEM y RM, y respuesta G3 en AP                                                                         | 184 |
| <b>Figura 61</b> | Paciente de la muestra con CDI en la mama derecha con respuesta completa en CEM y RM, y respuesta G4 en AP                                                                        | 185 |
| <b>Figura 62</b> | Paciente de la muestra con carcinoma de mama Luminal A en la mama izquierda                                                                                                       | 193 |
| <b>Figura 63</b> | Paciente de la muestra con carcinoma de mama HER2 en la mama izquierda.                                                                                                           | 194 |
| <b>Figura 64</b> | Paciente de la muestra con carcinoma de mama TN en la mama derecha                                                                                                                | 195 |
| <b>Figura 65</b> | Imágenes pre-TSP en una paciente de la muestra con CDIS en la AP                                                                                                                  | 205 |
| <b>Figura 66</b> | Evaluación del CDIS post-TSP en la misma paciente que la Figura 65                                                                                                                | 206 |

# LISTADO DE ABREVIATURAS

18F-FDG: F-18 fluorodesoxiglucosa

ACR: American College of Radiology (Colegio Americano de Radiología)

ADC: apparent diffusion coefficient (coeficiente de difusión aparente)

AJCC: American Joint Committee on Cancer (Comité Conjunto Americano sobre el Cáncer)

ALARA: as low as reasonably achievable (lo más bajo que sea razonablemente posible)

AP: Anatomía Patológica

AUC: area under curve (área bajo la curva)

BAG: biopsia con aguja gruesa

BAV: biopsia asistida por vacío

BI-RADS®: Breast Imaging-Reporting And Data System (sistema de informes y datos de imágenes mamarias)

BRCA: BReast CAncer

BSGC: biopsia selectiva del ganglio centinela

CAP: complejo areola-pezones

CC: proyección craneocaudal

CCC: coeficiente de correlación de concordancia de Lin

CDI: carcinoma ductal invasivo

CDIS: carcinoma ductal in situ

CEM: contrast-enhanced mammography (mamografía con contraste)

CET: contrast-enhanced tomosynthesis (tomosíntesis con contraste)

CEUS: contrast-enhanced ultrasound (ecografía con contraste)

Cho: choline (colina)

CIE: cuadrante inferior externo

CII: cuadrante inferior interno

CLI: carcinoma lobulillar invasivo

CLIS: carcinoma lobulillar in situ

CSE: cuadrante superior externo

CSI: cuadrante superior interno

DS: desviación estándar

DWI: diffusion-weighted imaging (imagen ponderada en difusión)

E: especificidad

EE: enfermedad estable

FDA: Food and Drug Administration (Administración de Alimentos y Medicamentos)

FISH: fluorescence in situ hybridization (hibridación fluorescente *in situ*)

HE-CEM: high-energy (imagen de alta energía de CEM)

HER2: human epidermal growth factor receptor 2 (receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano)

IA: inteligencia artificial

IC: intervalo de confianza

ICC: intraclass correlation coefficient (coeficiente de correlación intraclase)

IHQ: inmunohistoquímica

IT: inmunoterapia

iv: intravenoso

keV: kiloelectrón-voltio

kVp: pico de kilovoltaje

LE-CEM: low-energy (imagen de baja energía de CEM)

LICE: línea intercuadrántica externa

LICINF: línea intercuadrántica inferior

LICINT: línea intercuadrántica interna

LICS: línea intercuadrántica superior

LR: likelihood ratios (razones de probabilidad)

MBI: molecular breast imaging (imagen molecular de la mama)

MD: mamografía digital

NA: no aplica

OML: proyección oblicua mediolateral

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: Odds Ratio (razón de odds)

PACS: Picture Archiving and Communication System (sistema de archivo y comunicación de imágenes)

pCR: pathological complete response (respuesta patológica completa)

PE: progresión de la enfermedad

PEM: positron emission mammography (mamografía por emisión de positrones)

PET: positron emission tomography (tomografía por emisión de positrones)

ppm: partes por millón

pPR: pathological partial response (respuesta patológica parcial)

QT: quimioterapia

RC: respuesta completa

RE: receptor de estrógenos

RECIST 1.1: Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, version 1.1 (criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos versión 1.1)

RI-CEM: recombined image (imagen re combinada en CEM)

RIS: Radiology Information System (sistema de información radiológica)

RM: resonancia magnética

ROC: receiver operating characteristic (característica operativa del receptor)

ROI: region of interest (región de interés)

RP: respuesta parcial

RPF: realce parenquimatoso de fondo

RPg: receptor de progesterona

RT: radioterapia

S: sensibilidad

SG: supresión grasa

SISH: silver-enhanced in situ hybridization (hidridación *in situ* mejorada con plata)

SPAIR: spectral attenuated inversion recovery (recuperación de inversión atenuada espectral)

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences (Paquete Estadístico para las Ciencias Sociales)

STIR: short time inversion recovery (recuperación corta del tiempo de inversión)  
SUV: standardized uptake value (valor de captación estandarizado)  
SWE: shear wave elastography (elastografía por ondas de cizallamiento)  
TC: tomografía computarizada  
TDM: tomosíntesis digital mamaria  
TE: terapia endocrina  
TER: técnico especialista en Radiodiagnóstico  
TN: triple negativo  
TNM: tumor primario (T), ganglios regionales (N) y metástasis a distancia (M)  
TSP: terapia sistémica primaria  
UICC: Unión Internacional de Control del Cáncer  
US: ultrasound (ecografía)  
VPP: valor predictivo positivo  
VPN: valor predictivo negativo  
VOI: volume of interest (volumen de interés)  
VR: volume rendering (renderizado volumétrico)

### **Unidades del Sistema Internacional**

kg: kilogramos  
kPa: kilopascales  
mGy: miligray  
mg/dL: miligramos por decilitro  
mL: mililitros  
mL/min/1,73 m<sup>2</sup>: mililitros por minuto ajustados a una superficie corporal de 1,73 metros cuadrados.  
mm<sup>2</sup>/s: milímetros cuadrados por segundo  
mmol/kg: milimoles por kilogramo  
m/s: metros por segundo  
mm: milímetros  
s: segundos

# INTRODUCCIÓN



# INTRODUCCIÓN

## 1. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE MAMA

El cáncer de mama constituye un problema de Salud Pública de primer orden. Según los últimos datos disponibles, es el tumor maligno no cutáneo más prevalente en España. En 2024, fue el segundo más incidente en nuestro país, tras el cáncer colorrectal, y el primero en la población femenina (1). Se calcula que una de cada ocho mujeres españolas padecerá un cáncer de mama en algún momento de su vida (2). Presenta una mayor incidencia y prevalencia entre los 55 y 59 años (1,3) y una mayor mortalidad entre los 85 y 89 años (4).

La detección precoz gracias a las campañas de cribado, la mejora de los métodos diagnósticos y los avances en el tratamiento locorregional y sistémico han influido en la mejor supervivencia de esta enfermedad (5,6). Esto ha llevado, por un lado, a que su incidencia y prevalencia hayan aumentado en los últimos años y, por otro lado, a que la tasa de hospitalizaciones y la mortalidad hayan disminuido (1,7). A pesar de ello, supone la principal causa de mortalidad por cáncer en la mujer (4).

## 2. DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE MAMA

El diagnóstico del cáncer de mama se basa en el examen clínico combinado con las pruebas de imagen y la confirmación anatomopatológica.

### 2.1. ESTUDIO POR LA IMAGEN

Las pruebas de imagen empleadas son, principalmente, la mamografía digital (MD), la ecografía (US, del inglés *ultrasound*) y la resonancia magnética (RM). Otras técnicas complementarias a éstas disponibles y utilizadas son la tomosíntesis digital de mama (TDM) y la mamografía con contraste (CEM, del

inglés *contrast-enhanced mammography*). Se deben evaluar ambas mamas y axilas.

Antes de profundizar en estas exploraciones, para su mejor comprensión conviene repasar brevemente el desarrollo y la anatomía de la mama.

### **2.1.1. DESARROLLO Y ANATOMÍA DE LA MAMA**

La mama es el órgano donde se origina la neoplasia maligna más común en la mujer. Por ello, es pertinente conocer su desarrollo y morfología, para comprender las patologías que asientan en ella (8).

El desarrollo de la mama es un proceso progresivo que se inicia durante la vida embrionaria (8). Comienza en la quinta semana de gestación a partir de las crestas epidérmicas ventrales en la línea lactífera o mamaria, la cual se extiende desde las axilas hasta las ingles (8,9). En la especie humana, degenera excepto en el par situado superficial al músculo pectoral mayor (9). En caso contrario, pueden aparecer anomalías en el número (ya sea de la mama o solo del pezón: polimastia, politelia, amastia, atelia) o en la localización (ectopia) (10). Hacia la decimocuarta semana de gestación se producen unas invaginaciones que darán lugar a los conductos, los cuales desembocan en la fosita mamaria, precursora del pezón (8,9).

Al nacer, la mama rudimentaria está formada por elementos ductales primitivos ubicados debajo del complejo areola-pezón (CAP). Durante la etapa prepuberal, estos conductos experimentan un crecimiento y ramificación lentos pero continuos. En los varones, el desarrollo mamario se detiene en esta fase (8). En la mujer, sin embargo, se requiere la influencia hormonal a lo largo de las diferentes etapas de la vida para completar su desarrollo (9).

La mama es un órgano par situado en la pared anterior del tórax (9,10). Se localiza entre la segunda o tercera y la sexta o séptima costilla en el eje vertical, y entre el borde esternal y la línea axilar media en el eje horizontal (8,10). Ambas mamas están separadas por el surco intermamario y delimitadas inferiormente por el pliegue inframamario (10). Además, el tejido mamario se proyecta hacia la axila mediante el proceso axilar o cola de Spence (8). La mama se divide convencionalmente en cuatro cuadrantes (Figura 1).

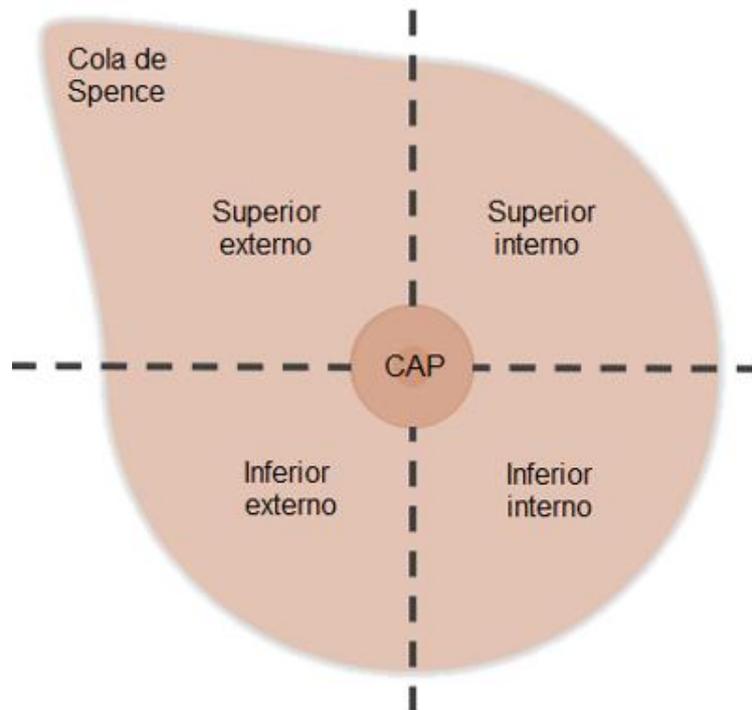


Figura 1. Cuadrantes de la mama. CAP: complejo areola-pezones. Fuente: elaboración propia, ya publicada (11).

La mama está constituida, principalmente, por piel, tejido celular subcutáneo y tejido mamario (Figura 2) (8).

La piel contiene folículos pilosos, glándulas sebáceas y glándulas sudoríparas exocrinas (8).

El tejido celular subcutáneo se encuentra en las celdas de Duret, separadas por los ligamentos suspensorios de Cooper, que son tejido conectivo fibroso que se extiende perpendicularmente desde la piel hasta la fascia pectoral mayor (9).

El parénquima mamario, o glándula propiamente dicha, está envuelto en un desdoblamiento de la fascia pectoral superficial (9). Está compuesto por elementos estromales y epiteliales. El estroma, que comprende la mayor parte del volumen de la mama en el estado no lactante, está compuesto por tejido adiposo y tejido conectivo fibroso. Los componentes epiteliales son conductos ramificados que conectan los lobulillos con el pezón. La estructura ducto-lobulillar es la unidad anatómica y funcional de la mama, y la mayoría de las lesiones neoplásicas derivan de ella (8). Cada glándula se compone de 15 a 20 lóbulos (12). Cada lóbulo se subdivide en lobulillos y éstos, en acinos. Cada

lóbulo tiene un sistema excretor independiente en torno a un conducto galactóforo principal, el cual presenta una dilatación fusiforme denominada seno galactóforo antes de su desembocadura en el pezón (10).

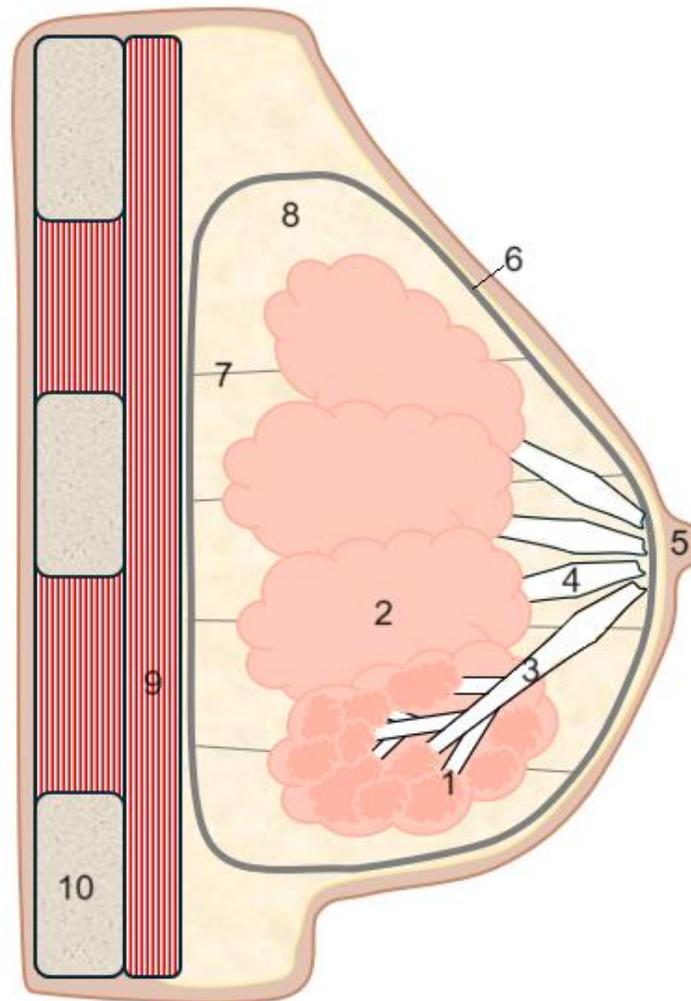


Figura 2. Anatomía histológica de la mama. Unidad ducto-lobulillar (1), lóbulo mamario (2), conducto galactóforo (3), seno galactóforo (4), pezón (5), fascia pectoral superficial (6), ligamento de Cooper (7), tejido adiposo (8), músculo pectoral mayor (9), pared torácica (10).

Fuente: elaboración propia.

Una estructura destacada de la mama es el CAP, constituido por dos componentes principales:

La areola, un engrosamiento dermo-epidérmico circular, pigmentado y carente de folículos pilosos. En su periferia alberga glándulas sebáceas hipertróficas denominadas glándulas de Montgomery, especializadas en su

lubricación, así como tejido muscular liso dispuesto radialmente (fibras de Sappey) (8–10).

El pezón, una protrusión donde convergen y desembocan los conductos galactóforos (9). Se localiza aproximadamente a nivel del cuarto espacio intercostal (10). Contiene abundantes terminaciones nerviosas sensoriales y glándulas sebáceas, pero carece de glándulas sudoríparas y de folículos pilosos (8,10). Además, presenta tejido muscular liso dispuesto en espiral (fibras de Meyerholz) que rodea los conductos galactóforos, lo que permite su erección y facilita la lactancia (9,10).

Con respecto a la vascularización de la mama, esta carece de un pedículo vascular (9). Su aporte arterial y drenaje venoso dependen fundamentalmente de los vasos sanguíneos mamarios internos, axilares e intercostales (8,9). En el drenaje venoso destaca, además, el plexo periareolar de Haller. Por otra parte, el plexo venoso vertebral o plexo de Batson, que rodea los cuerpos vertebrales desde la base del cráneo hasta el sacro, se ha propuesto como una posible vía de diseminación metastásica (9).

El drenaje linfático de la mama se lleva a cabo a través de vasos linfáticos superficiales y profundos (8). La linfa fluye desde el plexo superficial al profundo y, desde ambos, se dirige hacia estaciones ganglionares extramamarias: axilar, mamaria interna y claviclar (Figura 3) (8,9). El drenaje axilar, mayoritario, se organiza en tres niveles según la relación con el músculo pectoral menor, siguiendo la clasificación de Berg. La linfa progresa de manera secuencial a través de estos niveles hasta alcanzar el tronco subclavio, que desemboca en el conducto linfático derecho en el lado derecho y en el conducto torácico en el lado izquierdo. Adicionalmente, pueden identificarse ganglios intramamarios y ganglios interpectorales de Rotter. De forma excepcional, la linfa también puede drenar hacia ganglios abdominales superiores a través de la vía de Gerota (9).

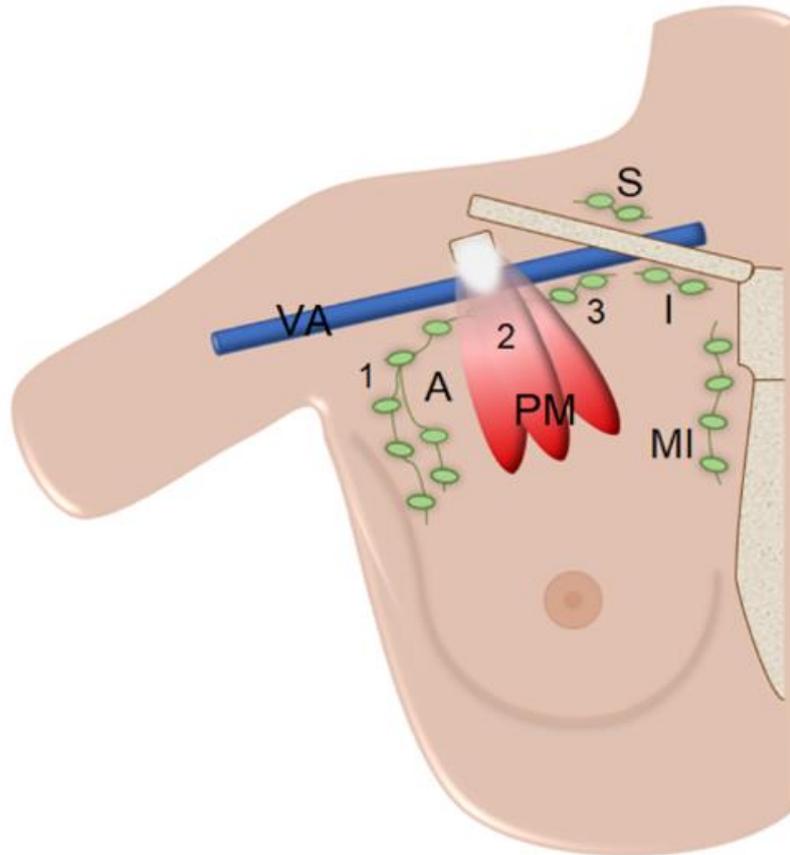


Figura 3. Anatomía topográfica de los ganglios linfáticos de drenaje de la mama. Cadena axilar (A). Niveles de Berg (1, 2 y 3). Ganglios supraclaviculares (S). Ganglios infraclaviculares (I). Cadena mamaria interna (MI). Músculo pectoral menor (PM). Vena axilar (VA). Fuente: elaboración propia, ya publicada (11).

En cuanto a la inervación, destaca la inervación autónoma del CAP mediada por estímulos neurohormonales (9). Por su parte, la inervación sensitiva de la mama es proporcionada por ramas de los nervios intercostales y del plexo cervical (10).

### 2.1.2. PRUEBAS DE IMAGEN

Aunque las indicaciones de cada prueba de imagen disponible para valorar la patología mamaria están respaldadas por distintos grados de evidencia científica, los mejores resultados se obtienen cuando se combinan de manera adecuada (13).

### **2.1.2.1. MAMOGRAFÍA (14)**

Hasta la fecha, la MD constituye la principal herramienta tanto para el cribado como para el diagnóstico de la patología mamaria.

En el contexto del cribado, permite la detección temprana del carcinoma ductal *in situ* (CDIS) y del carcinoma invasivo en fases iniciales y de menor tamaño, cuando la paciente aún es asintomática. Esto ha contribuido significativamente a la reducción de la mortalidad por cáncer de mama.

En su papel diagnóstico, se emplea para examinar a pacientes con algún signo o síntoma mamario o con hallazgos sospechosos en el cribado mamográfico.

Con el objetivo de estandarizar los informes de las pruebas de imagen mamarias y mejorar la correlación entre la interpretación de los hallazgos y las recomendaciones clínicas, se estableció el sistema de informes BI-RADS® (Breast Imaging-Reporting And Data System) del Colegio Americano de Radiología (ACR).

La MD permite valorar la cantidad de tejido fibroglandular con el fin de determinar la posibilidad de que una lesión permanezca oculta. En caso de asimetría entre ambas mamas, se describe aquella con mayor densidad. La composición de la mama se clasifica en (Figura 4):

- a. Mamas compuestas por tejido adiposo casi en su totalidad.
- b. Mamas con tejido fibroglandular disperso.
- c. Mamas heterogéneamente densas. Puede ocultar pequeños nódulos.
- d. Mamas muy densas. Disminuye la sensibilidad para detectar lesiones.

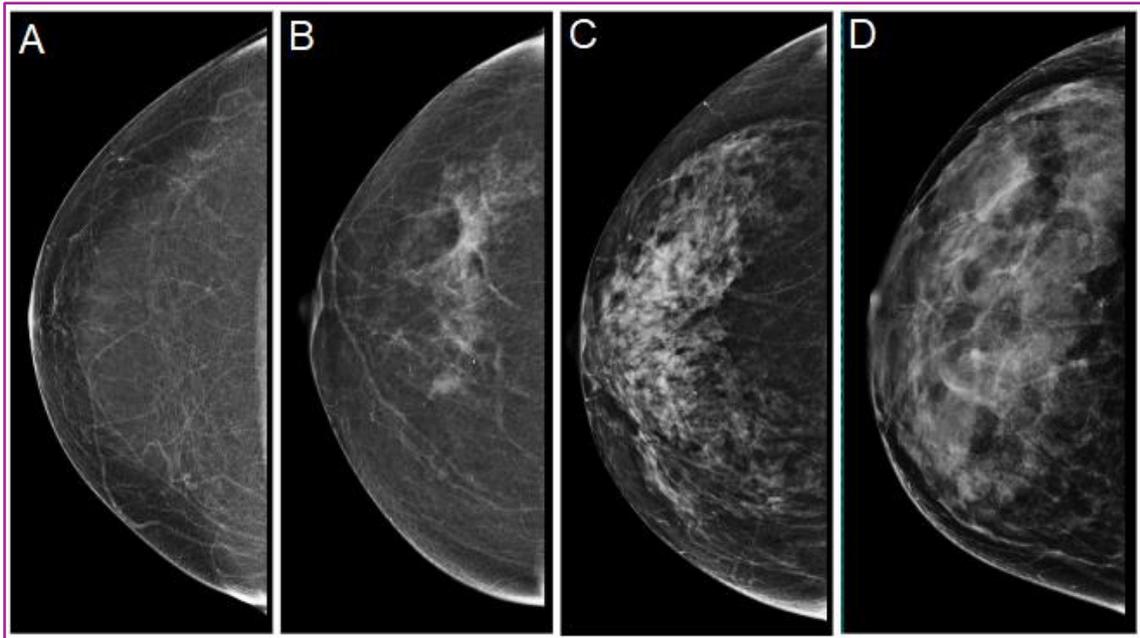


Figura 4. Patrones de composición de la mama en la MD. A) Patrón a. B) Patrón b. C) Patrón c. D) Patrón d. Fuente: propia.

Los hallazgos que se pueden encontrar en una MD pueden ser nódulos, distorsiones de la arquitectura, asimetrías y calcificaciones (Figura 5), además de ganglios intramamarios, conducto dilatado solitario, afección cutánea y del pezón.

**Nódulo:** consiste en una lesión ocupante de espacio tridimensional, con borde convexo, que se observa en dos proyecciones mamográficas. Se debe describir su forma (ovalada, redondeada, irregular), margen (circunscrito, oscurecido, microlobulado, indefinido, espiculado) y densidad (en comparación con el tejido fibroglandular circundante: hiperdenso, isodenso, hipodenso, contenido adiposo).

**Distorsión de la arquitectura:** se define como espiculaciones que irradian desde un punto en el parénquima mamario. No asocia ningún nódulo, pero puede acompañarse de asimetría y/o calcificaciones.

**Asimetría:** representa un área de tejido fibroglandular denso, unilateral, que se visualiza en una única proyección mamográfica. Cuando se observa en más de una proyección, presenta un borde cóncavo y suele estar intercalada con grasa, lo que la diferencia de los nódulos.

**Calcificaciones:** pueden ser benignas o malignas. Se debe describir su morfología y distribución.

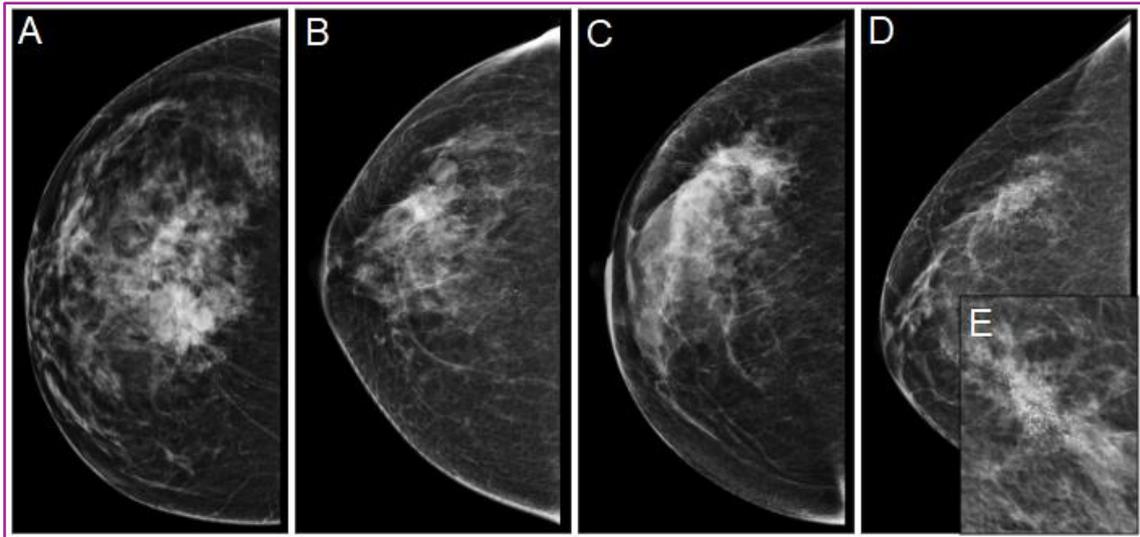


Figura 5. Hallazgos en la MD. A) Nódulo. B) Distorsión de la arquitectura. C) Asimetría. D) Microcalcificaciones. E) Imagen ampliada de las microcalcificaciones. Fuente: propia.

### 2.1.2.2. MAMOGRAFÍA CON CONTRASTE

La CEM fue aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) en el año 2011 (15).

#### A) Técnica de la CEM

La prueba consiste en la administración intravenosa (iv) de un medio de contraste yodado, seguida de la adquisición de imágenes mediante una técnica de energía dual (16). Puede realizarse utilizando un equipo de mamografía estándar, adaptado mediante la adición de un filtro de cobre y actualizaciones de software que permiten obtener imágenes de doble energía (17). La dosis de radiación debe ajustarse a los límites especificados por las agencias reguladoras europeas (18).

La CEM se basa en el efecto fotoeléctrico del yodo, que permite resaltar las áreas con captación de contraste. Este efecto depende de la energía del haz de rayos X y del umbral de absorción del agente de contraste. El límite K de absorción del yodo (33,2 keV, kiloelectrón-voltio) se encuentra dentro del rango medio de energía del haz de rayos X en la mamografía. Además, la absorción de rayos X del yodo es mayor que la del tejido mamario (Figura 6) (19).

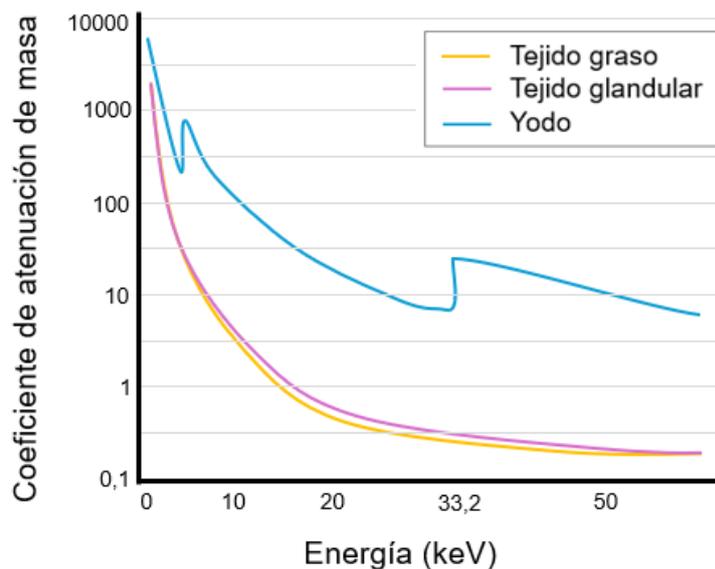


Figura 6. Principio de realce del contraste yodado en mamografía. Se muestran los coeficientes de atenuación de masa del tejido graso (amarillo), tejido glandular (rosa) y yodo (azul). La curva de yodo muestra una elevación de su atenuación a 33,2 keV (kilo electrón-voltio), que es el límite K del yodo. Fuente: elaboración propia, modificada (19).

La técnica de sustracción de energía dual está optimizada para el límite K del yodo, lo que permite que la captación de contraste aparezca como un realce en las imágenes mamográficas (20).

La imagen de baja energía (LE-CEM, del inglés *low-energy*) se obtiene a un pico de kilovoltaje (kVp) en el rango de la mamografía estándar, por debajo del límite K del yodo, generalmente de 23 a 32 kVp (dependiendo del grosor y de la composición de la mama). La imagen de alta energía (HE-CEM, del inglés *high-energy*) se obtiene por encima del límite K del yodo, entre 45 y 49 kVp. El post-procesado automático de las imágenes de LE-CEM y HE-CEM por el mamógrafo da lugar a una imagen recombinada (RI-CEM, del inglés *recombined image*) (16).

La LE-CEM equivale a la MD (Figura 7) y para su descripción se emplea el léxico BI-RADS para mamografía (20–22). La HE-CEM no es valorable (20,21). La RI-CEM muestra el realce del parénquima mamario y de posibles lesiones tumorales (21), pero no aporta información sobre la cinética del realce tumoral, a diferencia de la RM (16). El léxico de la RI-CEM es similar, pero no idéntico, al usado para la RM, por lo que en su informe se debe emplear el léxico BI-RADS para CEM (21).

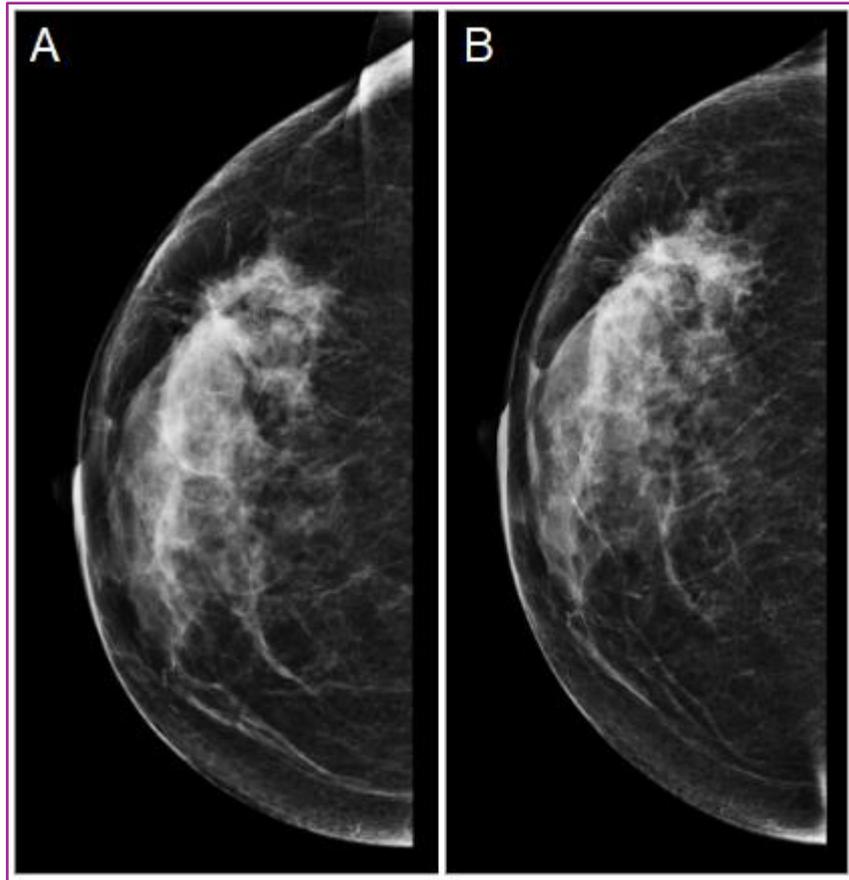


Figura 7. Comparativa de la proyección CC de la MD (A) y la LE-CEM (B), de la mama derecha de la misma paciente. Fuente: propia.

El medio de contraste utilizado suele ser no iónico hipoosmolar a una concentración de 300 a 370 mg/mL (17,20). La dosis de contraste yodado iv depende del peso corporal de la paciente y de la concentración de yodo del agente utilizado (18,20). El contraste es administrado a través de un catéter que se suele colocar en la vena antecubital del miembro no dominante (19). Antes de inyectar el agente de contraste, la permeabilidad del acceso vascular se verifica mediante un bolo de solución salina (19). Generalmente se administran 1,5 mL/kg de contraste mediante un inyector automático a una velocidad de 2 a 3 mL/s, seguido de un bolo de suero salino fisiológico a la misma velocidad (18–20). La adquisición de la imagen comienza aproximadamente a los dos minutos después de la administración del contraste, intervalo que permite su distribución a los tejidos (20). Se recomienda mantener la vía intravenosa hasta 15 minutos tras la inyección, con el fin de facilitar un tratamiento inmediato en caso de que se produzca alguna reacción adversa (19).

La paciente se coloca en el mamógrafo con compresión de la mama (20). Se obtienen cuatro proyecciones, dos por cada mama, en craneocaudal (CC) y oblicua mediolateral (OML), y en cada una de ellas se realizan dos exposiciones, una a baja y otra a alta energía (Figura 8) (16).

El tiempo total disponible para adquirir el estudio es de aproximadamente diez minutos, antes de que el contraste se lave (20,21). Dentro de ese intervalo, se pueden adquirir proyecciones adicionales si fuera necesario (20). El tiempo de exposición varía entre 4 y 10 segundos por cada proyección (19). Actualmente, no existen recomendaciones estandarizadas sobre el orden de adquisición de las proyecciones (20). Este puede variar según la institución; sin embargo, en general, para un estudio bilateral, se alterna la misma proyección entre ambas mamas con el fin de obtener al menos una imagen de cada lado durante el momento de mayor concentración de contraste (20,21). Habitualmente, se adquiere en primer lugar la proyección CC bilateral, seguida de la proyección OML bilateral, comenzando por la mama patológica (20). Como alternativa, se pueden obtener primero ambas proyecciones de la mama afecta (21).

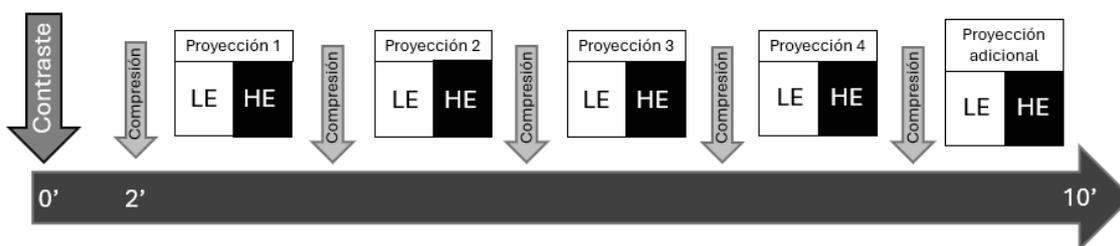


Figura 8. Pasos de un estudio de CEM. Fuente: elaboración propia, modificada (17).

Existen controversias en cuanto al momento idóneo para realizar la CEM según la fase del ciclo menstrual de la mujer. Para comprender esta cuestión, primero debemos conocer el concepto de realce parenquimatoso de fondo (RPF), que se define como la captación del parénquima mamario por un medio de contraste (23).

Se clasifica en mínimo, leve, moderado y marcado (Figura 9) (21). La CEM muestra un RPF similar al de la RM, con una buena correlación entre ambas pruebas (24,25), dado que se basan en los principios fisiopatológicos similares (23).

El RPF está influenciado por los niveles hormonales, en particular por los estrógenos, a lo largo de la vida de la mujer en relación con el ciclo menstrual y, en su caso, con la terapia endocrina (23,26,27). Hay una asociación positiva entre el RPF, el estado premenopáusico y la densidad mamaria (23,25), entendida esta última como el componente fibroglandular de la mama (24). El tejido mamario fisiológicamente activo presenta mayor RPF debido a su potencial proliferativo y respuesta hormonal, lo que también conlleva un riesgo aumentado de transformación maligna inducida por estrógenos (23). Por tanto, un RPF incrementado se asocia a un mayor riesgo de cáncer de mama (25,28).

En mujeres premenopáusicas, el RPF puede considerarse un indicador indirecto de la densidad de la microvasculatura del tejido fibroglandular, en relación con la mayor expresión del factor de crecimiento endotelial vascular en las unidades ducto-lobulillares terminales (23).

A diferencia de la RM, existen pocos datos que respalden el momento de realización de la CEM durante una fase particular del ciclo menstrual. Para la RM, la recomendación en mujeres premenopáusicas o en tratamiento hormonal sustitutivo ha sido programarla durante la segunda semana del ciclo menstrual (fase folicular, días 8-14), con el fin de minimizar los falsos positivos asociados a un RPF elevado (26,29). Esto es debido a la fluctuación del RPF asociada con los cambios cíclicos de los niveles de estrógenos, ya que éstos promueven la vascularización del parénquima mamario con vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular, así como la proliferación de epitelios ducto-acinares (26).

Por otra parte, la influencia del ciclo menstrual en el RPF parece variar según la composición mamaria en mujeres premenopáusicas. Así, en mujeres con mamas grasas, el momento óptimo para la RM sería la segunda semana del ciclo menstrual, mientras que en mujeres con mamas densas sería la cuarta semana (29). La radioterapia es otro factor influyente, pues conlleva a una reducción de la vascularización y del realce (24).

En cuanto a la CEM, los resultados de los estudios son inconsistentes. Mientras que un estudio no observó influencia del ciclo menstrual (25), otro sugirió que debe realizarse en los días 8-14 del ciclo menstrual, al igual que en la RM (26), y un metaanálisis mostró resultados ambiguos (30). Dadas las discrepancias, no hay una recomendación específica para sincronizar la CEM

con el ciclo menstrual (24–26). Esta cuestión debería aclararse en futuras investigaciones (24).

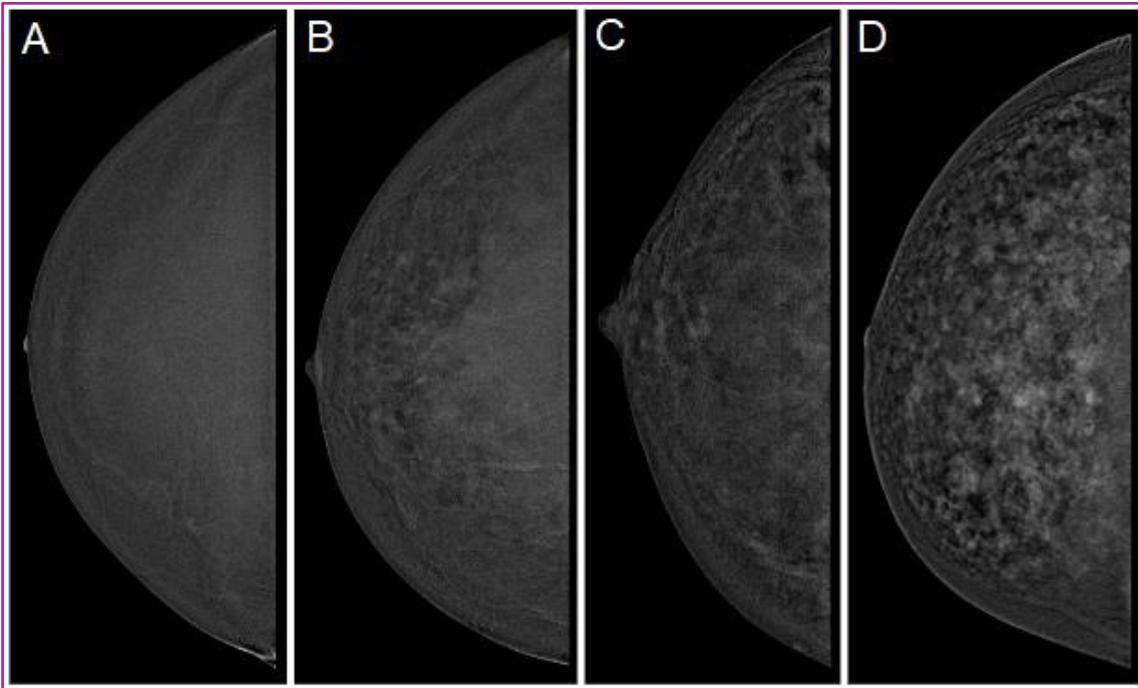


Figura 9. Grados del RPF en la RI-CEM. A) Mínimo. B) Leve. C) Moderado. D) Marcado.

Fuente: propia.

## B) Interpretación de la CEM

El protocolo estándar de lectura de la CEM suele consistir en la valoración de la LE-CEM en primer lugar, seguida de la RI-CEM. Aunque la lectura inversa, comenzando por la RI-CEM, reduce el tiempo de interpretación. Esto puede ser especialmente útil en los programas de cribado (31).

El creciente uso de la CEM ha hecho necesario estandarizar la terminología empleada en los informes radiológicos mediante un léxico común. Por este motivo, en el año 2022 se validó la primera edición BI-RADS para CEM del ACR. Consiste en un suplemento al léxico BI-RADS que establece criterios estandarizados para la interpretación y redacción de los informes de CEM, organizando los hallazgos en tres categorías (21):

- Los que solo se visualizan en la LE-CEM. En estos casos, se emplea el léxico BI-RADS de la MD.

- Los que solo se observan en la RI-CEM. Los nuevos términos consisten en (Figura 10):

Masa: lesión ocupante de espacio tridimensional con un contorno convexo. Se debe describir la forma, márgenes y características del realce interno.

Realce no masa: aquel que no constituye una masa ni una asimetría con realce. Se debe describir la distribución y patrón de realce interno.

Asimetría con realce: hallazgo visualizado en una única proyección. Se debe describir el patrón de realce interno.

Lesión sospechosa: se clasifica como de baja, moderada o alta sospecha, en función de que su realce sea menor, igual o mayor que el RPF.

- Los que se muestran en la LE-CEM y presentan realce en la RI-CEM. En estos casos, se describe la morfología, patrón de realce interno, extensión del realce y grado de sospecha.

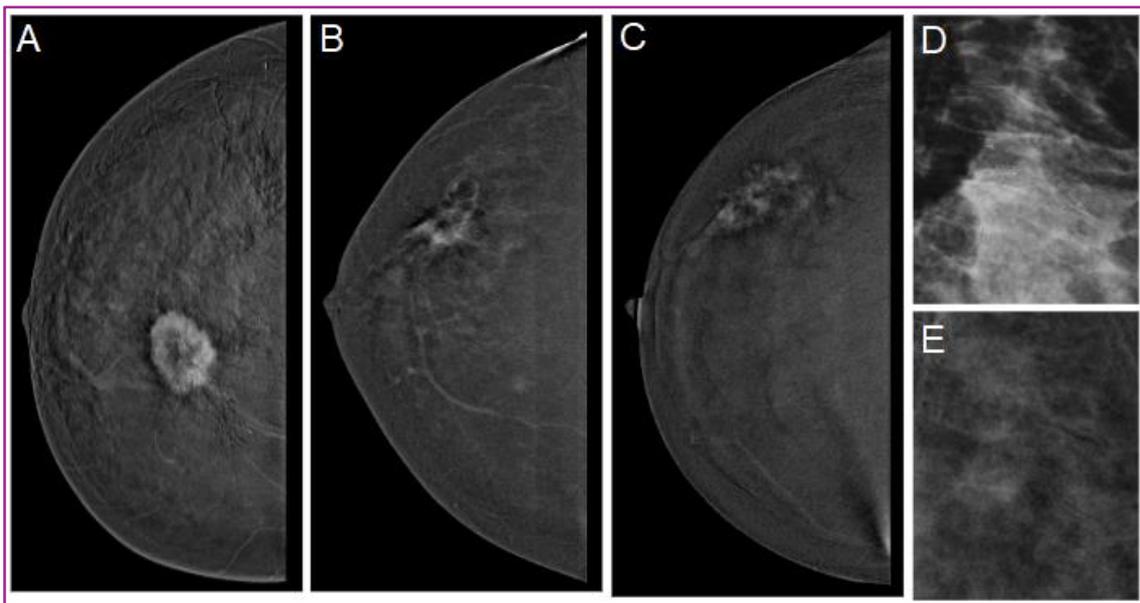


Figura 10. Hallazgos en la RI-CEM. A) Masa. B) Realce no masa. C) Asimetría con realce. D y E) Lesión sospechosa (microcalcificaciones con realce). Fuente: propia.

El grado de realce puede ser un indicador indirecto de la naturaleza invasiva de una lesión. Un realce moderado o intenso está más frecuentemente asociado a carcinomas invasivos (32). Las neoplasias malignas tienden a manifestarse con un realce más intenso que las lesiones benignas. Este parámetro ha sido

estudiado de forma cualitativa (33) y cuantitativa. En la actualidad, ningún método cuantitativo ha sido validado definitivamente para distinguir entre realce maligno y benigno (34). Sin embargo, hay estudios con resultados prometedores con la medición de píxeles en una región de interés (ROI, del inglés *region of interest*) y con sistemas de inteligencia artificial (IA) que han puesto de manifiesto que el realce es mayor en las lesiones malignas que en el tejido glandular sano y que en las lesiones benignas (34–42).

La ausencia de realce no descarta malignidad, como es el caso de tumores pequeños de grado bajo, los carcinomas lobulillares invasivos (CLI), los carcinomas mucinosos, los carcinomas papilares encapsulados y el CDIS, los cuales representan falsos negativos. Los carcinomas lobulillares invasivos tienen una naturaleza infiltrativa difusa, lo que dificulta su detección, ya que a menudo muestran un realce débil (43). Los carcinomas mucinosos contienen grandes cantidades de líquido y escasas células viables, por lo que el realce puede estar ausente, ser tenue o en anillo (44). Los carcinomas papilares encapsulados presentan componentes sólidos y quísticos, que también pueden mostrar un realce escaso o en anillo (45).

Además, no todas lesiones que realzan son malignas, algunos ejemplos son ganglios intramamarios, fibroadenoma, papiloma, tumor filoides, hiperplasia ductal atípica, hiperplasia estromal pseudoangiomatosa, necrosis grasa, mastitis, absceso, cicatriz radial, adenosis esclerosante y mastopatía diabética (17,20,44,46). Otras lesiones causantes de falsos positivos son las lesiones dérmicas que también pueden captar contraste, como forúnculos, lesiones verrugosas, hemangiomas, lesiones cutáneas infectadas y neurofibromas (20). En estos casos, la ubicación superficial en las imágenes de LE-CEM y la inspección de la paciente son la clave para el diagnóstico.

El beneficio de la CEM en la valoración de microcalcificaciones no está claro. Las microcalcificaciones sospechosas pueden deberse a carcinoma ductal invasivo (CDI) y/o CDIS. El CDI presenta mayor probabilidad de captación de contraste que el CDIS. Los realces sin masa asociada se relacionan estrechamente con el CDIS puro, mientras que aquellos casos que presentan realces con masa son más típicos del CDI (47). La mayoría de CDIS suelen tener microcalcificaciones morfológicamente sospechosas en la MD o en la LE-CEM,

y pueden mostrar un realce sutil o nulo en la RI-CEM. Se ha propuesto que el realce del CDIS se debe al paso de contraste a los conductos por difusión (48). La cantidad de contraste que se desplaza al tejido por difusión depende del tiempo, por lo que el mayor retraso entre la inyección iv del contraste y la exposición a la CEM, puede dar lugar a un realce más fuerte y una mejor visualización del CDIS en esta prueba de imagen, en comparación con la RM. Por otra parte, las diferencias en la estructura molecular y el mecanismo entre los agentes de contraste yodados y los basados en gadolinio también pueden contribuir a la variabilidad en la visibilidad de los hallazgos en la CEM y la RM (17,49). Por tanto, las imágenes de LE-CEM son la clave para el diagnóstico de las microcalcificaciones, mientras que las RI-CEM son un complemento en la evaluación de estas. La ausencia de realce no disminuye el grado en la clasificación BI-RADS. En cambio, la presencia de realce sí puede aumentar el grado de sospecha, pero no evita la biopsia. En la actualidad, las pacientes con microcalcificaciones sospechosas en la LE-CEM requieren biopsia independientemente de la presencia o ausencia de realce (45,50). Aunque recientemente se ha demostrado que, en las microcalcificaciones de baja sospecha (BI-RADS 4a), la ausencia de realce favorece fuertemente la benignidad (por lo que corresponderían en realidad a BI-RADS 3) y en estos casos se puede considerar la vigilancia activa antes que la biopsia (51). En cambio, en las microcalcificaciones de sospecha intermedia y alta (BI-RADS 4b y 4c), la biopsia sigue siendo obligatoria aún en ausencia de realce (52). Además de valorar la captación de contraste, la CEM presenta buena correlación del tamaño tumoral con la histología en casos de microcalcificaciones malignas (53). También desempeña un papel útil en el control del lecho de microcalcificaciones tras la biopsia asistida por vacío (BAV) para verificar la extirpación completa de la lesión (54).

### **C) Indicaciones de la CEM**

La CEM ha ido ganando protagonismo, como lo demuestra el aumento de los equipos disponibles, del número de pruebas realizadas y de los estudios publicados (19). Su uso se ha expandido progresivamente en diversos escenarios clínicos: evaluación diagnóstica, valoración de la extensión local y recurrencia tumoral, clarificación de lesiones equívocas u ocultas en la MD,

cribado de pacientes con riesgo intermedio y alto y monitorización de la respuesta a la terapia sistémica primaria (TSP) (16,17,30).

De entre las indicaciones clínicas, las aprobadas por la FDA son el estudio de pacientes sintomáticas, la determinación de la extensión de la enfermedad, la evaluación de hallazgos anormales en la mamografía de cribado y monitorización de la respuesta a la TSP. En cambio, su potencial uso como herramienta complementaria en el cribado de las pacientes de alto riesgo, así como en el de las mujeres con riesgo intermedio y mamas densas, aún no está aprobado por la FDA (20). Asimismo, se considera una prueba alternativa a la RM cuando esta está contraindicada o no disponible, tanto para el diagnóstico y estadificación local, como para la guía de biopsias (21).

En pacientes sintomáticas, la evaluación de la RI-CEM junto a la LE-CEM mejora la sensibilidad y especificidad en la detección y estadificación del cáncer de mama (55). Presenta mayor sensibilidad y seguridad para detectar malignidad comparada con la MD y US (33,56–58).

Constituye una alternativa razonable en la evaluación de la extensión de la enfermedad por su buena estimación del tamaño tumoral y la detección de focos tumorales adicionales (20). Respecto a la estimación del tamaño tumoral, la CEM es comparable a la RM. Ofrece buena precisión tanto en mamas grasas como en mamas densas, principalmente en estas últimas, en comparación con la MD (59). En la valoración de focos tumorales adicionales, la CEM es superior a la MD con o sin US adicional, y presenta una sensibilidad similar a la RM, pero mayor especificidad y seguridad diagnóstica (60,61). Sin embargo, la CEM se limita a la valoración de la mama, mientras que la RM permite la valoración de la axila, pared torácica y cadena mamaria interna (20).

En cuanto a la evaluación de pacientes rellamadas tras la mamografía de cribado, la CEM ha demostrado tener una alta sensibilidad y valor predictivo negativo en la detección de malignidad, especialmente en mamas densas (44,62). Además, al presentar mayor especificidad y valor predictivo positivo que la MD, la CEM es particularmente útil para descartar falsos positivos (62). También evita biopsias innecesarias en aquellas lesiones de baja sospecha que no realzan, sin afectar en la detección de cáncer, por lo que aumenta el valor predictivo positivo de la biopsia, además de reducir costes económicos y

psicológicos (63). En este contexto, el uso de la CEM conlleva un riesgo bajo en lo relativo a la dosis de radiación y al contraste yodado, y puede tener implicaciones clínicas importantes, cambiando incluso significativamente la estrategia de diagnóstico y tratamiento (64,65).

Aunque la CEM no está aprobada para el cribado de pacientes de alto riesgo de cáncer de mama por parte de la FDA, ha demostrado tener un potencial prometedor en este contexto (20,66). El ACR incluye a la RM entre las pruebas recomendadas en estas pacientes (67). No obstante, la mayoría de pacientes preferirían la CEM sobre la RM (68). La CEM podría aplicarse en aquellas mujeres de alto riesgo de cáncer de mama que no cumplan con los criterios para RM o que tengan un acceso limitado a la misma (69). La CEM es beneficiosa al proporcionar, en un mismo estudio, tanto la mamografía anual (a través de la LE-CEM) como el estudio complementario (mediante la RI-CEM) (69). Otra ventaja a su favor es que presenta una corta curva de aprendizaje (44). En mujeres con mamas densas y riesgo intermedio de cáncer de mama, la CEM tampoco está aprobada por la FDA. Sin embargo, hay estudios con resultados prometedores de la CEM en el cribado de estas pacientes al compararla con la MD (70,71).

En la monitorización de la TSP, es útil para demostrar la efectividad del tratamiento (20). La CEM desempeña un papel relevante en la valoración de pacientes con cáncer de mama que han sido tratadas mediante neoadyuvancia, para diferenciar entre cambios postratamiento y tumor residual o recurrencia tumoral en el lecho quirúrgico en función de la presencia de realce (17). La respuesta a la TSP se refleja en una disminución del tamaño y del realce tumoral. Un hallazgo con captación de contraste sería sospechoso de malignidad, aunque la CEM no está exenta de falsos positivos, como la necrosis grasa, ni de falsos negativos, como la fibrosis que limita la perfusión vascular (72). En este escenario clínico se enmarca la presente tesis doctoral, que se abordará en profundidad en los capítulos siguientes.

Biopsia guiada por CEM: se desarrolló para acceder a lesiones que realzan y que no son visibles en estudios morfológicos, como una prometedora alternativa a la biopsia guiada por RM. Puede emplearse para procedimientos como la BAV, la biopsia con aguja gruesa (BAG) o la localización prequirúrgica. Se basa en los mismos principios de los procedimientos por estereotaxia, usando

la adquisición dual y la administración de contraste yodado iv. La adquisición de la imagen se realiza de una manera similar a la CEM diagnóstica, esperando 2 minutos tras la administración del contraste (19). Ha comenzado a usarse en la práctica clínica en España gracias al sistema Pristina Serena Bright de General Electric Healthcare en 2019 (73). Hay varios estudios recientes que han probado la factibilidad de esta técnica, con adecuada implementación clínica (74), buena tolerancia de las pacientes (75) y visualización eficaz de las lesiones dentro de los límites de radiación seguros (76), con tasas de éxito y complicaciones similares a las reportadas previamente para la biopsia guiada por RM (77). Por lo tanto, promete como una alternativa más accesible, económica y rápida que la biopsia guiada por RM. Las limitaciones que presenta son comunes a las de la CEM diagnóstica y a las propias de la estereotaxia. Además, es poco probable que en un mismo procedimiento se pueda acceder a más de una lesión.

#### **D) Limitaciones de la CEM**

- **Artefactos**

La CEM puede mostrar artefactos (Tabla 1), tanto en la LE-CEM (similares a los de la MD) como en la RI-CEM, que pueden causar una interpretación incorrecta al enmascarar o simular condiciones patológicas, por lo que deben ser reconocidos (20). Un artefacto consiste en un hallazgo de imagen sin un correlato anatómico debido a la tergiversación de la información obtenida durante la adquisición de las imágenes, debido a factores de la paciente, del equipo o del agente de contraste. Los artefactos relacionados con la paciente son la superposición de estructuras y el artefacto de ondulación. Los artefactos técnicos son el artefacto del aire, línea axilar, línea de la piel, artefacto del borde, registro incorrecto, contraste negativo, estudio abortado, artefacto fantasma y calibración errónea. Los artefactos relacionados con el agente de contraste son el artefacto de contaminación y la retención transitoria venosa de contraste. El posicionamiento de la paciente, la compresión de la mama, la calibración del equipo y la manipulación del material de contraste de manera adecuada son esenciales para minimizar la aparición de artefactos (45).

| <b>Artefacto</b>                        | <b>Hallazgo</b>                                                     | <b>Causa</b>                                                                                                                            | <b>Solución</b>                                                                                                            | <b>Otros</b>                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Superposición de estructuras</b>     | Opacidades                                                          | Objetos, cabello, ropa, desodorante o estructuras anatómicas                                                                            | Adecuada posición de la paciente en una nueva exposición                                                                   | Se reconocen fácilmente. Pueden imitar microcalcificaciones.                                                                                                                        |
| <b>Artefacto del aire</b>               | Líneas negras en LE-CEM y RI-CEM                                    | Aire atrapado en pliegues cutáneos o cicatrices, que provoca la falta de contacto entre la piel y el detector o la paleta de compresión | Adecuada posición de la paciente y compresión de la mama                                                                   | Aparece con frecuencia en el área axilar                                                                                                                                            |
| <b>Línea axilar</b>                     | Líneas horizontales en la axila en la proyección OML de LE y RI-CEM | Inadecuada compresión                                                                                                                   | Tamaño correcto de las paletas de compresión                                                                               |                                                                                                                                                                                     |
| <b>Lesiones no mamarias</b>             | Realce en la RI-CEM                                                 | Lesiones cutáneas                                                                                                                       | Evaluar la piel que recubre las mamas                                                                                      | Pueden imitar lesiones intramamarias                                                                                                                                                |
| <b>Artefacto de la línea de la piel</b> | Fina línea blanca que simula un realce cutáneo en la RI-CEM         | Radiación dispersa no uniforme por grosor cutáneo desigual                                                                              | Revisar el grosor de la piel en LE-CEM                                                                                     | Era más frecuente con los primeros sistemas                                                                                                                                         |
| <b>Contaminación de contraste</b>       | Líneas o puntos blancos en la RI-CEM                                | Salpicadura del agente de contraste en la piel o equipo                                                                                 | Instrucción de los técnicos sobre la manipulación del medio de contraste. Limpieza de la piel y las paletas de compresión. | La distribución o morfología no anatómica ayuda en el diagnóstico diferencial. Puede simular microcalcificaciones en la LE, aunque la distinción es fácil en la RI: el contraste es |

|                                                                                 |                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                        |                                                                                           |                                                                                                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                 |                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                        |                                                                                           | brillante, mientras que las microcalcificaciones son oscuras.                                                              |
| <b>Retención venosa de contraste</b>                                            | Venas patentes en la RI-CEM de la primera proyección                                                                                             | Compresión prematura de la mama                                                                                                                                        | Transitoria, con resolución espontánea entre proyecciones                                 | Si las venas están presentes en imágenes posteriores y bilateralmente, se debe sospechar oclusión de la vena cava superior |
| <b>Artefacto de borde, halo, anillo, “mama en la mama” o radiación dispersa</b> | Fina línea curva, hiperdensa, paralela e interna al contorno de la mama. Puede visualizarse en las proyecciones CC y OML de la RI-CEM.           | Radiación dispersa no uniforme por desalineación de las rejillas antidispersión y grosor desigual del tejido mamario desde la pared torácica hasta el borde de la mama | Recolocar a la paciente                                                                   | Era más frecuente con los primeros sistemas                                                                                |
| <b>Artefacto de ondulación</b>                                                  | Líneas finas blancas y negras alternas paralelas en la RI-CEM. Más frecuente en el cuadrante inferior de la mama izquierda en la proyección OML. | Ligero movimiento de la mama entre la adquisición de la LE-CEM y la HE-CEM, por el latido cardiaco y la inadecuada compresión                                          | Instruir a la paciente a que no se mueva durante la adquisición y maximizar la compresión | Puede limitar la valoración de realces sutiles                                                                             |

|                                                                            |                                                                                                                                 |                                                                                                         |                                                                 |                              |
|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------|
| <b>Artefacto de registro incorrecto o de cebra</b>                         | Líneas finas oscuras y brillantes alternantes en la RI alrededor de clips quirúrgicos, marcadores, marcapasos o calcificaciones | Movimiento sutil entre la adquisición de LE-CEM y HE-CEM, que provoca una desalineación de las imágenes | Instruir a la paciente a que no se mueva durante la adquisición |                              |
| <b>Realce negativo o signo del eclipse, media luna o del agujero negro</b> | Hipodensidad con respecto al parénquima, a veces con un fino realce periférico en la RI-CEM                                     | Quiste, calcificación grosera, hematoma posbiopsia, silicona libre                                      | Inherente a la CEM                                              | Útil para el diagnóstico     |
| <b>Estudio abortado</b>                                                    | Líneas negras verticales en la LE-CEM y no se genera la RI-CEM                                                                  | Interrupción en la adquisición tras la LE y antes o durante la HE                                       | Realizar una nueva adquisición                                  |                              |
| <b>Artefacto fantasma</b>                                                  | Superposición de imágenes                                                                                                       | Imagen latente de exposición previa que permanece superpuesta a la nueva imagen                         | Nueva calibración y adquisición                                 |                              |
| <b>Calibración errónea</b>                                                 | Anillos, líneas o distorsión geométrica                                                                                         | Falta o mala calibración                                                                                | Adecuada calibración del equipo                                 |                              |
| <b>Implantes mamarios</b>                                                  | Líneas blancas y negras alrededor de los implantes en la RI                                                                     | Implantes mamarios                                                                                      | Técnica de Eklund                                               | Se evalúan mejor mediante RM |

Tabla 1. Resumen de los principales artefactos de la CEM. Fuente: elaboración propia, modificada (45,78,79).

- **Áreas ciegas**

Otra limitación de la CEM es la falta de inclusión de una lesión en el campo de visión. Las áreas ciegas de la CEM incluyen la cola axilar, la región posterior de la mama, la parte inferointerna de la mama, la pared torácica y el pliegue intermamario o inframamario. Las lesiones situadas en estas regiones pueden ser difíciles de detectar, a pesar de una correcta posición de la mama y de la paciente. Por lo que puede requerir proyecciones adicionales o incluso RM para detectar lesiones en dichas localizaciones (19,45).

- **Implantes mamarios**

La CEM no es la técnica ideal en caso de implantes mamarios, los cuales pueden producir artefacto en la RI-CEM y ocultar posibles lesiones (20). En la mayoría de investigaciones, la presencia de implantes mamarios ha supuesto un motivo de exclusión, por lo que es necesario realizar más estudios de CEM en esta población específica (80). A pesar de que suelen considerarse una contraindicación relativa para la CEM, esta prueba puede realizarse empleando proyecciones rutinarias y proyecciones con la técnica mamográfica de Eklund, que desplaza el implante (81). Además de que el implante condiciona una disminución del tejido mamario visualizado, también conlleva un aumento de la dosis glandular media. No obstante, la CEM es técnicamente factible en estas pacientes y puede servir como una buena alternativa para aquellas mujeres que no pueden someterse a RM (80).

- **Cuantificación del realce**

La CEM y la RM son las dos pruebas de imagen mamarias disponibles más utilizadas que emplean contraste iv. Además de la evaluación morfológica, aportan información funcional sobre la neoangiogénesis tumoral (20,30). Los tumores, tanto benignos como malignos, inducen la formación de microvasculatura (18). En fases iniciales, los tumores pequeños dependen de la difusión para obtener oxígeno y nutrientes. Sin embargo, a medida que crecen, este mecanismo resulta insuficiente, lo que genera áreas hipóxicas que estimulan la liberación de factores de crecimiento vascular. Estos, a su vez, promueven la formación de nuevos vasos sanguíneos. La neovasculatura

generada es habitualmente permeable a los agentes de contraste, lo que permite el realce del intersticio tumoral tras la administración iv de estos (19). Los tumores benignos presentan una angiogénesis menor y un crecimiento vascular más lento. En cambio, los tumores malignos desarrollan una angiogénesis más intensa y acelerada, pero con vasos sanguíneos más débiles que permiten la extravasación del contraste hacia el espacio intersticial (18). Las excepciones a este patrón son el CLI y el carcinoma mucinoso, que presentan un realce débil o ausente debido a sus particularidades histológicas, que los convierte en falsos negativos, como se ha comentado anteriormente (18,43).

En la CEM, el patrón de realce puede ser homogéneo, heterogéneo o en anillo, y con una intensidad menor, igual o mayor comparada con el RPF (21). Mientras que en la RM hay definidas tres curvas cinéticas que permiten determinar la probabilidad de malignidad, en la CEM no se puede evaluar este parámetro y no hay definidos unos patrones de realce cualitativos ni cuantitativos que permitan diferenciar con exactitud entre benignidad y malignidad (18,30). Sin embargo, el realce del carcinoma invasivo se visualiza mejor en la fase arterial temprana tras la inyección del contraste, por lo que la CEM es capaz de identificarlo. Las demás fases de contraste y secuencias que dispone la RM se utilizan para caracterizar las lesiones, más que para detectarlas (82). Un estudio evaluó un protocolo secuencial de la CEM en la mama afecta mediante adquisiciones durante distintos minutos tras la administración del contraste. Sus resultados mostraron curvas cinéticas similares a las de la RM, pero no fueron consistentes en diferenciar lesiones benignas y malignas. Además, este protocolo de CEM no es el utilizado en la práctica clínica habitual porque supone mayor dosis de radiación y solo permite el estudio de una mama en una sola proyección (83). Otro estudio estimó las curvas cinéticas a través del intervalo de tiempo entre las proyecciones CC y OML para evaluar la evolución del realce (aumento, estabilidad o disminución), y demostró que las lesiones malignas presentaron un realce más intenso seguido de un lavado, en comparación con las lesiones benignas (34), de manera similar al comportamiento observado en la RM.

- **RPF**

El RPF moderado y marcado en la CEM puede ser el responsable de falsos negativos al enmascarar lesiones, o bien de falsos positivos al simularlas (84). Las claves para un diagnóstico diferencial son la simetría del realce en la RI-CEM y la morfología en la imagen LE-CEM.

En las pacientes con RPF mínimo y leve, la sensibilidad y la especificidad de la CEM son más altas que las de la RM, con menos falsos positivos en la primera. Sin embargo, en las pacientes con RPF moderado y marcado, el rendimiento diagnóstico de la CEM es inferior al de la RM (84).

- **Falsos negativos (85)**

La mayoría de ellos se han comentado anteriormente. Se resumen a continuación:

-Presencia de artefactos.

-Cobertura anatómica insuficiente: sobre todo, cuadrantes inferiores y regiones posteriores de la mama.

-Histología: el CLI y el carcinoma mucinoso presentan escasa o nula captación de contraste iv.

-Lesiones demasiado pequeñas.

-Densidad mamaria: las mamas densas presentan mayor RPF, que pueden enmascarar patología.

-Fallo técnico: calibre pequeño del catéter de inyección, inadecuada tasa de administración de contraste, extravasación de contraste u oclusión venosa.

-Experiencia: requiere aprendizaje en la interpretación de la RI-CEM y en el uso de su léxico.

- **Falsos positivos**

Se ha comentado previamente que el realce de lesiones vascularizadas no equivale a malignidad. La causa más frecuente es el fibroadenoma. Un mayor RPF o un RPF asimétrico también puede ser una causa de falso positivo al simular una lesión maligna (85).

- **Contraste yodado**

La CEM requiere de la administración de contraste yodado iv, el cual no está exento de riesgos, como las reacciones alérgicas, la lesión renal aguda y la extravasación del mismo (86). Por ello, es importante instruir al personal sanitario sobre las posibles complicaciones y contar con protocolos de manejo (20).

El uso del contraste en la CEM presenta una escasa tasa de reacciones alérgicas, la mayoría de ellas leves y autolimitadas (64). Un estudio encontró una tasa de reacciones adversas del 0,6% (19) y una revisión sistemática, del 0,82%, con solo un caso grave (0,007%) (87). Con la introducción del contraste yodado no iónico de baja osmolaridad, la incidencia de reacciones de hipersensibilidad inmediatas ha disminuido (64). Las pacientes con reacciones previas de hipersensibilidad a cualquier componente del contraste yodado deben evitar su nuevo uso y ser valoradas por Alergología para confirmar la reacción y buscar un contraste alternativo seguro. También se puede considerar la RM como prueba alternativa, al emplear medios de contraste basados en gadolinio (19).

Otro aspecto a tener en cuenta es la posibilidad de daño renal. La lesión renal aguda asociada a contraste consiste en un deterioro repentino de la función renal (aumento de  $\geq 0,3$  mg/dL de la creatinina) que se produce dentro de las 48 horas posteriores a la administración intravascular del medio de contraste yodado. La lesión renal aguda inducida por contraste es un subtipo de lesión renal aguda asociada a contraste y consiste en un deterioro súbito de la función renal causado por la administración intravascular de un medio de contraste yodado. Por tanto, se debe evaluar la función renal antes de la administración del contraste y considerar pruebas de imagen alternativas. La profilaxis con fluidoterapia está indicada en pacientes con un filtrado glomerular inferior a 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, y en pacientes con filtrado de 30-44 mL/min/1,73m<sup>2</sup> con factores de riesgo (86).

La extravasación de contraste de la vía intravenosa es poco frecuente y la mayoría se resuelven sin complicaciones (86).

Además, con el uso del contraste surgen posibles artefactos a considerar. Anteriormente se ha mencionado la posible contaminación cutánea por salpicadura de contraste y la retención venosa transitoria de contraste. La calidad

del estudio puede ser subóptima en caso de un retraso en la adquisición de la imagen por cualquier contratiempo, como la presencia de una reacción inespecífica en la paciente (por ejemplo, náuseas), lo que conlleva a posibles falsos negativos.

- **Dosis de radiación**

La dosis glandular promedio es mayor que la de la MD y la de la TDM, aunque cumple con las recomendaciones legales de dosis máximas permitidas, por debajo del límite de 3 mGy por proyección (87–90). Sin embargo, el principio ALARA (*As Low As Reasonably Achievable*, es decir, tan bajo como sea razonablemente posible) también es aplicable a la CEM, lo que significa que los riesgos siempre deben valorarse con los beneficios (19).

- **Organización y otros aspectos**

La implementación de esta técnica requiere su integración en el flujo de trabajo clínico del radiólogo, enfermero y técnico de mamografía. Esto implica diversas tareas, como descartar posibles contraindicaciones para la administración del contraste, realizar un análisis previo del filtrado glomerular, colocar la vía intravenosa, configurar adecuadamente el inyector de contraste y contar con formación específica en el manejo del mamógrafo y en la interpretación de las imágenes (82,91).

Sin embargo, en general, las pacientes prefieren la CEM frente a la RM tanto para el diagnóstico como para el cribado del cáncer de mama (68,92). Entre las razones más comunes se encuentran la menor duración del procedimiento (máximo 10 minutos en la CEM, en comparación con 30-60 minutos en la RM). Incluso con protocolos abreviados de RM, la CEM ofrece información similar de manera más eficiente (17). Otras ventajas de la CEM son su mayor comodidad, a pesar de la compresión mamaria, y el menor nivel de ansiedad que genera (92). En conjunto estos factores contribuyen a que la CEM sea mejor tolerada por las pacientes (17). Asimismo, requiere menor tiempo de interpretación por parte del radiólogo (17,82).

### 2.1.2.3. TOMOSÍNTESIS DIGITAL MAMARIA

La TDM consiste en una técnica con la que se obtienen múltiples imágenes mamográficas de espesor fino, a baja dosis de radiación (Figura 11). De esta manera, disminuye la superposición de tejido fibroglandular y facilita la detección de lesiones y el estudio de asimetrías y distorsiones de la arquitectura, reduciendo así los falsos positivos. También es útil para la guía de toma de biopsias (13). Sin embargo, las microcalcificaciones pueden parecer menos definidas (93).

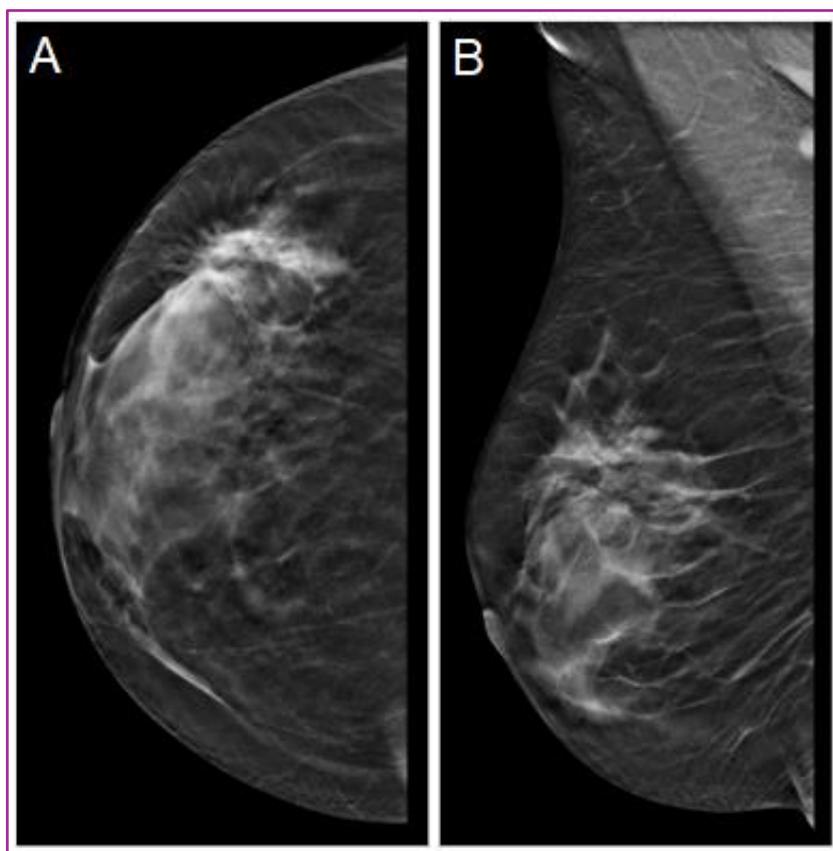


Figura 11. Proyecciones de la TDM. A) Proyección CC de la mama derecha. B) Proyección OML de la mama derecha. Fuente: propia.

A partir de la TDM se puede obtener una imagen sintetizada similar a la MD. Las imágenes sintetizadas pueden contener artefactos que pueden malinterpretarse como microcalcificaciones (13,93).

El léxico empleado para describir los hallazgos de la TDM es similar al de la MD (93).

#### **2.1.2.4. TOMOSÍNTESIS CON CONTRASTE**

Se ha estudiado el uso de la tomosíntesis con contraste (CET, del inglés *contrast-enhanced tomosynthesis*), para proporcionar un realce cuasitridimensional de la mama. En comparación con la CEM, la CET delimita mejor los márgenes, tamaño y localización de las lesiones, a expensas de un menor grado de realce, puesto que divide el realce del contraste en múltiples cortes. Sin embargo, minimiza el efecto de enmascaramiento por la superposición del RPF. Además, a partir de la CET se pueden obtener imágenes sintéticas de CEM. Dichas imágenes sintéticas pueden utilizarse para una evaluación rápida del realce de la lesión, antes de localizarla y valorarla en la CET (94). Por este motivo, ha mostrado un potencial prometedor para su aplicación clínica, como la monitorización de la respuesta al tratamiento, que se comentará más adelante.

#### **2.1.2.5. ECOGRAFÍA**

La ecografía es otra de las herramientas fundamentales para la valoración de la mama y axila, mediante el uso de los modos B y Doppler con transductores lineales de alta frecuencia (13).

Es la técnica inicial en pacientes jóvenes con signos o síntomas mamarios y a cualquier edad con sospecha de clínica infecciosa o inflamatoria. Se utiliza en la estadificación inicial y seguimiento del cáncer de mama. También desempeña su papel como prueba complementaria a otras modalidades de imagen con hallazgos no concluyentes. Además, es útil para guiar procedimientos intervencionistas (13).

Permite distinguir entre lesión quística y sólida, y analizar las características de estas últimas (Figura 12). Para ello es conveniente usar el léxico BI-RADS para ecografía (14).

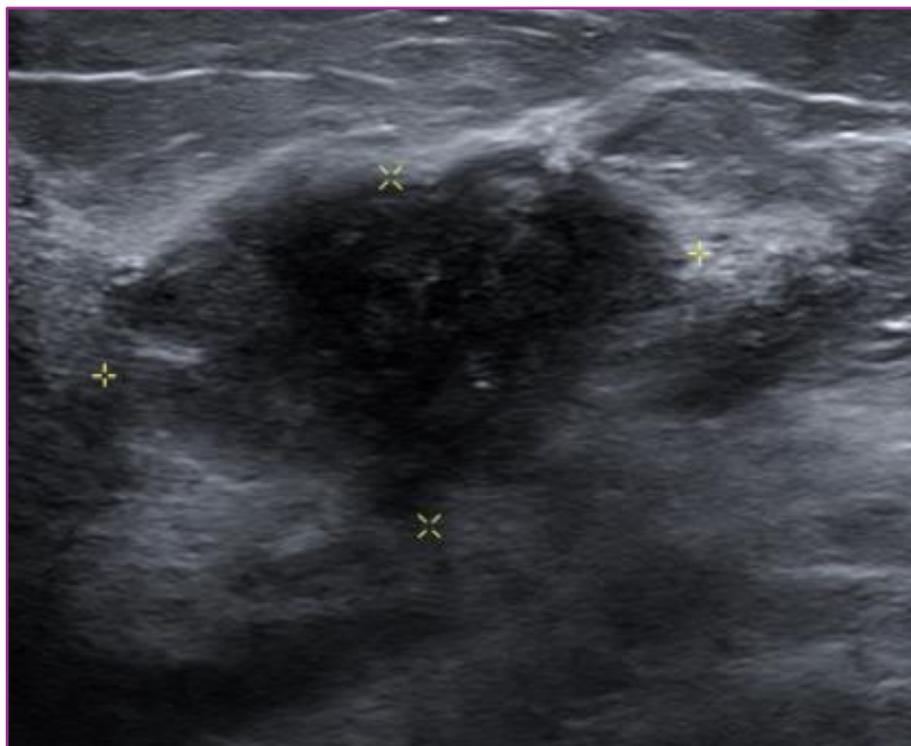


Figura 12. Imagen de ecografía con sonda lineal de alta frecuencia que muestra un nódulo BI-RADS 5 (entre cursores). Fuente: propia.

#### 2.1.2.6. ECOGRAFÍA CON CONTRASTE

La ecografía con contraste (CEUS, del inglés *contrast-enhanced ultrasound*) es una modalidad de imagen cualitativa y cuantitativa que evalúa la perfusión tumoral. El agente de contraste empleado en la CEUS permanece intravascular y no difunde al espacio intersticial. Permite analizar la presencia de realce tumoral y medir curvas de tiempo-intensidad, que reflejan la velocidad y la cantidad del agente de contraste en la microvasculatura tumoral (95,96). Esta técnica está ampliamente disponible y se puede realizar en pacientes que no pueden someterse a otras pruebas que utilizan otros tipos de contrastes. Por tanto, ha emergido el interés de su aplicabilidad en la valoración del cáncer de mama. Entre otras indicaciones, hay estudios que arrojan resultados prometedores de esta técnica para monitorizar la respuesta tumoral a la TSP, con alta sensibilidad y especificidad, que se abordará más adelante.

### 2.1.2.7. ELASTOSONOGRAFÍA

La elastografía por ondas de cizallamiento (SWE, del inglés *shear wave elastography*) es una técnica integrada en equipos ecográficos que proporciona información cualitativa y cuantitativa sobre las propiedades elásticas de los tejidos, ofreciendo las medidas en m/s y kPa. Es útil para distinguir entre lesiones benignas y malignas, pues estas últimas suelen presentar mayor rigidez (Figura 13). Su ventaja es que permite detectar cambios funcionales del tejido antes de que muestre cambios morfológicos visualizados por ecografía. La menor elasticidad de una lesión puede ser secundaria tanto por la rigidez intrínseca de la misma, como por la reacción desmoplásica, edema o inflamación peritumoral, que exhibe un aumento de la rigidez debido a la presencia de fibrosis y un aumento de la microvascularización (97). Su utilidad en el cáncer de mama incluye, entre otros, la evaluación de la respuesta a la TSP, que se comentará posteriormente.

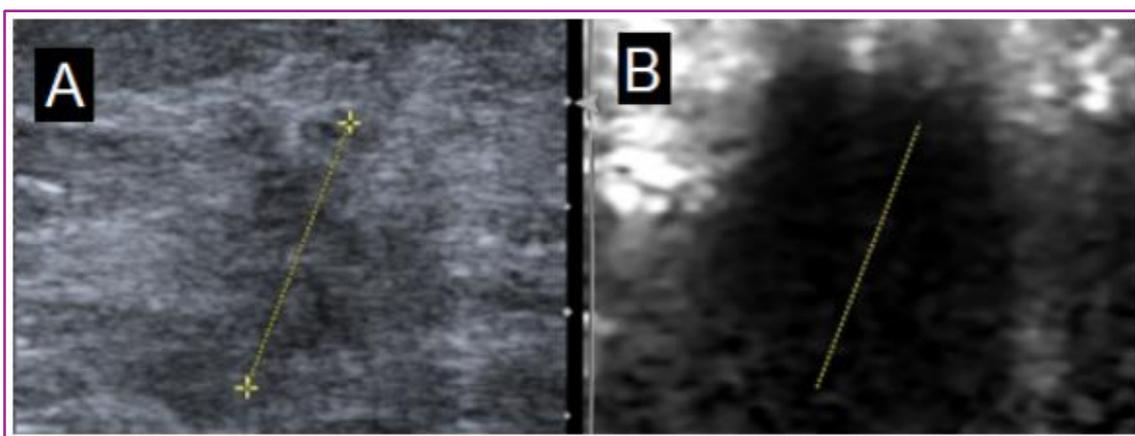


Figura 13. Imagen dual de SWE. A) Modo B: nódulo de alta sospecha de malignidad. B) Elastografía del nódulo con elastogramas rígidos (índice  $E/B > 1$ ). Fuente: propia.

### 2.1.2.8. RESONANCIA MAGNÉTICA

La RM es una prueba indispensable en la valoración de la mama, junto a la MD y US por su importante papel en la detección, estadificación y seguimiento del tratamiento del cáncer de mama, así como para la evaluación de la integridad de los implantes de silicona (98). A diferencia de la MD y US, es una modalidad de imagen funcional (99).

## **A) Técnica de la RM**

Puede realizarse en equipos de 1,5 o 3 Teslas. La paciente se coloca en decúbito prono con los brazos por encima de la cabeza y con las mamas en bobinas específicas. No requiere compresión de las mamas, pero sí una adecuada inmovilización para evitar artefacto de movimiento. Las bobinas deben tener al menos cuatro canales (99).

El protocolo estándar de RM de mama incluye secuencias morfológicas, secuencias dinámicas y secuencias de difusión adquiridas en el plano axial (100).

Las secuencias morfológicas son aquellas potenciadas en T2 sin y con saturación de la grasa y secuencias potenciadas en T1 eco de gradiente sin saturación de la grasa (100).

Las secuencias potenciadas en T2 son útiles para valorar la morfología e intensidad de señal de una lesión, identificar quistes y valorar edema. La mayoría de lesiones benignas son hiperintensas en T2, mientras que la mayoría de cánceres no muestran alta intensidad de señal por su elevada celularidad y bajo contenido en agua, a excepción del carcinoma mucinoso, del cáncer necrótico y del carcinoma metaplásico (99).

Las secuencias potenciadas en T1 son útiles para valorar la anatomía, los ganglios axilares y de la cadena mamaria interna, la cantidad de tejido fibroglandular, la presencia de grasa en una lesión, hematomas y marcadores colocados tras la biopsia (100).

Las secuencias 3D dinámicas potenciadas en T1 eco de gradiente permiten detectar, localizar y caracterizar las lesiones que realzan a partir del posprocesado de las imágenes mediante técnicas de sustracción y reconstrucciones multiplanares, de máxima intensidad (Figura 14) y volumétricas (VR, del inglés *Volume Rendering*) (100). Por convención, la RM debe ser capaz de visualizar todos los cánceres que midan 5 mm o más. Por lo tanto, el espesor de corte no debe ser superior a 2,5 mm.

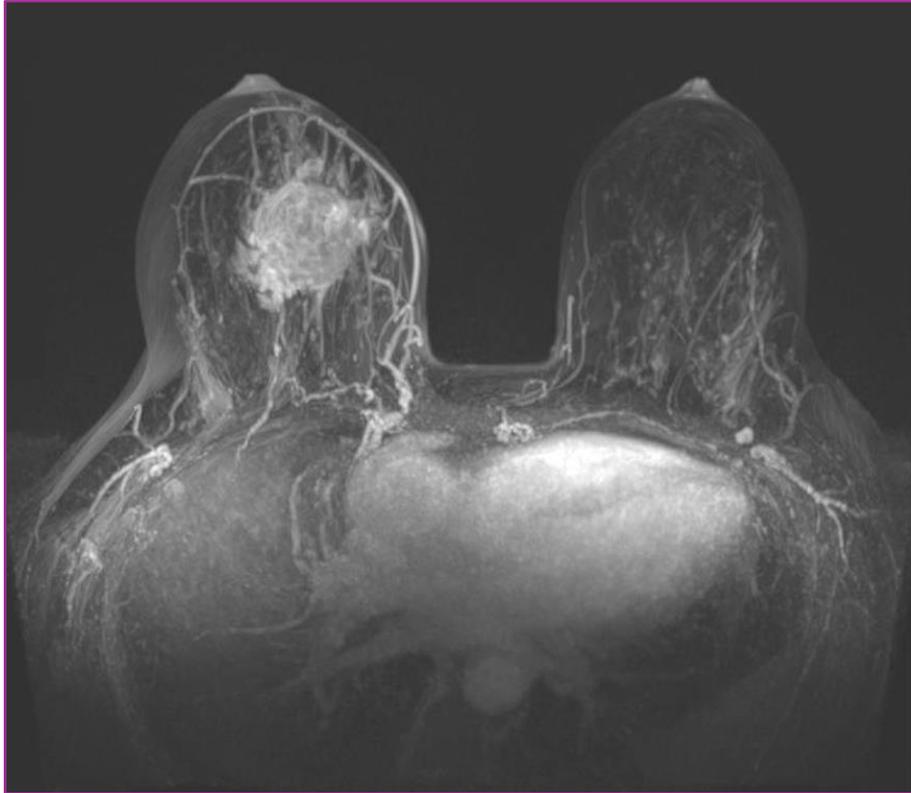


Figura 14. Imagen VR de la secuencia T1 SG de la sustracción de la primera adquisición tras la administración de contraste iv. Se muestra un carcinoma en la mama derecha. Fuente: propia.

Para adquirir estas secuencias dinámicas, importantes en la detección y seguimiento del cáncer de mama, es necesaria la administración de un agente de contraste basado en gadolinio, debido a que su fundamento radica en la angiogénesis tumoral (98). La dosis estandarizada es de 0,1 mmol/kg (18). Se administra mediante un inyector automático a una velocidad de 2 mL/s, seguido de un bolo de aproximadamente 20 mL de suero fisiológico salino (99).

Estas secuencias se adquieren durante aproximadamente 5-7 minutos, con la obtención de la primera imagen a los 60-90 s, pues la mayoría de los cánceres de mama realzan en ese tiempo. No obstante, para detectar lesiones suele ser suficiente la adquisición de dos imágenes ponderadas en T1 (una antes y otra aproximadamente 90 s tras la administración del contraste), pues los realces de los tumores malignos son más precoces y rápidos que los de las lesiones benignas. Las demás secuencias son un complemento para mejorar la diferenciación de las lesiones mamarias, con el objetivo de evitar falsos positivos y falsos negativos (99). Los vasos sanguíneos asociados al tumor tienen una

mayor permeabilidad, lo que conlleva a una rápida absorción y liberación del gadolinio dentro de los primeros uno o dos minutos tras la administración del contraste, lo que resulta en un patrón de realce y lavado rápidos. En las lesiones con vasos menos permeables, el realce de la lesión seguirá aumentando con el paso del tiempo. Esto queda reflejado en la forma de las curvas de tiempo-intensidad de señal, que se explicarán más adelante (99).

Estas secuencias sirven para determinar el RPF (en la primera imagen tomada tras la inyección del contraste, aproximadamente a los 90 s), definir el tipo de lesión (foco, masa o realce no nodular), caracterizar el tipo de realce interno de una masa y la distribución y patrón de realce interno de un realce no nodular (99). El realce depende de las características intrínsecas de la vascularización local, de aspectos sistémicos y de parámetros técnicos (14).

Además de una evaluación cualitativa, se puede realizar un análisis semicuantitativo del realce tumoral en una ROI de la lesión para clasificar su sospecha de malignidad según tres tipos de curvas de tiempo-intensidad de señal (Figura 15) (18,101,102):

- Tipo I: incluye un aumento continuo e indica la menor probabilidad de malignidad, aunque puede darse en el CDIS y en el CLI.
- Tipo II: es constante a lo largo del tiempo (“en meseta”) con una probabilidad intermedia de malignidad. El CDIS también puede presentar este tipo de curva.
- Tipo III: incluye un “lavado”, lo que proporciona la mayor probabilidad de malignidad. De hecho, el 85% de los carcinomas invasivos manifiestan este tipo de curva dinámica.

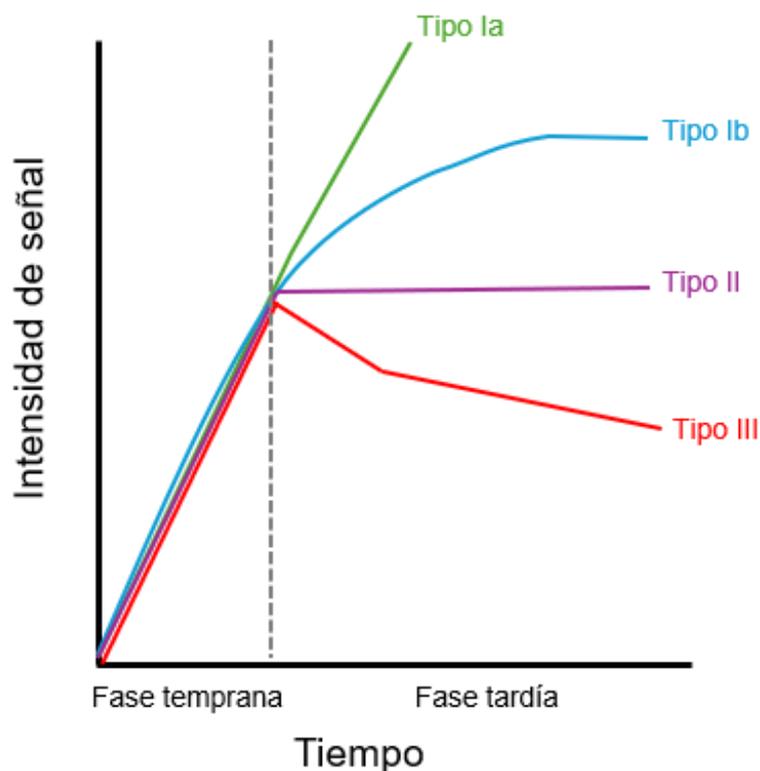


Figura 15. Tipos de curvas cinéticas en el estudio dinámico de RM. Fuente: elaboración propia, modificada (101).

No obstante, hay superposición de las curvas cinéticas de las lesiones benignas y de las malignas (14). Por ello, aunque la sensibilidad de la RM es alta, su especificidad es menor (98).

Las secuencias de difusión (DWI, del inglés *diffusion-weighted imaging*) reflejan el movimiento aleatorio de las moléculas de agua en un tejido, el cual depende de la densidad celular. Son útiles para detectar pequeñas lesiones y para diferenciar entre lesiones benignas y malignas. Los tumores malignos muestran restricción a la difusión de las moléculas de agua por su alta densidad celular, por lo que presentan una intensidad de señal alta en DWI y baja en los mapas de coeficiente de difusión aparente (ADC, del inglés *apparent diffusion coefficient*), cuyo valor en  $\text{mm}^2/\text{s}$  se obtiene a partir de una ROI de la lesión (99,100).

Las secuencias T2, T1, dinámicas y DWI-ADC forman parte del protocolo de RM multiparamétrico. Otras técnicas de imagen avanzadas de RM incluyen la espectroscopia y el análisis cuantitativo del realce (99). En una enfermedad tan

compleja como es el cáncer de mama, el enfoque multiparamétrico a través del cual se pueda dilucidar simultáneamente información morfológica y funcional es una necesidad. La RM permite la cuantificación de diversos rasgos neoplásicos como la arquitectura tumoral, el microambiente tumoral, la vascularización y la angiogénesis, la heterogeneidad tumoral, la celularidad y la concentración de metabolitos (103).

También se disponen de protocolos abreviados de RM, como la RM abreviada y la RM ultrarrápida, especialmente conveniente para los programas de cribado del cáncer de mama en pacientes de alto riesgo, y secuencias específicas para valorar los implantes mamarios de silicona (100).

## **B) Interpretación de la RM (14)**

Las imágenes de RM se analizan de acuerdo con el léxico BI-RADS para RM, mediante el que se describe la composición de la mama en relación con la densidad y el RPF, y las posibles lesiones. Un informe preciso de los hallazgos de la RM mamaria requiere cierta experiencia. Sobre la curva de aprendizaje de esta técnica, los radiólogos han mostrado un mejor rendimiento a lo largo del tiempo (99).

Sobre el tejido mamario, se debe indicar:

- La cantidad de tejido fibroglandular: de manera similar a la MD, comentada anteriormente, y basándose en la mama que contenga la mayor cantidad (Figura 16).

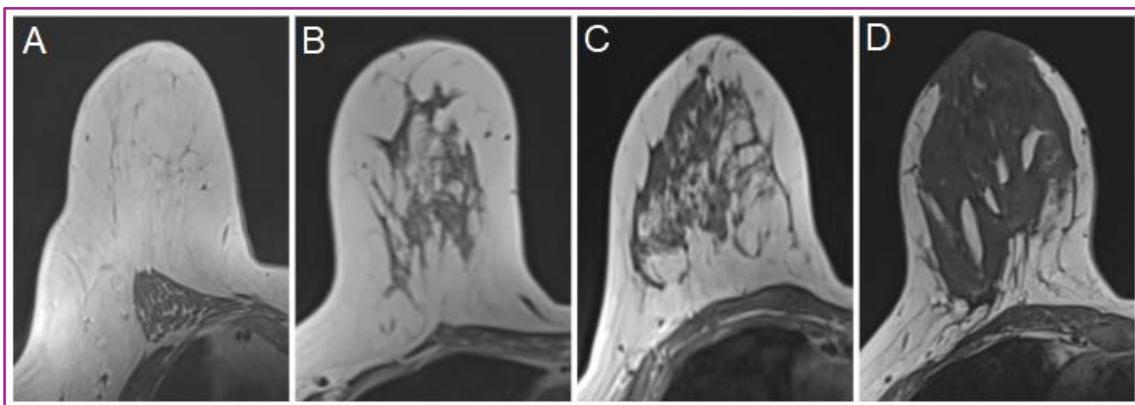


Figura 16. Patrones de composición de la mama en secuencia T1 de RM. A) Patrón a. B) Patrón b. C) Patrón c. D) Patrón d. Fuente: propia.

- El RPF: mínimo, leve, moderado o marcado, en función de la mama con mayor intensidad (Figura 17). Se debe indicar si es simétrico o asimétrico entre ambas mamas.

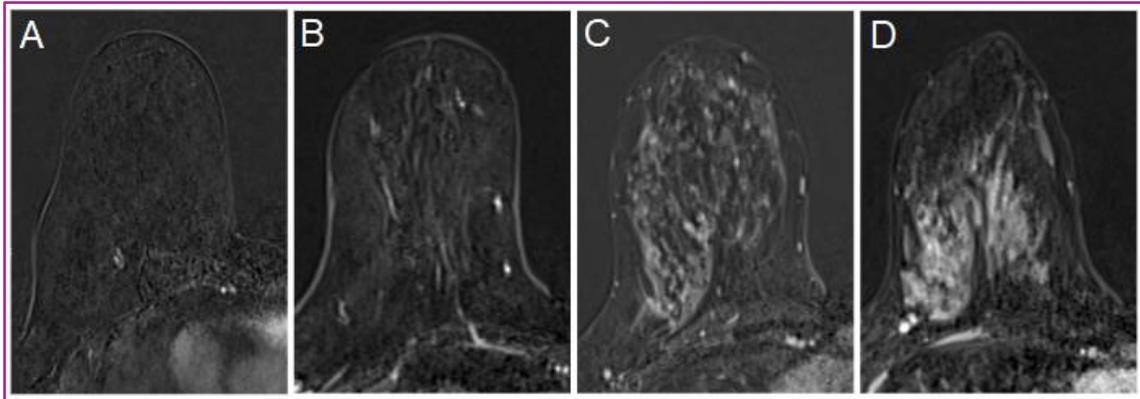


Figura 17. Grados del RPF en la RM, en la secuencia T1 SG tras la administración de contraste iv (sustracción de la primera adquisición). A) Mínimo. B) Leve. C) Moderado. D) Marcado.

Fuente: propia.

Una lesión debe definirse como (Figura 18):

- Foco: punto de realce generalmente menor de 5 mm, distinguible del RPF, demasiado pequeño para ser caracterizado (son inespecíficos), sin correlato en las secuencias morfológicas.
- Nódulo: lesión ocupante de espacio tridimensional, con contorno convexo. Se debe describir su forma (ovalada, redondeada, irregular), margen (circunscrito, no circunscrito -irregular, espiculado-) y características del realce interno (homogéneo, heterogéneo, anular, con tabiques internos hipointensos).
- Realce no nodular: región distinguible del RPF que no representa un foco ni un nódulo. Se debe describir su distribución (focal, lineal, segmentaria, regional, en múltiples regiones) y su patrón de realce interno (homogéneo, heterogéneo, en empedrado, anular agrupado).

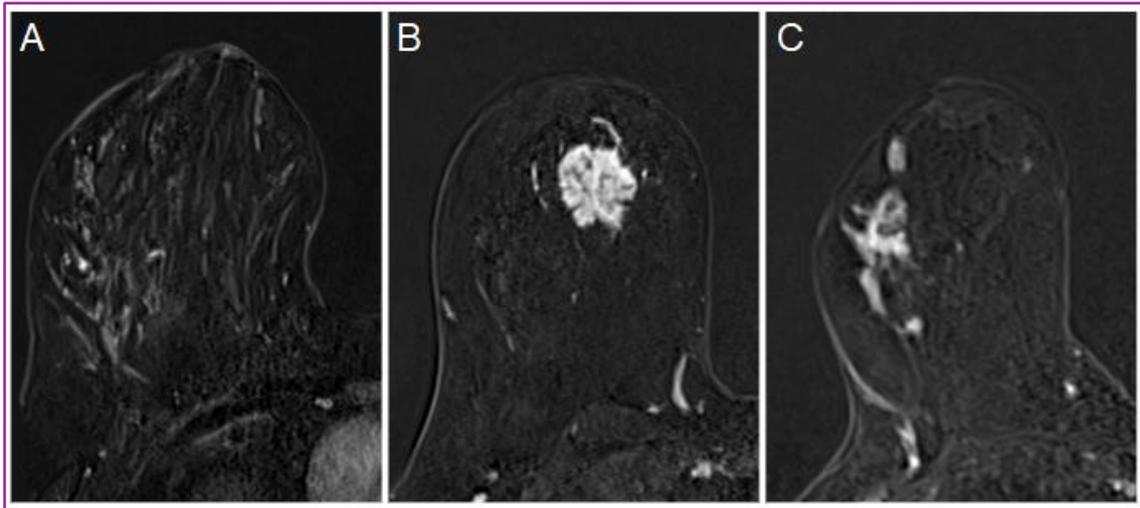


Figura 18. Hallazgos en la RM, en la secuencia T1 SG tras la administración de contraste iv (sustracción de la primera adquisición). A) Foco. B) Nódulo. C) Realce no nodular. Fuente: propia.

El análisis cinético se efectúa como mapas de colores o curvas de intensidad de señal en el tiempo. Conviene informar de aquella que resulte más sospechosa.

- Fase inicial: corresponde a los dos primeros minutos tras la inyección del contraste, o bien el tiempo transcurrido hasta que la curva empiece a cambiar. Se determina comparando la intensidad visualizada en la primera imagen adquirida tras la inyección del contraste con la que se observaba en la imagen obtenida antes de administrarlo.

Lenta: aumento de la intensidad de señal < 50%.

Intermedia: aumento de la intensidad de señal entre 50-100%.

Rápida: aumento de la intensidad de señal > 100%.

- Fase tardía: tras los dos primeros minutos o a partir de que la curva cambie. Es la fase que se utiliza para describir la forma de la curva.

Persistente: aumento continuo de la intensidad de señal con el paso del tiempo, > 10% con respecto a la observada en la fase inicial.

En meseta: la intensidad de señal no cambia con el paso del tiempo tras el aumento inicial; la curva se mantiene horizontal.

Lavado: la intensidad de señal disminuye > 10% tras alcanzar el punto máximo tras la fase inicial.

El análisis cinético es una herramienta adicional en la detección de lesiones sospechosas de malignidad, que debe tenerse en cuenta con el resto de parámetros morfológicos para tomar decisiones.

También deben describirse otros hallazgos visualizados relevantes, como la presencia de ganglios linfáticos, lesión, retracción o engrosamiento cutáneo, retracción o invasión del pezón o de la pared torácica y el estado de los implantes mamarios.

### **C) Indicaciones de la RM**

La utilidad de la RM reside en la evaluación de la integridad o complicaciones de los implantes mamarios de silicona, el diagnóstico de cáncer primario oculto, el cribado de pacientes de alto riesgo, la aclaración de hallazgos clínicos o mamográficos no concluyentes, la estadificación local en pacientes con cáncer de mama recién diagnosticado (cuando está indicado), la monitorización de la respuesta a la TSP y el diagnóstico de recurrencia (98,99). También ofrece la posibilidad de realizar biopsias (104).

Consiste en la prueba con la mayor sensibilidad en la detección del cáncer de mama. Es superior a otras pruebas de imagen en la estimación del tamaño tumoral y en la identificación de focos tumorales adicionales en la mama afecta y en la contralateral (99).

Su utilidad en la evaluación de la respuesta a la TSP se abordará posteriormente.

### **D) Limitaciones de la RM**

- **Artefactos** (100)

Artefacto de movimiento: se observan líneas difusas. Se previene con una adecuada posición e inmovilización de la paciente.

*Aliasing*: se muestra como imágenes fantasma. Se soluciona aumentando el campo de visión y modificando la dirección de codificación de fase.

Artefacto de susceptibilidad magnética: se reconoce como distorsión de los tejidos, focos de hiperseñal o de caída de la señal. Se soluciona reduciendo el tiempo de eco.

Artefacto de no uniformidad de la saturación de grasa: se produce por la falta de uniformidad en el campo de visión. Es más frecuente en mamas predominantemente grasas.

- **Ciclo menstrual**

Para minimizar los efectos del realce glandular fisiológico que acompaña al ciclo menstrual, es recomendable que las pacientes premenopáusicas o en tratamiento hormonal sustitutivo se realicen la prueba entre los días 8 y 14 de su ciclo menstrual (27,29). No obstante, si la RM se efectúa para estadificar un carcinoma de mama ya diagnosticado, prima la realización de la prueba independientemente de la fase del ciclo menstrual (14).

- **Lactancia**

La RM durante la lactancia tiene un valor limitado debido al aumento de la densidad mamaria y al realce difuso, más rápido e intenso inducido por los cambios hormonales, lo que dificulta una interpretación precisa (105).

- **Contraste basado en gadolinio**

Las reacciones alérgicas a los medios de contraste basados en gadolinio son raras, incluso más infrecuentes que con los contrastes yodados. La mayoría de las reacciones son leves y fisiológicas. En pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas moderadas o graves a un medio de contraste específico basado en gadolinio, se recomienda utilizar otro diferente y considerar la premedicación, aunque no hay suficiente evidencia de que este método sea eficaz para reducir la probabilidad de una nueva reacción. Es imperativo que el personal sanitario encargado de la RM esté debidamente capacitado para reconocer y manejar este tipo de reacciones. Asimismo, los fármacos necesarios para su tratamiento deben estar disponibles de inmediato en la sala (86).

El medio de contraste basado en gadolinio no se considera nefrotóxico en las dosis aprobadas para la RM. Sin embargo, administrado a pacientes con lesión renal aguda o enfermedad renal crónica grave puede causar fibrosis sistémica nefrogénica (86).

Se ha registrado ampliamente que el gadolinio puede acumularse en varios órganos, predominantemente el cerebro, hueso, riñones, piel e hígado, incluso con una función renal normal. La retención es menor con agentes macrocíclicos que con los lineales. Su implicación clínica sigue siendo indeterminada y, en la actualidad, faltan datos que demuestren efectos adversos (106,107). Si bien se necesitan más investigaciones para dilucidar la importancia clínica de estos hallazgos, este fenómeno se considera relevante en las mujeres que se someten a varias RM de seguimiento (82,108,109).

- **Otras desventajas**

Los pacientes portadores de algún implante, dispositivo o cuerpo extraño metálico o eléctrico están expuestas a riesgos de seguridad por lesiones térmicas y mal funcionamiento del dispositivo, además de afectar la calidad de la imagen (110). Un ejemplo de artefacto en la imagen, en el contexto del cáncer de mama, son las pacientes portadoras de implantes ferromagnéticos en la axila.

Las pacientes claustrofóbicas pueden requerir sedación para realizarse la prueba (111).

Otros inconvenientes son el mayor nivel de ruido, mayor coste y menor disponibilidad de la prueba y limitaciones por el peso de la paciente (92).

## **2.2. ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO**

El análisis anatomopatológico del cáncer de mama se obtiene a partir de la biopsia del tumor, con el objetivo de confirmar la presencia de carcinoma invasivo. Además, debe determinar el tipo histológico y evaluar una serie de marcadores biológicos (6,112). Asimismo, se requiere la confirmación patológica en el caso de sospecha de ganglios con criterios de malignidad (6).

Antes de comentar estos aspectos, para su mejor comprensión conviene repasar brevemente la fisiología de la mama, con especial mención a los factores bioquímicos que influyen en ella.

### **2.2.1. FISIOLOGÍA DE LA MAMA**

La principal función de la mama es la lactancia, con sus implicaciones nutritivas e inmunológicas, aunque también tiene connotaciones socio-culturales, sexuales, reproductoras y estéticas (9,10).

La mama experimenta cambios en su morfología, histología y fisiología en etapas como la pubertad, el embarazo, la lactancia y la menopausia (8,9).

Aunque la pubertad marca el comienzo de la maduración glandular, la diferenciación completa solo se logra con el embarazo y la lactancia (8). De hecho, probablemente la mama sea el único órgano que puede no desarrollarse por completo. Las hormonas sexuales ováricas y suprarrenales en la adolescencia ocasionan cambios morfológicos y funcionales en la mama que la convierten en uno de los caracteres sexuales secundarios principales. La pubertad en las niñas ocurre entre los 8 y los 13 años, cuando se inicia la telarquia: la mama femenina se estimula por la producción de estrógenos y progesterona secundaria a la activación de los ovarios desde el eje hipotálamo-hipofisario (9). El aspecto externo de la mama desde la infancia hasta la madurez se define por los cinco estadios de Tanner (8).

En los primeros años tras la menarquia, la inmadurez de los folículos ováricos hace que exista un predominio en la producción de estrógenos sobre la progesterona, lo que ocasiona la elongación del sistema ductal y la aparición de los precursores de los lobulillos, además de un aumento del componente estromal. Con la maduración ovárica y la instauración del ciclo menstrual, el cuerpo lúteo genera progesterona que contribuye a concluir el desarrollo del sistema ducto-lobulillar. La mama sufre cambios fisiológicos cíclicos en su parénquima y estroma dependientes de las influencias hormonales del ciclo menstrual. En la fase folicular existe un predominio de los estrógenos que ocasionan cambios proliferativos en el epitelio. En la fase lútea, la progesterona estimula la dilatación ductal y la diferenciación del epitelio a secretor, así como

un incremento de la vascularización tisular que ocasionan un aumento del volumen mamario. En la fase menstrual, con el declive de las hormonas sexuales, cesa la actividad secretora epitelial y el epitelio ductal sufre un proceso de involución. La regresión se detendrá con la producción de estrógenos del siguiente ciclo (9).

Estos cambios cíclicos se detienen ante la gestación, donde otras hormonas permiten un crecimiento ductal, lobulillar y alveolar (9). Durante el embarazo se alcanza la máxima capacidad de ramificación ductal y se forman acinos secretores (8).

Tras el periodo de lactancia, la privación de hormonas lactogénicas contribuye a la regresión o involución glandular (8).

La menopausia sobreviene como consecuencia de la atresia folicular ovárica, lo que resulta en la ausencia de secreción ovárica de estradiol y progesterona. Después de la menopausia, la mama sufre una regresión, con atrofia de los elementos glandulares: disminución del número de lobulillos, reducción del componente estromal y aumento del tejido adiposo (8). La atrofia se produce de forma no homogénea, siendo más pronunciada entre los ligamentos de Cooper (10).

El crecimiento, la diferenciación y la regresión mamaria son el resultado de interacciones complejas entre las hormonas sistémicas y las conexiones locales intercelulares, que están mediadas por una variedad de factores de crecimiento, incluido el factor de crecimiento epidérmico. La respuesta morfológica de la glándula mamaria a las mismas da lugar a cambios en el desarrollo que modifican tanto su arquitectura como sus características biológicas (8).

Las células del revestimiento epitelial tanto ductales como lobulillares expresan receptores de estrógenos y receptores de progesterona, con un patrón de expresión similar. Se considera que los estrógenos desempeñan el papel principal en la proliferación del epitelio mamario. Cuando las estructuras ducto-lobulillares se diferencian más, presentan menos receptores hormonales. Las células proliferativas difieren de las que son receptoras positivas, lo que sugiere que la influencia proliferativa de los estrógenos en el epitelio mamario es indirecta (8).

La patología mamaria puede originarse a partir de variaciones en el desarrollo, la actividad proliferativa y el contenido de receptores hormonales en la mama madura (8).

## **2.2.2. ANÁLISIS HISTOLÓGICO Y MOLECULAR**

### **2.2.2.1. TIPOS HISTOLÓGICOS DEL CÁNCER DE MAMA**

El diagnóstico patológico del cáncer de mama se debe realizar de acuerdo con la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (113). Según el tipo histológico, la mayoría de los cánceres de mama son de estirpe epitelial e invasivos: el de tipo no especial (75%) y el lobulillar (25%), cada uno de ellos con un pronóstico particular. El informe patológico debe también reseñar la presencia o ausencia de CDIS (6).

El carcinoma invasivo de tipo no especial se refiere a un amplio grupo heterogéneo de tumores que no se pueden clasificar morfológicamente como ninguno de los tipos histológicos especiales (114).

Incluye el CDI, el patrón medular, el carcinoma invasivo con diferenciación neuroendocrina, el carcinoma con células gigantes estromales similares a osteoclastos, el patrón pleomórfico, el patrón coriocarcinomatoso, el patrón melanocítico, el patrón oncocítico, el patrón rico en lípidos, el patrón de células claras ricas en glucógeno y el patrón sebáceo (114).

Constituye la mayor parte de los casos de cáncer de mama, y su pronóstico es similar o ligeramente peor, con una tasa de supervivencia a 10 años del 65-78% en comparación con el 80% para el cáncer de mama en general (114).

Otras clases de cáncer de mama son el carcinoma lobulillar invasivo (CLI), carcinoma tubular, carcinoma cribiforme, adenocarcinoma mucinoso, cistoadenocarcinoma mucinoso, carcinoma micropapilar invasivo, carcinoma con diferenciación apocrina, carcinoma metaplásico, carcinoma de células acinares, carcinoma adenoide quístico, carcinoma secretor, carcinoma mucoepidermoide, adenocarcinoma polimorfo, carcinoma de células altas con polaridad invertida,

neoplasias papilares, neoplasias epitelial-mioepiteliales y neoplasias neuroendocrinas (114).

Puede haber carcinomas mixtos que contengan carcinoma invasivo de tipo no especial y un 10-90% de un subtipo especial. Si presentan menos de un 10% del subtipo especial, se clasifican como de tipo no especial. Si contienen más de un 90% de un subtipo especial, se clasifica como el subtipo especial correspondiente (114).

En la mama también se pueden originar tumores de estirpe fibroepitelial, mesenquimal y hematológica y pueden asentar metástasis de otros órganos. Además, hay otros tipos de cáncer de mama específicos, como el carcinoma inflamatorio y el cáncer de mama en el varón (114).

El carcinoma *in situ* se refiere a un carcinoma limitado por la membrana basal, por lo que no invade y, por lo tanto, no tiene potencial metastásico (115).

La diferencia entre el CDIS y el carcinoma lobulillar *in situ* (CLIS), es que el CDIS es un precursor no obligado del CDI, mientras que el CLIS es considerado una entidad benigna, por lo que no se tiene en cuenta en la clasificación TNM (112).

El CDIS se clasifica en bajo, intermedio o alto grado nuclear (114).

#### **2.2.2.2. TIPOS MOLECULARES DEL CÁNCER DE MAMA**

En los tumores invasivos, se evalúan de forma rutinaria una serie de biomarcadores debido a sus implicaciones pronósticas y terapéuticas: el grado tumoral, la expresión de receptores hormonales (estrógenos y progesterona), la sobreexpresión del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2, del inglés *Human Epidermal Growth factor Receptor 2*) y el Ki-67 (112). Sobre todo, deben analizarse en la biopsia de diagnóstico, especialmente antes de administrar la TSP (6).

El grado histológico de diferenciación tumoral se obtiene mediante el sistema de clasificación modificado de Nottingham en grado I, II o III, de menor a mayor agresividad y pronóstico (116).

Los receptores hormonales son el receptor de estrógenos (RE) y el receptor de progesterona (RPg). Su expresión se determina mediante inmunohistoquímica (IHQ) (6,112). Cualquier tinción del 1% o más de las células se considera positiva tanto para RE como para RPg. Generalmente, los tumores luminal A presentan niveles de RPg  $\geq 20\%$  (117). La expresión de receptores hormonales es un factor de buen pronóstico y que predice la respuesta al tratamiento hormonal, como el tamoxifeno. A mayor expresión de RE y RPg, mayor beneficio. La tasa de respuesta disminuye en tumores que solo expresan RE y es aún menor si solo expresa RPg (112).

La sobreexpresión del HER2 se analiza mediante IHQ. Su resultado puede ser negativo (una cruz o ninguna), equívoco (dos cruces) o positivo (tres cruces, que significa que se tiñe la membrana de más del 10% de las células). En los casos con resultado equívoco (dos cruces), se realiza una prueba complementaria de hibridación *in situ* (generalmente FISH -hibridación fluorescente *in situ*- o SISH -hibridación *in situ* mejorada con plata-), que analizan la amplificación del gen HER2. Se considera positivo cuando el número medio de copias del gen HER2 es igual o superior a 6 por núcleo, o bien, cuando el cociente HER2/CEP17 (control cromosómico) es igual o superior a 2 (6,112). La sobreexpresión de HER2 está asociada a un peor pronóstico en ausencia de tratamiento. No obstante, representa un biomarcador predictivo de respuesta a terapias dirigidas, especialmente a la inmunoterapia (IT) con anticuerpos monoclonales, como trastuzumab y pertuzumab, lo que mejorable notablemente el pronóstico de estas pacientes (112).

El Ki-67 es una proteína nuclear asociada con la proliferación celular, que se evalúa mediante IHQ (6,112). Aunque no se ha establecido un punto de corte universal para su valor, un resultado inferior al 10% se considera bajo y superior al 30%, alto (6). Generalmente, los tumores luminal A presentan un nivel inferior al 14% (117). Un alto nivel de Ki-67 predice la respuesta a quimioterapia (QT) con antraciclinas (112).

La presencia o ausencia de dichos marcadores biológicos establece una clasificación molecular del cáncer de mama en (Tabla 2): luminal A, luminal B (puede ser HER2 negativo o HER2 positivo), HER2 positivo y triple negativo (TN) (6,112). Los tumores luminales expresan receptores hormonales, los tumores

HER2 sobreexpresan el HER2 y los triples negativos no expresan receptores hormonales ni HER2. Los luminales son los más frecuentes (118). El subtipo luminal A es el de mejor pronóstico y el TN, el de peor pronóstico (112,118).

| SUBTIPO             | RE | RPg         | Ki-67                 | HER2 | TSP              |
|---------------------|----|-------------|-----------------------|------|------------------|
| <b>LUMINAL A</b>    | +  | +           | Bajo                  | -    | TE ± QT          |
| <b>LUMINAL B</b>    | +  | - / Bajo    | Alto                  | -    | QT               |
| <b>LUMINAL-HER2</b> | +  | Indiferente | Indiferente<br>(alto) | +    | QT +<br>ANTIHER2 |
| <b>HER2</b>         | -  | -           | Indiferente<br>(alto) | +    | QT +<br>ANTIHER2 |
| <b>TN</b>           | -  | -           | Indiferente<br>(alto) | -    | QT + IT          |

Tabla 2. Resumen de los marcadores moleculares y tratamientos de los distintos subtipos del cáncer de mama. Fuente: elaboración propia.

- **Luminal A**

Es el más frecuente de los luminales (118). Suele ser de bajo grado y baja proliferación (6). Expresa fuertemente RE y RPg (6). Tiene un pronóstico favorable, con menor incidencia de recaídas y mayor índice de supervivencia (118). Presenta una respuesta escasa a la QT y excelente a la terapia endocrina (TE) (112). Por tanto, su tratamiento incluye la TE exclusivamente en la mayoría de casos y, en determinadas ocasiones, añadida a la QT (6,117).

- **Luminal B**

Suele ser de alto grado y alta proliferación (6). Expresa receptores hormonales en grados variables (6). Puede ser HER2 negativo o positivo (luminal-HER2) (6). Son los luminales de peor pronóstico (118). Responde mejor a la QT que a la TE (112). En caso de ser HER2 negativo, su tratamiento consiste en QT seguida de TE adyuvante (6). En cambio, los luminal-HER2 se tratan con QT y anti-HER2, y TE adyuvante (6,117).

- **HER2**

El subtipo HER2 era el más agresivo y con la mayor mortalidad y menor supervivencia. Sin embargo, con la IT, su pronóstico ha mejorado (112). Su tratamiento consiste en QT y anti-HER2 (6,117).

- **TN**

Suele ser de alto grado (112). Es el de mayor mortalidad y el que presenta menor respuesta a la terapia sistémica (112). Su tratamiento consiste en QT e IT con pembrolizumab (6,117).

### **3. ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE MAMA**

Con fines pronósticos y terapéuticos, se emplea el sistema de estadificación TNM (tumor primario [T], ganglios regionales [N] y metástasis a distancia [M]) de la octava edición del manual de estadificación publicado por el Comité Conjunto Americano sobre el Cáncer (AJCC) y la Unión Internacional de Control del Cáncer (UICC). Consiste en una clasificación anatómica que aporta información sobre la extensión de la enfermedad (Tablas 3-7). En su última edición del año 2017, este sistema incorporó biomarcadores tumorales como el grado histológico, RE, RPg, HER2 y Ki-67 y, para determinados subgrupos, un panel genómico, con la finalidad de precisar la información pronóstica y seleccionar terapias sistémicas que mejoren la supervivencia. Esto se debe a que el cáncer de mama es una enfermedad compleja y heterogénea, con varios subtipos que presentan diferentes características inmunohistoquímicas que le confieren diferente pronóstico, recurrencia, diseminación y sensibilidad a distintas terapias disponibles (112).

Este sistema de estadificación se aplica tanto al carcinoma invasivo como al CDIS (112).

Se debe determinar el estadio clínico previo al tratamiento quirúrgico y/o TSP, y el estadio patológico tras la cirugía. El estadio clínico se basa en los hallazgos derivados de la historia clínica, la exploración física y cualquier prueba de imagen

realizada en los primeros cuatro meses tras el diagnóstico o hasta la cirugía. También incluye los resultados de Anatomía Patológica procedentes de las biopsias de las lesiones sospechosas. Los aspectos más relevantes en el estadio clínico son el tamaño tumoral, la invasión de la pared torácica y la presencia o ausencia de metástasis ganglionares o a distancia (112).

El cáncer de mama no metastásico se clasifica en dos categorías:

- Estadio temprano: pacientes con enfermedad en estadio I, IIA o IIB (T2N1).
- Localmente avanzado: pacientes con enfermedad en estadio IIB (T3N0) y del IIIA al IIIC.

Cuando el diagnóstico se hace de manera temprana, la estadificación locorregional se realiza mediante mamografía, ecografía mamaria y de territorios ganglionares y RM, dado que las metástasis en pacientes asintomáticas son raras y la mayoría no se beneficia de pruebas de laboratorio integrales (incluidos marcadores tumorales y estadificación radiológica).

La tomografía computarizada (TC) del tórax y métodos de imagen en abdomen (ecografía, TC o RM) se considerarían para la detección de metástasis en pacientes con los siguientes criterios:

- Ganglios axilares clínicamente positivos.
- Tumores grandes (de más de 5 cm).
- Biología agresiva.
- Signos clínicos, síntomas o valores de laboratorio que sugieran la presencia de metástasis.

Los métodos de imagen dual que combinan pruebas funcionales y anatómicas, como la tomografía por emisión de positrones (PET-TC) con fluorodesoxiglucosa, pueden ser útiles cuando los métodos de imagen anteriormente descritos no son concluyentes. La PET-TC puede reemplazar las técnicas de imagen tradicionales en pacientes de alto riesgo, aunque en casos de cáncer lobulillar y tumores de bajo grado puede ser menos sensible (6).

| <b>T</b>           | <b>CRITERIOS</b>                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tx</b>          | No se puede evaluar el tumor primario.                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>T0</b>          | No hay evidencia de tumor primario.                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Tis o CDIS</b>  | Carcinoma ductal <i>in situ</i> .                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Tis (Paget)</b> | Enfermedad de Paget del pezón no asociado a carcinoma invasivo y/o CDIS en el parénquima mamario subyacente. Los carcinomas en el parénquima mamario asociados a la enfermedad de Paget se clasifican según el tamaño y las características de la enfermedad parenquimatosa. |
| <b>T1</b>          | Tumor $\leq$ 20 mm de diámetro mayor.                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>T1mi</b>        | Tumor $\leq$ 1 mm.                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>T1a</b>         | Tumor $>$ 1 mm pero $\leq$ 5 mm. Las medidas entre 1,1 mm y 1,9 mm se deben redondear a 2 mm.                                                                                                                                                                                |
| <b>T1b</b>         | Tumor $>$ 5 mm pero $\leq$ 10 mm.                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>T1c</b>         | Tumor $>$ 10 mm pero $\leq$ 20 mm.                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>T2</b>          | Tumor $>$ 20 mm pero $\leq$ 50 mm.                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>T3</b>          | Tumor $>$ 50 mm.                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>T4</b>          | Cualquier tamaño tumoral con extensión directa a la pared torácica y/o piel (ulceración o nódulos macroscópicos). Solo la invasión de la dermis no se clasifica como T4.                                                                                                     |
| <b>T4a</b>         | Extensión a la pared torácica (no incluye la invasión del músculo pectoral solo).                                                                                                                                                                                            |
| <b>T4b</b>         | Ulceración y/o nódulos macroscópicos satélite ipsilaterales y/o edema de la piel (incluyendo la piel de naranja), que no cumpla los criterios de carcinoma inflamatorio.                                                                                                     |
| <b>T4c</b>         | T4a + T4b.                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>T4d</b>         | Carcinoma inflamatorio.                                                                                                                                                                                                                                                      |

Tabla 3. Definición clínica y patológica del tumor primario (T) (112,119).

| <b>cN</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <b>CRITERIOS</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>cNx</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                       | No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales (incluye los casos de linfadenectomía previa).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>cN0</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                       | No hay ganglios linfáticos regionales metastásicos.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>cN1</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Metástasis en ganglios linfáticos axilares de los niveles I o II de Berg ipsilaterales, móviles.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>cN1mi</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Micrometástasis (aproximadamente 200 células, mayores de 0,2 mm, pero inferiores a 2,0 mm).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>cN2</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Metástasis en ganglios linfáticos axilares de los niveles I o II de Berg ipsilaterales, adheridos, o en ganglios linfáticos de la cadena mamaria interna ipsilateral en ausencia de ganglios axilares metastásicos.                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>cN2a</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Metástasis en ganglios linfáticos axilares de los niveles I o II de Berg ipsilaterales, adheridos.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>cN2b</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Metástasis solo en ganglios linfáticos de la cadena mamaria interna ipsilateral en ausencia de ganglios axilares metastásicos.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>cN3</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales (nivel III de Berg) independientemente de la afectación de los niveles I y II, o metástasis en ganglios linfáticos de la cadena mamaria interna ipsilateral con metástasis en los ganglios axilares de los niveles I y II, o metástasis en los ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales con o sin afectación de los ganglios axilares o de la cadena mamaria interna |
| <b>cN3a</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>cN3b</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Metástasis en ganglios linfáticos de la cadena mamaria interna ipsilateral y axilares de los niveles I y II de Berg.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>cN3c</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Metástasis en los ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <p>Notas: Los ganglios linfáticos intramamarios se categorizan como ganglios linfáticos axilares del nivel I de Berg. Los sufijos (sn) y (f) se deben añadir para referir si la confirmación se ha realizado mediante biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) o BAG, respectivamente.</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

Tabla 4. Definición clínica de los ganglios linfáticos regionales (cN) (112,119).

| <b>pN</b>        | <b>CRITERIOS</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>pNX</b>       | No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>pN0</b>       | No hay metástasis ganglionares regionales o solo hay células tumorales aisladas.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>pN0(i+)</b>   | Solo hay células tumorales aisladas en ganglios linfáticos regionales.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>pN0(mol+)</b> | No hay células tumorales aisladas (hallazgos moleculares positivos).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>pN1</b>       | Micrometástasis, o metástasis en 1-3 ganglios linfáticos axilares, o metástasis en BSGC de la cadena mamaria interna.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>pN1mi</b>     | Micrometástasis (aproximadamente 200 células, mayores de 0,2 mm, pero inferiores a 2,0 mm).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>pN1a</b>      | Metástasis en 1-3 ganglios linfáticos axilares.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>pN1b</b>      | Metástasis en ganglio centinela de la cadena mamaria interna ipsilateral, excluyendo células tumorales aisladas.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>pN1c</b>      | pN1a + pN1b.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>pN2</b>       | Metástasis en 4-9 ganglios linfáticos axilares, o metástasis en ganglios linfáticos de la cadena mamaria interna ipsilateral por imagen en ausencia de ganglios linfáticos axilares metastásicos                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>pN2a</b>      | Metástasis en 4-9 ganglios linfáticos axilares.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>pN2b</b>      | Metástasis en ganglios linfáticos de la cadena mamaria interna ipsilateral con o sin confirmación microscópica, con ganglios linfáticos axilares patológicamente negativos.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>pN3</b>       | Metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares, o metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares (nivel III de Berg), o metástasis en ganglios linfáticos de la cadena mamaria interna ipsilateral por imagen en presencia de uno o más ganglios positivos en los niveles axilares I o II, o metástasis en más de tres ganglios linfáticos axilares y micro o macrometástasis en BSGC de la cadena mamaria interna ipsilateral, o metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales. |

|                                                                                                                                    |                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>pN3a</b>                                                                                                                        | Metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares, o metástasis en ganglios infraclaviculares (nivel III de Berg). |
| <b>pN3b</b>                                                                                                                        | pN1a o pN2a en presencia de cN2b, o pN2a en presencia de pN1b.                                                       |
| <b>pN3c</b>                                                                                                                        | Metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales.                                                   |
| Nota: los sufijos (sn) y (f) se deben añadir para referir si la confirmación se ha realizado mediante BSGC o BAG, respectivamente. |                                                                                                                      |

Tabla 5. Definición patológica de los ganglios linfáticos regionales (pN) (112,119).

| <b>M</b>                                                                                                  | <b>CRITERIOS</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>M0</b>                                                                                                 | No hay evidencia clínica ni radiológica de metástasis a distancia                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>cM0(i+)</b>                                                                                            | No hay evidencia clínica o radiológica de metástasis a distancia en presencia de células tumorales o depósitos de no más de 0,2 mm detectados microscópicamente o mediante técnicas moleculares en sangre, médula ósea u otro tejido ganglionar no regional en una paciente sin síntomas ni signos de metástasis. |
| <b>cM1</b>                                                                                                | Metástasis a distancia detectadas por medios clínicos y radiológicos.                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>pM1</b>                                                                                                | Cualquier metástasis histológicamente comprobada en órganos distantes, o metástasis mayores de 0,2 mm en ganglios no regionales.                                                                                                                                                                                  |
| Nota: ganglio linfático no regional incluye los cervicales y los de cadena mamaria interna contralateral. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

Tabla 6. Definición de las metástasis a distancia (M) (112,119).

| <b>T</b> | <b>N</b> | <b>M</b> | <b>ESTADIO</b> |
|----------|----------|----------|----------------|
| Tis      | N0       | M0       | 0              |
| T1       | N0       | M0       | IA             |
| T0       | N1mi     | M0       | IB             |
| T1       | N1mi     | M0       | IB             |
| T0       | N1       | M0       | IIA            |
| T1       | N1       | M0       | IIA            |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |             |    |      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|----|------|
| T2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | N0          | M0 | IIA  |
| T2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | N1          | M0 | IIB  |
| T3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | N0          | M0 | IIB  |
| T0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | N2          | M0 | IIIA |
| T1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | N2          | M0 | IIIA |
| T2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | N2          | M0 | IIIA |
| T3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | N1          | M0 | IIIA |
| T3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | N2          | M0 | IIIA |
| T4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | N0          | M0 | IIIB |
| T4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | N1          | M0 | IIIB |
| T4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | N2          | M0 | IIIB |
| Cualquier T                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | N3          | M0 | IIIC |
| Cualquier T                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Cualquier N | M1 | IV   |
| <p>Notas: T1 incluye el T1mi. T2, T3 y T4 con N1mi se estadifican usando la categoría N1. M0 incluye M0(i+). En caso de M1 antes de la TSP, el estadio es el IV y permanece en estadio IV independientemente de la respuesta a la TSP. La designación del estadio puede cambiarse si los estudios de imagen posquirúrgicos revelan la presencia de metástasis a distancia, siempre que los estudios se realicen dentro de los 4 meses posteriores al diagnóstico en ausencia de progresión de la enfermedad, y siempre que la paciente no haya recibido TSP. La estadificación tras la TSP se indica con el prefijo "yc" o "yp" en la clasificación T y N. No hay estadios anatómicos en caso de pCR (respuesta patológica completa) a la TSP.</p> |             |    |      |

Tabla 7. Estadificación anatómica del cáncer de mama (112,119). Debido a su complejidad y a que supera los límites de este estudio, no se muestra la estadificación que incluye los biomarcadores. Puede consultarse en el manual TNM de la 8ª edición de la AJCC (112).

## **4. TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA**

El abordaje del cáncer de mama requiere de un equipo multidisciplinar que proponga un tratamiento personalizado para cada paciente, teniendo en cuenta factores como: edad de la paciente, estado general de salud, estadio clínico, subtipo tumoral, marcadores genéticos de riesgo como el BRCA 1 y 2, eficacia de los tratamientos locales y sistémicos disponibles, respuesta tumoral a la TSP y preferencias de la paciente (120).

El abordaje multidisciplinar incluye, entre otros profesionales, oncología quirúrgica, oncología radioterápica y oncología médica, que ha contribuido a la reducción de su mortalidad (121).

En el tratamiento de esta enfermedad se dispone de terapias locales (cirugía, radioterapia) y sistémicas (TE, QT, IT). Nos centraremos en el papel de la cirugía y de la TSP.

### **4.1. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO**

La cirugía conservadora de la mama es el tratamiento quirúrgico de elección en la mayoría de los casos, seguida de radioterapia (RT). Es prioritario obtener tanto un resultado oncológico como estético (120).

La cirugía conservadora de la mama se define como la resección completa del tumor con un margen de tejido sano (Figura 19A). Dependiendo de cuánto tejido se extirpe, se denomina tumorectomía, cuadrantectomía, mastectomía parcial o mastectomía segmentaria (7).

Las indicaciones de cirugía conservadora incluyen la ausencia de multicentricidad y de microcalcificaciones difusas en más de un cuadrante, relación entre el tamaño del tumor y el tamaño de la mama que permita un aceptable resultado estético (se puede considerar apropiado un tamaño tumoral de hasta 4 cm), obtención de un margen libre adecuado y no existir contraindicación para RT (embarazo, enfermedades del colágeno, RT previa) (122).

En las últimas décadas, el tratamiento del cáncer de mama operable ha evolucionado hacia procedimientos menos agresivos, lo que ha permitido alcanzar un alto porcentaje de cirugías conservadoras. En España, seis de cada diez intervenciones quirúrgicas del cáncer de mama son conservadoras, situando a nuestro país en la octava posición dentro de la Unión Europea (7).

Cuando la cirugía conservadora no sea posible, se debe recurrir a la mastectomía radical o modificada con reconstrucción mamaria inmediata o diferida (Figura 19B). En el caso del carcinoma inflamatorio, el tratamiento quirúrgico de elección es la mastectomía sin reconstrucción mamaria inmediata para no retrasar la administración de RT (120).

La cirugía se puede adaptar según la extensión del tumor residual tras la TSP, que se valora mediante pruebas de imagen, siendo la RM el patrón de oro actualmente (120).

En cuanto a la axila, tras la TSP se realiza la BSGC en pacientes con N0 o N1 previo que se hayan negativizado. Durante la cirugía deben extraerse más de un ganglio centinela, incluyendo el marcado. Se realizará linfadenectomía axilar en aquellas pacientes con resultado del ganglio centinela positivo (incluyendo células tumorales aisladas) (122).



Figura 19. Tipos de cirugía mamaria. A) Paciente con cirugía conservadora de la mama izquierda. B) Paciente con mastectomía izquierda. Fuente: Piñero Madrona A. Senología clínica. 1ª ed. Murcia: Diego Marín Librero-Editor S.L.; 2024. ISBN: 978-84-19991-36-2.

## 4.2. TERAPIA SISTÉMICA PRIMARIA O NEOADYUVANCIA

La TSP consiste en el tratamiento estándar para las pacientes con cáncer de mama inflamatorio o tumores localmente avanzados inoperables (120,123), con el objetivo de reducir el volumen tumoral, convertirlo en resecable, facilitar la cirugía, incrementar las tasas de cirugía conservadora y mejorar los resultados estéticos. Además, en carcinomas operables, se ha asociado a una menor recurrencia local y a distancia, al iniciar precozmente el tratamiento de posibles focos micrometastásicos (112,123,124). También puede contemplarse en pacientes con contraindicaciones temporales para la cirugía (123).

Diversos estudios han demostrado que la respuesta a la TSP tiene valor pronóstico (112). Si bien los ensayos clínicos comparativos entre tratamiento adyuvante y TSP no han evidenciado diferencias significativas en la supervivencia global, alcanzar la respuesta patológica completa (pCR) se asocia a un mayor beneficio en la supervivencia libre de enfermedad y global, especialmente en subtipos biológicamente agresivos (125–127).

Por tanto, la TSP no solo mejora las opciones quirúrgicas en la mama y axila, sino que también permite valorar *in vivo* la sensibilidad tumoral y adaptar el tratamiento adyuvante en función de la respuesta obtenida (120).

La TSP está indicada en pacientes con estadio II o III y perfiles biológicos agresivos, como HER2, TN o Ki-67 elevado (120). Es decir, está indicada en tumores de gran tamaño (mayores de 2 cm) y/o con afectación axilar con subtipos sensibles a la QT o a terapias dirigidas (6).

Las recomendaciones actuales de las principales sociedades científicas internacionales coinciden en gran medida en la selección de la TSP en función del inmunofenotipo tumoral (128,129).

En tumores luminales A, la TSP debe individualizarse. En mujeres posmenopáusicas, se recomienda la TE neoadyuvante, preferiblemente con inhibidores de la aromatasa durante un mínimo de 6 meses (120,130). Esta estrategia, aunque logra menores tasas de pCR y requiere más tiempo para la respuesta, puede ser adecuada en casos como tumores T3 o N2 (130). En premenopáusicas, se reserva para situaciones seleccionadas, con supresión

ovárica e inhibidores de aromatasa (122,123). La QT neoadyuvante se reserva para situaciones de alto riesgo (128,129).

En tumores luminales B de riesgo intermedio-alto, caracterizados por mayor proliferación, menor expresión hormonal, grado histológico elevado, afectación ganglionar o pacientes jóvenes, se recomienda la QT neoadyuvante. Los esquemas estándar incluyen combinaciones secuenciales de antraciclinas y taxanos (128,129). La QT neoadyuvante en el subtipo luminal B puede mejorar las opciones quirúrgicas, aunque rara vez se alcanza la pCR (120).

En el inmunofenotipo HER2 en tumores mayores de 2 cm o con afectación ganglionar, se recomienda la QT (taxanos con o sin antraciclinas o carboplatino) combinada con dos anticuerpos monoclonales (trastuzumab y pertuzumab). Este régimen logra mayores tasas de pCR y menor riesgo de recurrencia (128,129). Si se alcanza la pCR, se debe completar un año de tratamiento anti-HER2, mientras que en casos de enfermedad residual está indicado el uso de trastuzumab emtansina (T-DM1) durante 14 ciclos (120).

En el subtipo molecular TN con tumores en estadio T1 c y superior o con afectación ganglionar, la incorporación de carboplatino al esquema de antraciclinas y taxanos reduce el riesgo de recurrencia e incrementa la tasa de pCR, aunque sin un impacto claro en la supervivencia (122,123). Actualmente, el esquema estándar combina agentes quimioterápicos (antraciclinas, taxanos y carboplatino) con IT (pembrolizumab) (120). Si no se alcanza la pCR tras la TSP, están indicadas terapias adyuvantes complementarias, como capecitabina o, en pacientes portadoras de mutaciones BRCA, u olaparib (128,129).

En resumen, la TSP consiste en un régimen personalizado ajustado a la biología tumoral, con un uso preferente de la TE en luminal A, QT en luminal B, y esquemas combinados e intensivos de QT e IT en HER2 y TN.

#### **4.2.1. EVALUACIÓN PRE-TSP (6,122,131)**

Ante toda paciente diagnosticada de cáncer de mama, se debe realizar una valoración general de la mujer (historia clínica, estado menopáusico, antecedentes personales y familiares), del tumor primario (mediante exploración

física, pruebas de imagen y estudio anatomopatológico) y axila (mediante ecografía y estudio anatomopatológico).

Se requiere una adecuada clasificación y estadificación de las pacientes con carcinoma de mama invasivo y CDIS, de acuerdo con los aspectos comentados anteriormente en relación con el tipo histológico, biomarcadores y sistema TNM de la 8ª edición de la AJCC.

En aquellas pacientes candidatas a TSP, es necesario realizar un estudio mamográfico, así como ecografía mamaria y axilar y RM mamaria, lo más próximo posible al inicio del tratamiento (en un plazo inferior a dos semanas, y con una separación máxima entre pruebas de una semana). El objetivo es determinar la extensión de la enfermedad, establecer el estadio locorregional y realizar el cribado de la mama contralateral.

Si bien la presencia de enfermedad metastásica manifiesta alteraría el plan de tratamiento, la probabilidad de detectarla con estudios de imagen de rutina, en ausencia de síntomas o de hallazgos sospechosos, es baja y sólo se realizaría en casos seleccionados como se ha comentado anteriormente, estableciendo una estadificación TNM desde el punto de vista radiológico y clínico (cTNM).

Es necesario obtener una muestra del tumor primario y de, al menos, un ganglio sospechoso para su análisis anatomopatológico. Además, se debe realizar un marcaje con clip o semilla guiado por imagen, tanto del tumor primario (en aquellas pacientes en las que se prevea que se someterán a cirugía conservadora), como en uno de los ganglios axilares afectados en los casos clasificados como N1. Su finalidad es facilitar la localización quirúrgica de las lesiones en caso de alcanzar la pCR tras la TSP.

El análisis patológico confirmará el diagnóstico e informará sobre el tipo histológico del tumor y biomarcadores explicados anteriormente. Además, establecerá el estadiaje TNM histológico (pTNM).

#### **4.2.2. EVALUACIÓN POST-TSP**

Debido a que la respuesta a la TSP condiciona en gran parte el tratamiento local y sistémico posterior e influye en el pronóstico, es importante la correcta evaluación de la misma (6).

La mayoría de los estudios sobre TSP utilizan la pCR como criterio principal de valoración. En la actualidad, la única forma de evidenciar la pCR es el análisis histopatológico del lecho tumoral obtenido mediante cirugía. Su importancia radica en su valor pronóstico y en la necesidad de terapia adyuvante adicional en los tumores HER2 y TN (123).

La evaluación de la respuesta a la TSP incluye aspectos clínicos, radiológicos y patológicos de la mama y axila, debiendo obtener una meticulosa correlación entre ellos para garantizar que el lecho tumoral se haya examinado minuciosamente para descartar enfermedad residual (123).

#### **4.2.2.1. EVALUACIÓN POST-TSP RADIOLÓGICA**

Es recomendable la realización de un nuevo estudio de imagen en un plazo máximo de dos semanas desde la fecha del último ciclo de la TSP y dos semanas antes de la intervención quirúrgica, para valorar la respuesta y planificar la cirugía (13).

Actualmente, no se dispone de guías de práctica clínica que establezcan qué pruebas se deben realizar tras la TSP. No obstante, se deben realizar las mismas modalidades de imagen con los mismos protocolos que se emplearon en el estudio inicial (131).

En caso de realizar una prueba con contraste yodado y otra con contraste basado en gadolinio el mismo día, se debe tener la precaución de hacer primero la CEM y luego la RM (para no interferir en la RI-CEM), o bien separarse un máximo de una semana.

No hay suficiente evidencia científica sobre el beneficio de realizar pruebas de imagen de rutina para valorar progresión de la enfermedad, debido a su infrecuencia, sobre todo durante la TSP. Éstas se deberían de llevar a cabo en caso de sospecha clínica de progresión, con la misma modalidad de imagen que el estudio basal (123).

La TSP altera la vascularización de la mama, de manera que disminuye el realce tanto del tejido fibroglandular como el de la lesión tumoral. La persistencia de realce tras la TSP, incluso tardío, debe ser sospechoso de enfermedad residual (132).

### **A) Modalidades de evaluación de la TSP**

Los métodos convencionales para valorar la respuesta a la TSP han sido la exploración física, MD, US y RM (131). Sin embargo, hay multitud de pruebas estudiadas en este ámbito.

La respuesta del tumor a la TSP suele manifestarse inicialmente mediante cambios en sus características como la vascularización y la permeabilidad vascular, la celularidad, la composición bioquímica y el metabolismo, más que a través de la reducción de su tamaño. Por ello, para la monitorización del tratamiento se requieren pruebas funcionales, más allá de las puramente morfológicas. Las pruebas convencionales como la MD, US y RM sin contraste presentan limitaciones en este contexto. En cambio, las modalidades de imagen como la RM con contraste dinámico, DWI-ADC, espectroscopia, CEUS, CEM y PET-TC son capaces de cuantificar diferentes funciones tumorales, por lo que han adquirido un papel creciente en la evaluación y predicción de la respuesta a la TSP. Cada una de estas técnicas ofrece ventajas específicas: la RM con contraste y la CEUS permiten medir cuantitativamente parámetros cinéticos relacionados con la perfusión y la permeabilidad vascular del tumor, la CEM evalúa la vascularización tumoral, la DWI-ADC estima la celularidad, la espectroscopia identifica los metabolitos del tumor y la PET-TC valora el metabolismo tumoral (133).

- **Exploración física**

La seguridad del examen clínico para determinar la pCR es inferior a la de las pruebas de imagen, puesto que la presencia de tejido fibroso tras la TSP puede sobreestimar la enfermedad residual y la ausencia de palpación de una lesión sospechosa no confirma la pCR (131).

- **Mamografía**

La MD es más sensible que la exploración física para detectar enfermedad residual. Sin embargo, es poco específica y puede infraestimar el grado de respuesta al tratamiento (131).

El tumor residual puede ser difícil de medir en caso de distorsiones de la arquitectura y de nódulos con márgenes oscurecidos, indefinidos o espiculados (131). Este inconveniente se puede resolver con la TDM, que permite realizar mediciones más precisas al reducir el solapamiento con el tejido fibroglandular (134).

Aunque la MD es la mejor prueba para visualizar las microcalcificaciones, presenta limitaciones en la valoración de la respuesta tumoral, puesto que la persistencia de las mismas tras la TSP no se correlaciona con la existencia de tumor viable (135,136). Además, su precisión en la predicción del tamaño tumoral ante microcalcificaciones residuales depende del subtipo tumoral. En general, se correlaciona peor que la RM con la anatomía patológica, excepto en el subtipo luminal A (137,138).

- **Mamografía con contraste**

La CEM ha mostrado su utilidad en pacientes sometidas a TSP, dado que refleja la variación de la angiogénesis tumoral al consistir en una prueba de imagen con contraste iv. A lo largo de este trabajo se desarrollarán en detalle sus capacidades en este ámbito.

Dado el creciente interés de la CEM en la monitorización de la TSP, además de realizar estudios comparativos con otras modalidades de imagen, se han realizado investigaciones de radiómica. Las características intratumorales y peritumorales basadas en la CEM han mostrado potencial para predecir el efecto de la TSP en el carcinoma de mama (139,140).

- **Tomosíntesis**

Hasta la fecha, hay escasos estudios publicados de la TDM y la CET en la evaluación de la respuesta a la TSP. Además, no se ha valorado su precisión en función del subtipo tumoral.

Con respecto a la TDM, los estudios concluyen que tiene mayor precisión para predecir la respuesta a la TSP en comparación con la MD (141) y que su adición a otras modalidades ayuda a una evaluación más precisa de la respuesta tumoral (142). Al parecer, la TDM permite una predicción de la pCR y una evaluación del tamaño del tumor residual más precisa que la MD y US, y similar a la RM, sobre todo en los tumores luminal B (143,144). Aun así, la TDM tiende a sobreestimar el tamaño del tumor residual (144).

Con relación a la CET, los resultados de un estudio piloto muestran que presenta mayor especificidad, pero menor sensibilidad y seguridad que la CEM. En comparación con la RM, no hay diferencias significativas en cuanto a la seguridad diagnóstica. Aunque cuenta con un escaso tamaño muestral, concluye que la CET no mejora la exactitud para predecir la pCR ni el tamaño de la enfermedad residual (145).

En cambio, los resultados de otro estudio más reciente y con mayor tamaño muestral sugieren que no hay diferencias entre la CET y la CEM, pero la RM es más precisa. También compara a lectores experimentados y no experimentados, y concluyen que la confianza de los lectores es mayor con CET que con CEM (146).

A pesar de la alta aceptación de la CET por parte de las pacientes en comparación con la RM, tanto antes como al finalizar la TSP (147), el valor añadido de la CET sobre la CEM no es estadísticamente significativo y presenta mayor dosis de radiación (148,149).

- **Ecografía**

La ecografía es la mejor prueba para predecir la respuesta de los ganglios linfáticos axilares (150).

La ecografía mamaria ha demostrado una mayor capacidad que la MD para predecir el tamaño del tumor residual tras la TSP (151), y su precisión es

comparable a la de la RM (152). Sin embargo, solo muestra una correlación moderada con la anatomía patológica (153), ya que tiende a infraestimar el tamaño tumoral.

Mediante el modo B se puede valorar el cambio en la ecogenicidad tumoral como predictor de respuesta con una precisión significativa y puede considerarse en el seguimiento de la TSP (154).

La ecografía Doppler color y espectral permiten un análisis cualitativo y semicuantitativo de la vascularización tumoral determinando parámetros como el índice de resistencia, el índice de pulsatilidad y la velocidad pico sistólica. Ha demostrado su potencial como prueba de imagen funcional para monitorizar la respuesta a la TSP. Sin embargo, no puede cuantificar la perfusión. Además, los resultados de los estudios publicados no son concluyentes. El aumento o la estabilidad de la vascularización del tumor mediante ecografía Doppler indica que no hay respuesta al tratamiento, mientras que la disminución refleja buena respuesta, pero no distingue entre respuesta completa o persistencia de enfermedad residual (155,156).

Además, parece depender del subtipo histológico y molecular, de manera que muestra mejor correlación con los CDI y con los tumores TN (157,158).

Por tanto, la ecografía presenta limitaciones para asegurar la respuesta tumoral a la TSP, sobre todo en tumores más pequeños y cuando persiste tejido residual al no poder distinguir entre tumor viable y fibrosis, pues no dispone de parámetros en modo B ni Doppler que predigan la respuesta completa. Esto implica que, en caso de disponer únicamente de la ecografía como prueba para monitorizar la TSP, sería necesaria una biopsia tras el fin del tratamiento para determinar con seguridad si persiste enfermedad residual y así optimizar el manejo (156).

- **Ecografía con contraste**

La presencia de realce en el lecho tumoral puede ser consecuencia de persistencia de tejido maligno o bien de cambios reactivos inducidos por el tratamiento. Además, también puede haber enfermedad residual con escaso realce debido a su pequeño tamaño, por lo que requiere menor suministro

vascular, lo que limita su visualización mediante CEUS. En los tumores respondedores, la curva de tiempo-intensidad se muestra más débil y lenta en comparación con la curva que mostraba previamente al tratamiento, debido a los cambios en los parámetros cinéticos producidos por los efectos de la TSP en el tumor y su microvascularización (95).

Algunos estudios han demostrado que es tan eficaz como la RM en predecir la respuesta patológica, incluso con una mejor correlación del tamaño del tumor que la RM cuando persiste enfermedad residual (159). Sin embargo, el pequeño tamaño muestral de cada estudio limita su poder estadístico para extraer conclusiones definitivas. Se deben tener en cuenta una serie de cuestiones a la hora de evaluar la técnica de CEUS para estimar la respuesta a la TSP, y se necesitan ensayos clínicos a gran escala y bien diseñados para evaluar el valor diagnóstico de esta prueba (96). Además, hasta donde sabemos, no hay estudios que evalúen su precisión en función del subtipo tumoral.

- **Elastosonografía**

Los estudios publicados hasta la fecha que han evaluado la elastosonografía en pacientes con cáncer de mama sometidas a TSP muestran resultados prometedores, con una disminución de la rigidez y una relación estadísticamente significativa con la respuesta patológica, comparable a otros datos obtenidos mediante técnicas de imagen funcional (97,160–163).

La SWE muestra un rendimiento similar a la elastografía de compresión para predecir la respuesta a la TSP, pero la SWE predice mejor la enfermedad residual (164), además de presentar la ventaja de tener mayor reproducibilidad intra e interobservador.

También se ha evaluado la SWE en la predicción de la eficacia de la TSP en función del tipo molecular (165). Parece que la SWE es más útil para predecir la respuesta en los tumores de tipo luminal B y HER2, en comparación con los de tipo luminal A y TN (166).

La SWE presenta mayor sensibilidad, especificidad y exactitud diagnóstica que la ecografía en modo B (167). La combinación de ambas es útil para determinar enfermedad residual, incluso comparable a la RM (168).

Aunque la reducción de la rigidez evaluada mediante la elastosonografía durante la TSP podría ser un potencial indicador de respuesta, se necesitan más estudios para validar esta técnica en este contexto clínico.

- **RM**

Actualmente la RM es considerada la modalidad de imagen más precisa para evaluar la TSP, con una alta concordancia con los resultados de la anatomía patológica (18). Permite evaluar el tamaño del tumor residual y cambios en el comportamiento tumoral tras el tratamiento (99).

En la medición del tamaño del tumor residual, la RM es el método más seguro en comparación con otras pruebas de imagen que no emplean contraste iv, por la limitación de éstas en distinguir entre cambios fibróticos y tejido vascularizado que refleje enfermedad residual (169). No obstante, la RM puede infraestimar o sobreestimar el tamaño tumoral debido a múltiples factores (99).

La estimación del tamaño puede estar influenciada por el subtipo tumoral. En tumores TN o HER2 es más fiable que en los tumores con receptores hormonales positivos. Esto se debe a que los tumores TN y HER2 suelen manifestarse como masas, mientras que los tumores luminales suelen mostrarse como realces no masa que se reducen a múltiples pequeños focos de realce tras la TSP, de manera que es más difícil precisar su tamaño (170–174).

De igual modo, el patrón de respuesta del tumor a la TSP también afecta a la medición del tamaño: cuando la respuesta es fragmentada, la RM tiende a infraestimar, mientras que cuando aparecen cambios inflamatorios reactivos y fibrosis en el lecho tumoral, tiende a sobreestimar (175).

Además, la RM tiende a infraestimar el tamaño en los carcinomas lobulillares en comparación con los ductales. Los motivos de la menor sensibilidad de la RM para los carcinomas lobulillares se debe a su patrón de crecimiento difuso, su menor realce y su mayor positividad para receptores hormonales (176).

La infraestimación del tamaño del tumor residual puede conllevar una resección incompleta con márgenes quirúrgicos positivos con la necesidad de una nueva cirugía (131).

A pesar de que es posible que la captación de contraste del tumor residual tras la TSP se retrase debido a los efectos antiangiogénicos de la QT, y por tanto se infraestime el tamaño del tumor residual, es recomendable realizar la medición en la fase temprana del estudio dinámico (176,177).

La sobreestimación del tamaño tumoral se debe a cambios reactivos, como fibrosis e inflamación, que realzan tras la administración de contraste (178). El potencial impacto negativo de sobreestimar el tamaño del tumor residual recae en la resección de mayor cantidad de tejido durante la cirugía conservadora de mama, con la consecuente afectación en el resultado estético, o incluso puede influir en la decisión de mastectomía (131).

Los cambios producidos por la TSP en el tumor pueden ser evaluados en las secuencias dinámicas y en la secuencia de DWI-ADC, de manera que una disminución en la fase temprana del realce y un aumento de la intensidad de señal en los mapas de ADC son predictores de respuesta a la TSP (179–182). El uso combinado de secuencias dinámicas y de difusión mejora el rendimiento diagnóstico de la RM en la predicción de la respuesta patológica (183,184).

Las secuencias dinámicas presentan mayor especificidad para diferenciar la enfermedad residual de los cambios secundarios a la TSP, como la inflamación reactiva, esclerosis y necrosis circundantes, edema perilesional, lesiones dispersas múltiples, y la presencia de CDIS (185).

La secuencia de DWI-ADC es más sensible que las secuencias dinámicas en detectar pCR, por lo que es una herramienta complementaria en la evaluación de la TSP. Tras el tratamiento, los valores de ADC aumentan por la lisis celular y la necrosis, de manera que aumenta el espacio intersticial y se incrementa la difusión de las moléculas de agua. Estos cambios pueden ser medidos tras un ciclo de TSP y antes de que el tumor reduzca su tamaño (185–189).

La espectroscopia ofrece información sobre los metabolitos que contienen los tejidos. Para ello, se colocan uno o varios volúmenes de interés (VOI, del inglés *volumen of interest*) en la lesión, y se obtiene una gráfica. El pico de resonancia de los compuestos que contienen colina (Cho, del inglés *Choline*), localizado en aproximadamente 3,2 ppm, está elevado en las lesiones malignas en comparación con el tejido mamario y las lesiones benignas. Este pico de Cho

indica mayor recambio membranoso ocasionado por la proliferación celular. Hay estudios que han demostrado que el pico de Cho disminuye o desaparece en tumores con respuesta a la TSP (190–192). A pesar de sus prometedores resultados, la espectroscopia por RM sigue siendo una herramienta de investigación con ciertas limitaciones para implementarse en la práctica clínica diaria (193).

La seguridad diagnóstica de la RM es superior a la de la MD y US, y similar a la PET-TC (185). La RM predice mejor la enfermedad residual tras TSP, mientras que la PET-TC valora mejor la respuesta durante la TSP (194). Otra técnica en auge es la PET-RM, que apunta a ser una herramienta más potente para predecir la respuesta a TSP en comparación con la RM, pues la reducción metabólica del tumor se produce antes que la disminución de la vascularización y del tamaño tumoral (195).

Su seguridad diagnóstica y especificidad están influenciadas por el subtipo histológico y molecular del tumor, los regímenes de TSP y los patrones de respuesta a la TSP, como ya se ha comentado. Debido a estas limitaciones, como la respuesta radiológica completa por RM no siempre coincide con la respuesta patológica completa, la cirugía de la mama aún no puede ser evitada (18). Para mejorar su precisión diagnóstica, se debe tener en cuenta factores como el RPF, patrón de distribución tumoral, tamaño tumoral y análisis de la curva cinética. Y, en caso de estar disponible, realizar RM multiparamétrica.

- **Medicina nuclear**

Numerosos estudios han confirmado la eficacia de la PET-TC en la evaluación precoz de la respuesta a la TSP. Valora los cambios inducidos por el tratamiento en la captación de F-18 fluorodesoxiglucosa ( $^{18}\text{F}$ -FDG) por el tumor, medidos con parámetros como el valor de captación estandarizado (SUV, del inglés *standardized uptake value*), los cuales sirven para seleccionar a las pacientes que responden en una fase temprana (196,197). La respuesta metabólica completa se ha reconocido como un predictor de resultados prometedores durante la TSP (198). Sin embargo, este método de evaluación no se ha introducido en la práctica clínica habitual.

También se ha estudiado la mamografía por emisión de positrones (PEM, del inglés *positron emission mammography*). Consiste en la realización de una mamografía tras la administración iv de  $^{18}\text{F}$ -FDG. Ha mostrado una mayor sensibilidad y especificidad que la PET-TC, sobre todo para las lesiones de menor tamaño. Tiene mayor capacidad para detectar enfermedad residual invasiva y no invasiva que para predecir la pCR (199–201).

Además, se han analizado otros radiofármacos para la medición *in vivo* de la respuesta terapéutica (202). Por ejemplo, se han correlacionado cambios en la avidéz de la  $^{18}\text{F}$ -fluciclovina con la respuesta tumoral, un radiotrazador análogo de la leucina que representa el transporte de aminoácidos a las células (203).

Por otra parte, la imagen molecular de la mama (MBI, del inglés *molecular breast imaging*) es una técnica funcional que se realiza en una gammacámara y emplea un radiofármaco como el tecnecio ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) sestamibi. Éste se acumula en las mitocondrias de las células metabólicamente activas y su captación depende fundamentalmente de la vascularización, por lo que es útil en la detección del cáncer de mama. En comparación con la RM, la MBI es menos sensible, pero más específica para detectar enfermedad residual tras la TSP. Presenta mayor tasa de falsos negativos por su menor resolución espacial y por la reducción del metabolismo y vascularización tumoral tras la TSP. La precisión del tamaño del tumor residual es comparable a la RM (204). Su sensibilidad parece depender del subtipo tumoral, siendo más precisa en los TN y HER2 (205).

Estas técnicas de medicina nuclear presentan algunas limitaciones prácticas, ya que son costosas, emplean radiación ionizante, requieren más tiempo y necesitan de la administración intravenosa de un radiofármaco, por lo que su estudio se lleva a cabo con fines de investigación más que asistenciales (206).

## **B) Clasificación radiológica de la respuesta a la TSP**

Se encuentran disponibles diversas clasificaciones para evaluar la respuesta radiológica a la TSP, como la de la UICC y los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos versión 1.1 (RECIST 1.1, del inglés *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*), siendo este último el más empleado.

Los criterios RECIST 1.1 se utilizan para valorar la respuesta clínica al tratamiento no quirúrgico de tumores sólidos (Tabla 8). Tiene en cuenta la presencia de lesiones diana (lesiones medibles de  $\geq 10$  mm, máximo de dos lesiones por órgano hasta un total de cinco lesiones) y lesiones no diana, comparando la suma de los diámetros máximos de las lesiones diana con el estudio basal y/o el estudio nadir (estudio donde la suma de los diámetros fue menor) (207,208).

|                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Respuesta completa (RC)</b>          | Desaparición de todas las lesiones (diana y no diana) y ausencia de nuevas lesiones, tomando como referencia el estudio basal.<br>Reducción del eje corto de cualquier ganglio linfático patológico por debajo de los 10 mm.                                                               |
| <b>Respuesta parcial (RP)</b>           | Reducción $\geq 30\%$ en la suma de los diámetros de las lesiones diana, tomando como referencia el estudio basal.<br>Ausencia de progresión de las lesiones no diana.<br>Ausencia de nuevas lesiones.                                                                                     |
| <b>Progresión de la enfermedad (PE)</b> | Lesiones diana: incremento $\geq 20\%$ y absoluto $\geq 5$ mm en la suma de los diámetros, tomando como referencia el estudio nadir (si la suma más pequeña fue en el estudio basal, éste se considera el nadir).<br>Progresión de las lesiones no diana.<br>Aparición de nuevas lesiones. |
| <b>Enfermedad estable (EE)</b>          | Ni la suficiente reducción para RP ni el suficiente incremento para PE de las lesiones diana, tomando como referencia el estudio nadir.<br>Persistencia de al menos una de las lesiones no diana.<br>Ausencia de nuevas lesiones.                                                          |

Tabla 8. Tipos de respuesta tumoral según RECIST 1.1 (207). Fuente: elaboración propia.

Actualmente no se dispone de un informe estructurado en el BI-RADS para la evaluación por imágenes de la respuesta tumoral a la TSP. Como se ha mencionado, los criterios RECIST 1.1 se basan en cambios del tamaño tumoral, por lo que normalmente se refleja en el informe la comparación del tamaño del tumor antes y tras la TSP. También se suelen describir otros hallazgos como la disminución de la densidad mamográfica de la lesión, cambios en su ecoestructura en ecografía y si la respuesta es concéntrica o fragmentada (131).

#### **4.2.2.2. EVALUACIÓN POST-TSP PATOLÓGICA**

La extensión de la enfermedad residual en la mama y la axila tras la TSP se debe indicar en el informe patológico mediante la estadificación “yp” de la 8ª edición de la AJCC (112,123).

En la evaluación de la respuesta patológica no hay un método estándar y existe debate sobre si el concepto de pCR debe incluir o no componente residual no invasivo (123). Uno de los sistemas más aceptados y utilizados es la clasificación histológica de Miller y Payne (Tabla 9), basado en el grado de pérdida de celularidad tumoral en comparación con la biopsia diagnóstica (124,125). Consta de una escala de 5 categorías, correspondiendo los grados 1-4 a respuesta patológica parcial y el grado 5, a respuesta patológica completa. Considera que la pCR consiste únicamente en la ausencia de enfermedad invasiva residual, pudiendo persistir CDIS, pues éste no afecta al riesgo de recurrencia a distancia (124). Aun así, el CDIS debe extirparse completamente tras la TSP para lograr un margen negativo y minimizar el riesgo de recurrencia local posterior (209). Por tanto, con este sistema, la pCR se asigna cuando hay ausencia de carcinoma invasivo residual (ypT0/is) y ausencia de enfermedad medible ganglionar axilar (ypN0). No tiene en cuenta el tamaño tumoral residual macroscópico ni microscópico, pues la pérdida de celularidad global tras la TSP no se correlaciona con el tamaño tumoral debido a que, aunque se erradique el tumor, permanece un estroma fibroso. Además, esta clasificación predice la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global (124).

|                                                                                                                                                                                                                              |     |                                                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------------------------------------------------------------|
| <b>Grado 1</b>                                                                                                                                                                                                               | pPR | Ausencia de respuesta                                       |
| <b>Grado 2</b>                                                                                                                                                                                                               | pPR | Reducción de la celularidad < 30%                           |
| <b>Grado 3</b>                                                                                                                                                                                                               | pPR | Reducción de la celularidad 30-90%                          |
| <b>Grado 4</b>                                                                                                                                                                                                               | pPR | Reducción de la celularidad > 90%                           |
| <b>Grado 5</b>                                                                                                                                                                                                               | pCR | Ausencia de celularidad tumoral invasiva. Puede haber CDIS. |
| Nota: pPR (respuesta patológica parcial, del inglés <i>pathological partial response</i> ), pCR (respuesta patológica completa, del inglés <i>pathological complete response</i> ), CDIS (carcinoma ductal <i>in situ</i> ). |     |                                                             |

Tabla 9. Clasificación histológica de Miller y Payne en la evaluación tras la TSP (124).

El método de Miller y Payne valora por separado el estado ganglionar tras la TSP en cuatro categorías (Tabla 10) (210).

|            |                                                          |
|------------|----------------------------------------------------------|
| <b>N-A</b> | Ganglios linfáticos sin metástasis                       |
| <b>N-B</b> | Metástasis ganglionar sin respuesta terapéutica          |
| <b>N-C</b> | Metástasis ganglionar con respuesta terapéutica parcial  |
| <b>N-D</b> | Metástasis ganglionar con respuesta terapéutica completa |

Tabla 10. Respuesta ganglionar axilar propuesta por Miller y Payne (210).

## 5. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Las investigaciones se centran en la búsqueda de la mejor prueba de imagen mamaria que sea capaz de valorar con precisión la respuesta tumoral a la TSP, con el objetivo de evitar la cirugía en caso de alcanzar una respuesta radiológica completa que sea equivalente a una pCR (211).

Se cuestiona si la cirugía sigue siendo requerida en pacientes con pCR. En los casos con enfermedad residual, la cirugía es fundamental para reseca el tumor con un margen de seguridad. En cambio, para las pacientes con pCR, la cirugía podría limitarse a confirmar patológicamente la ausencia de enfermedad residual, pues parece ser terapéuticamente innecesaria (212). Además, se ha mostrado una mejora en la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes de ensayos clínicos en las que se ha evitado la cirugía (213).

La intervención quirúrgica podría omitirse si la pCR se puede predecir con seguridad utilizando una técnica alternativa a la cirugía para confirmarla. Dado que las pruebas de imagen por sí solas aún no son lo suficientemente fiables, se han llevado a cabo investigaciones sobre el análisis del lecho tumoral mediante métodos mínimamente invasivos (214–221). Esta estrategia tiene el potencial de cambiar la práctica clínica actual en pacientes seleccionadas que reciben TSP, con la finalidad de minimizar la agresividad del tratamiento y reducir las morbilidades asociadas.

El análisis del lecho quirúrgico mediante la BAG, normalmente ecoguiada, es menos representativo que la BAV guiada por US o estereotaxia, debido a la insuficiente muestra para su análisis patológico, lo que resulta en un mayor número de falsos negativos. Sin embargo, la BAV se asocia con más molestias para las pacientes y pueden ocasionar eventos hemorrágicos más graves (222). La BAV guiada por estereotaxia parece ser superior a la BAV ecoguiada para detectar pCR (223).

Además del tipo de biopsia (BAG o BAV), del tamaño de la aguja y de la modalidad de guía empleada (por US o estereotaxia), la precisión diagnóstica puede variar en función del subtipo molecular, así como de la heterogeneidad o el tamaño del tumor (224). Parece que la BAV en carcinomas ductales invasivos HER2 positivos o TN podría ser un método prometedor para desescalar el tratamiento quirúrgico (225).

Los estudios publicados sobre la utilidad de la biopsia en este escenario se basan en la evaluación de la respuesta mediante MD, US o RM. Hasta donde sabemos, ningún estudio ha valorado aún la utilidad de la CEM en este contexto.

Los ensayos clínicos disponibles hasta la fecha presentan diferencias en los diseños de los estudios, los criterios de selección de las pacientes, la prueba de valoración de la respuesta al tratamiento y la técnica de biopsia. Aun así, concluyen que los procedimientos intervencionistas guiados por imagen aún no son lo suficientemente precisos para identificar a las pacientes con pCR para la omisión de la cirugía, pero presentan resultados prometedores que se podrían optimizar con nuevas investigaciones al respecto (217,222,226).

El miedo reside en las consecuencias de obviar un tratamiento quirúrgico ante una supuesta pCR cuando en realidad persiste enfermedad residual mínima que cause una recurrencia local. Al menos un estudio demostró que en el seguimiento a corto plazo de las pacientes con pCR detectada tras BAV no se produjo recidiva local (227). En caso de persistir enfermedad residual no detectada, ésta podría controlarse mediante RT y/o tratamiento adyuvante, que es el manejo estándar actual, incluso en pacientes con pCR (224). Por ello, los ensayos futuros deben estar orientados a demostrar el beneficio de las técnicas mínimamente invasivas en términos de supervivencia. Un estudio sugiere que la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad a largo plazo es aceptable en pacientes no operadas que reciben RT, con bajas tasas de recurrencia local (228). Otro estudio no mostró diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global a los 5 años entre las pacientes con pCR no operadas y las pacientes con pCR operadas (229).

El último ensayo clínico en desarrollo tiene como objetivo comparar la no inferioridad de la supervivencia libre de enfermedad a cinco años entre las pacientes con carcinoma de mama TN, HER2 positivo o luminal B (debido a que estos responden mejor a la TSP) que no se sometan a cirugía tras alcanzar una pCR basada en RM y confirmada mediante BAV, y aquellas que, pese a presentar pCR, sí reciben una intervención quirúrgica. La finalidad es comprobar que la omisión del tratamiento quirúrgico puede considerarse una opción segura en pacientes seleccionadas que cumplan determinados criterios (230).

Otro asunto pendiente, en caso de lograr sustituir la cirugía por procedimientos mínimamente invasivos, o incluso ser capaces de evitar cualquier tipo de intervencionismo con el perfeccionamiento de las pruebas de imagen, sería establecer un protocolo de seguimiento para estas pacientes (224).



# HIPÓTESIS



## HIPÓTESIS

Tanto la RM con contraste iv como la CEM son capaces de reflejar la neoangiogénesis tumoral, un proceso esencial para el crecimiento, la progresión y la diseminación del cáncer de mama. Aunque numerosos estudios han comparado ambas pruebas en el contexto diagnóstico, son limitadas las investigaciones que han evaluado su utilidad para predecir la pCR tras la TSP. Los datos disponibles sugieren que la CEM ofrece una exactitud diagnóstica similar o incluso superior a la de la RM en la valoración de la respuesta tumoral (18).

Actualmente, la RM se considera la prueba de referencia en la monitorización de la TSP, mientras que la CEM se reserva para situaciones en las que aquella está contraindicada o no disponible (18). No obstante, la CEM ha emergido como una alternativa prometedora gracias a sus ventajas adicionales: mayor accesibilidad, mejor tolerancia por parte de las pacientes, menor susceptibilidad a artefactos, tiempos de adquisición y lectura más reducidos y un coste inferior. Estas características la convierten en una potencial candidata para sustituir a la RM en determinados escenarios clínicos (231).

Asimismo, en un contexto futuro en el que se plantea evitar incluso la cirugía conservadora de la mama, la CEM podría facilitar la realización de biopsias del lecho tumoral de manera más accesible y económica que la RM.

Por todo lo expuesto, resulta justificado explorar el rendimiento diagnóstico de la CEM en la valoración de la respuesta a la TSP, en comparación con el patrón oro actual, la RM, con el objetivo de optimizar la detección preoperatoria de la pCR.

En este sentido, la hipótesis del presente estudio plantea que la tasa de detección de la pCR tras la TSP en el carcinoma invasivo de mama es superior mediante CEM en comparación con la RM.



# OBJETIVOS



# OBJETIVOS

## OBJETIVO PRINCIPAL

1. Comparar la tasa de detección de respuesta patológica completa tras la terapia sistémica primaria en el carcinoma invasivo de mama entre la mamografía con contraste y la resonancia magnética.

## OBJETIVOS SECUNDARIOS

2. Analizar la concordancia de:

2.a. La medición tumoral interobservador entre radiólogos con distintos niveles de experiencia en las pruebas de imagen, antes y después de la TSP.

2.b. Las respuestas radiológicas obtenidas mediante mamografía con contraste y resonancia magnética con la respuesta patológica, según el inmunofenotipo tumoral del cáncer de mama.

3. Evaluar la capacidad de detección del carcinoma ductal *in situ*, antes y después de la terapia sistémica primaria, mediante mamografía con contraste y resonancia magnética.



# MATERIAL Y MÉTODO



# MATERIAL Y MÉTODO

## 1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se llevó a cabo un estudio observacional y prospectivo, de cohorte única con control intraindividuo, en pacientes que fueron evaluadas mediante CEM y RM antes y después de recibir TSP.

## 2. POBLACIÓN Y MUESTRA

### 2.1. POBLACIÓN A ESTUDIO

Se incluyeron mujeres con carcinoma invasivo de mama con indicación de TSP. La muestra del estudio se recopiló de pacientes cuyo hospital de referencia era el HCUVA, un centro de tercer nivel de la Región de Murcia. La población femenina de esta comunidad autónoma está compuesta mayoritariamente por mujeres de nacionalidad española. Las mujeres con nacionalidad extranjera proceden de diversos países, principalmente de África (Marruecos), Europa (Reino Unido, Francia, Ucrania y Rumanía) y América del Sur (Ecuador, Colombia y Bolivia) (232,233).

### 2.2. PERIODO DE INCLUSIÓN

Los datos se recogieron desde noviembre del 2021 hasta agosto del 2023.

### 2.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN

#### 2.3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Edad igual o superior a 18 años.
- Mujeres con carcinoma invasivo de mama confirmado histológicamente.

- Indicación de TSP según los criterios e indicaciones del Comité Multidisciplinar de Mama del HCUVA.
- Estudio de imagen mediante CEM y RM tanto pre- como post-TSP realizadas en el HCUVA.
- Estudio patológico pre- y post-TSP realizado en el HCUVA.

### **2.3.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Menores de 18 años.
- Varones.
- Gestación.
- Regímenes de TSP diferentes a los ajustados a protocolo (ensayos clínicos) o contraindicación de TSP.
- Cáncer de mama en estadio IV.
- Ausencia o realización incompleta de CEM y/o RM, ya sea antes y/o tras la TSP, debido a contraindicación de la prueba o negativa por parte de la paciente.
- Contraindicación (historia previa de reacción adversa o enfermedad renal crónica) o rechazo de la paciente para la administración de agentes de contraste yodado y/o basados en gadolinio.
- Tumor no incluido completamente en CEM y/o RM, tanto en el estudio pre- como post-TSP, debido a su localización en zonas periféricas o fuera del campo de visión de la prueba de imagen.
- CEM y/o RM, pre- y/o post-TSP, realizada en un centro distinto al HCUVA.
- Estudio patológico pre- y/o post-TSP realizado en un centro distinto al HCUVA.
- TSP y/o cirugía realizada en un centro distinto al HCUVA.

La lactancia y los implantes mamarios no se consideraron criterios de exclusión, a diferencia de otros estudios publicados, puesto que la presente investigación pretendía basarse en los criterios de la práctica clínica diaria.

En la Figura 20 se recoge el diagrama de flujo del proceso de inclusión y de exclusión de las pacientes.

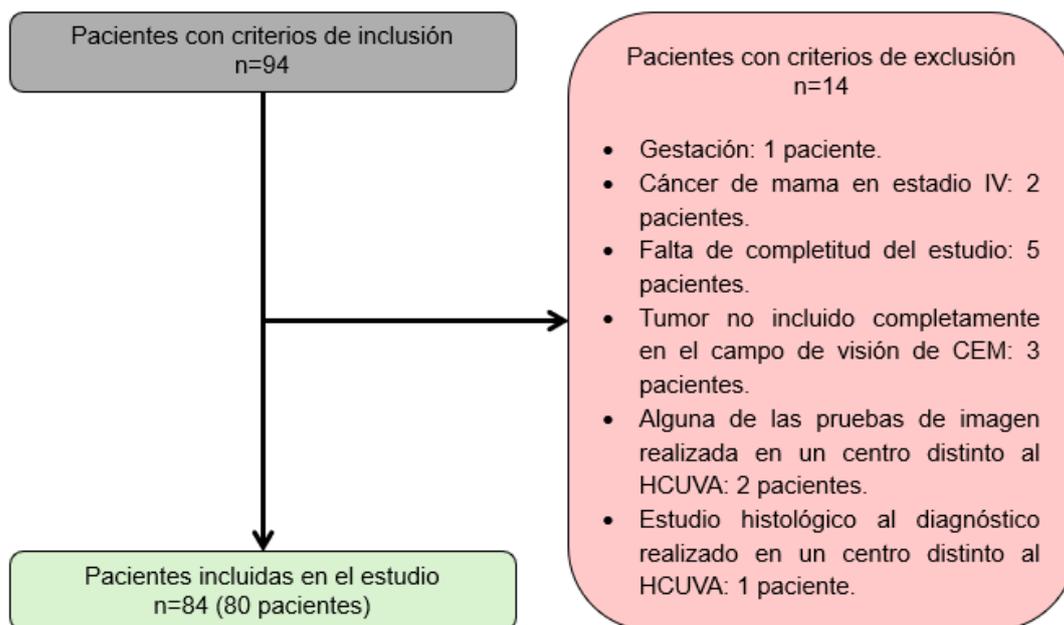


Figura 20. Diagrama de flujo del proceso de selección de las pacientes. De las 94 pacientes reunidas inicialmente, se excluyeron 14 por diversos motivos clínicos y técnicos, resultando en una cohorte final de 80 pacientes reclutadas con 84 carcinomas invasivos de mama. Fuente: propia.

## 2.4. TAMAÑO MUESTRAL

El tamaño muestral se calculó para alcanzar una potencia estadística del 80% en la detección de una diferencia mínima del 10% en la sensibilidad diagnóstica entre CEM y RM, con un nivel de significación  $\alpha = 0,05$  y diseño pareado, empleando la prueba de McNemar para la comparación de proporciones.

El tamaño muestral final fue de 84 carcinomas invasivos de mama ( $n=84$ ), correspondientes a 80 pacientes, debido a que cuatro de ellas presentaron carcinoma de mama bilateral, considerándose el tumor de cada mama como un caso independiente.

## 3. VARIABLES ESTUDIADAS

Todos los datos fueron registrados en una base de datos anonimizada y disociada, con control de acceso y explotación únicamente por el investigador principal del proyecto (A.B.M.S.).

### **3.1. VARIABLES CLÍNICAS Y TUMORALES**

- Edad: variable cuantitativa continua (años), definida como la edad biológica al diagnóstico del carcinoma de mama.
- Menopausia: variable cualitativa nominal dicotómica (sí / no), definida por ausencia de menstruación durante un mínimo de 12 meses consecutivos.
- Lactancia: variable cualitativa nominal dicotómica (sí / no), definida como haber proporcionado lactancia materna durante un mínimo de 3 meses.
- Implantes mamarios: variable cualitativa nominal dicotómica (sí / no), definida como la presencia de implantes mamarios colocados previamente a la administración de TSP, por motivos estéticos o en el contexto oncológico.
- Mama patológica: variable cualitativa nominal (derecha / izquierda), definida como la mama con presencia de carcinoma invasivo.
- Localización del tumor en la mama: variable cualitativa nominal (cuadrante superior externo, incluida la cola axilar / cuadrante inferior externo / cuadrante inferior interno / cuadrante superior interno / línea intercuadrántica superior / línea intercuadrántica externa / línea intercuadrántica inferior / línea intercuadrántica interna / retroareolar o centromamario).
- Focalidad tumoral: variable cualitativa nominal (unifocal / multifocal / multicéntrico / bilateral), definida según la 8ª edición del Manual de Estadificación del Cáncer de la AJCC (112).
- BRCA: variable cualitativa nominal (negativo / BRCA1 / BRCA2), definida según la ausencia o presencia de mutación patogénica en los genes BRCA1 o BRCA2.

### **3.2. VARIABLES DE LAS PRUEBAS DE IMAGEN**

#### **3.2.1. VARIABLES TÉCNICAS DE LAS PRUEBAS DE IMAGEN**

- Dosis glandular media: variable cuantitativa continua (mGy), definida como la estimación de la cantidad de radiación absorbida por el tejido glandular mamario durante la CEM.
- Reacción alérgica al contraste yodado: variable cualitativa nominal dicotómica (sí / no), definida como la aparición inmediata de síntomas de

hipersensibilidad tras la administración del medio de contraste (urticaria, prurito, broncoespasmo, hipotensión, anafilaxia).

- Reacción alérgica al contraste basado en gadolinio: variable cualitativa nominal dicotómica (sí / no), definida como la aparición inmediata de síntomas de hipersensibilidad tras la administración del medio de contraste (urticaria, prurito, broncoespasmo, hipotensión, anafilaxia).

### **3.2.2. VARIABLES DE LA CEM PRE-TSP**

- LE-CEM:
  - Patrón de la mama: variable cualitativa ordinal (a / b / c / d), definida según la 5ª edición del BI-RADS® para mamografía del ACR (14).
  - Tipo de hallazgo: variable cualitativa nominal (nódulo / asimetría / distorsión de la arquitectura / microcalcificaciones sospechosas), definida según la 5ª edición del BI-RADS® para mamografía del ACR (14).
  - Microcalcificaciones asociadas al hallazgo: variable cualitativa nominal dicotómica (sí / no), definida según la 5ª edición del BI-RADS® para mamografía del ACR (14).
- RI-CEM:
  - Realce parenquimatoso de fondo: variable cualitativa ordinal (mínimo / leve / moderado / marcado), definida según el suplemento del sistema BI-RADS para mamografía del ACR del año 2022 (21).
  - Tipo de hallazgo: variable cualitativa nominal (masa / realce no masa / asimetría con realce), definida según el suplemento del sistema BI-RADS para mamografía del ACR del año 2022 (21).
  - Tamaño del realce medido por radiólogo experto en mama: variable cuantitativa continua (milímetros), definida como el diámetro mayor del tumor.
  - Tamaño del realce medido por radiólogo no experto en mama (A.B.M.S.): variable cuantitativa continua (milímetros), definida como el diámetro mayor del tumor.

### **3.2.3. VARIABLES DE LA RM PRE-TSP**

- Patrón de la mama: variable cualitativa ordinal (a / b / c / d), definida según la 5ª edición del BI-RADS® para RM del ACR (14).
- Realce parenquimatoso de fondo: variable cualitativa ordinal (mínimo / leve / moderado / marcado), definida según la 5ª edición del BI-RADS® para RM del ACR (14).
- Tipo de hallazgo: variable cualitativa nominal (foco / nódulo / realce no nodular), definida según la 5ª edición del BI-RADS® para RM del ACR (14).
- Tamaño del realce medido por radiólogo experto en mama: variable cuantitativa continua (milímetros), definida como el diámetro mayor del tumor.
- Tamaño del realce medido por radiólogo no experto en mama (A.B.M.S.): variable cuantitativa continua (milímetros), definida como el diámetro mayor del tumor.

### **3.2.4. VARIABLES DE LA CEM POST-TSP**

- LE-CEM:
  - Presencia de densidad: variable cualitativa nominal dicotómica (sí / no), definida según la 5ª edición del BI-RADS® para mamografía del ACR (14).
  - Persistencia de microcalcificaciones: variable cualitativa nominal dicotómica (sí / no), definida según la 5ª edición del BI-RADS® para mamografía del ACR (14).
- RI-CEM:
  - Realce parenquimatoso de fondo: variable cualitativa ordinal (mínimo / leve / moderado / marcado), definida según el suplemento del sistema BI-RADS para mamografía del ACR del año 2022 (21).
  - Persistencia del realce tumoral: variable cualitativa nominal dicotómica (sí / no), definida como la presencia de captación de contraste del tumor tras la TSP.
  - Cantidad de realce tumoral: variable cualitativa ordinal (menor / igual / mayor), comparada con la intensidad de captación de contraste por el tumor en la CEM pre-TSP.

- Tamaño del realce tumoral medido por radiólogo experto en mama: variable cuantitativa continua (milímetros), definida como el diámetro mayor del tumor.
- Tamaño del realce tumoral medido por radiólogo no experto en mama (A.B.M.S.): variable cuantitativa continua (milímetros), definida como el diámetro mayor del tumor.
- Respuesta tumoral: variable cualitativa ordinal (progresión de enfermedad / enfermedad estable / respuesta parcial / respuesta completa), definida según los según criterios RECIST 1.1 (207).

### **3.2.5. VARIABLES DE LA RM POST-TSP**

- Realce parenquimatoso de fondo: variable cualitativa ordinal (mínimo / leve / moderado / marcado), definida según la 5ª edición del BI-RADS® para RM del ACR (14).
- Persistencia del realce tumoral: variable cualitativa nominal dicotómica (sí / no), definida como la presencia de captación de contraste del tumor tras la TSP.
- Cantidad de realce tumoral: variable cualitativa ordinal (menor / igual / mayor), comparada con la intensidad de captación de contraste por el tumor en la RM pre-TSP.
- Tamaño del realce tumoral medido por radiólogo experto en mama: variable cuantitativa continua (milímetros), definida como el diámetro mayor del tumor.
- Tamaño del realce tumoral medido por radiólogo no experto en mama (A.B.M.S.): variable cuantitativa continua (milímetros), definida como el diámetro mayor del tumor.
- Respuesta tumoral: variable cualitativa ordinal (progresión de enfermedad / enfermedad estable / respuesta parcial / respuesta completa), definida según los según criterios RECIST 1.1 (207).

### **3.2.6. VARIABLES DE LA ESTADIFICACIÓN**

- TNM: variable cualitativa ordinal, definida según 8ª edición del Manual de Estadificación del Cáncer de la AJCC (112).
  - T (CEM): 1b / 1c / 2 / 3 /4d.
  - T (RM): 1b / 1c / 2 / 3 /4d.

- cN: 0 / 1 / 2a / 2b / 2c / 3a.
- M: 0 / 1
- Estadio clínico: variable cualitativa ordinal (0 / IA / IB / IIA / IIB / IIIA / IIIB / IIIC / IV), definida según la 8ª edición del Manual de Estadificación del Cáncer de la AJCC (112).

### **3.3. VARIABLES DE ANATOMÍA PATOLÓGICA**

#### **3.3.1. VARIABLES DE AP PRE-TSP**

- Tipo histológico del cáncer de mama: variable cualitativa nominal (carcinoma ductal invasivo / carcinoma lobulillar invasivo), definida según la clasificación de la OMS (113).
- Presencia de CDIS: variable cualitativa nominal dicotómica (sí / no), definida según la clasificación de la OMS (113).
- Expresión del receptor de estrógenos: variable cuantitativa continua (%), definida como tinción nuclear positiva en  $\geq 20\%$  de las células tumorales por IHQ (6).
- Expresión del receptor de progesterona: variable cuantitativa continua (%), definida como tinción nuclear positiva en  $\geq 20\%$  de las células tumorales por IHQ (6).
- Ki-67: variable cuantitativa continua (%), considerada una expresión alta del 20% o más mediante IHQ (6).
- HER2:
  - Resultado en IHQ: variable cualitativa nominal (negativo / equívoco / positivo), definida según la intensidad y el patrón de tinción de membrana en las células tumorales, clasificándose como (6):
    - Negativo (0 o 1+, una cruz o ninguna): sin tinción o tinción débil e incompleta en  $\leq 10\%$  de las células.
    - Equívoco (2+, dos cruces): tinción moderada o intensa pero incompleta, o completa en  $\leq 10\%$  de las células.
    - Positivo (3+, tres cruces): tinción intensa y completa de membrana en  $> 10\%$  de las células tumorales.

- Resultado en hibridación *in situ*: variable cualitativa nominal dicotómica (negativo / positivo), definida como positiva cuando el número medio de copias del gen HER2 fue  $\geq 6$  por célula, evaluado mediante FISH o SISH.
- Inmunofenotipo tumoral: variable cualitativa nominal (Luminal A / Luminal B / Luminal-HER2 / HER2 / TN), definida según los puntos de corte establecidos para los receptores hormonales, Ki-67 y HER2.

### 3.3.2. VARIABLES DE AP POST-TSP

- Respuesta patológica en la mama: variable cualitativa ordinal (grado 1 / grado 2 / grado 3 / grado 4 / grado 5), definida según la clasificación de Miller y Payne (124).
- Diámetro tumoral máximo en el lecho quirúrgico: variable cuantitativa continua (milímetros), definida como el diámetro mayor del tumor residual en la pieza quirúrgica.
- Presencia de CDIS en la pieza quirúrgica: variable cualitativa nominal dicotómica (sí / no).
- TNM patológico: variable cualitativa ordinal (ypT: 0 / is / 1mi / 1a / 1b / 1c / 2 / 3), definida según la 8ª edición del Manual de Estadificación del Cáncer de la AJCC (112).

### 3.4. VARIABLES TERAPÉUTICAS

- Régimen de neoadyuvancia: variable cualitativa nominal (QT / QT+ antiHER2), definida según las guías de práctica clínica vigentes en el momento del estudio.
- Tipo de cirugía: variable cualitativa nominal (cirugía conservadora / mastectomía), definida según la cantidad de tejido mamario extirpado.

| CATEGORÍA                                                       | VARIABLES                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Variables de caracterización basal (pre-TSP)</b>             | Edad, menopausia, lactancia, implantes mamarios, mama patológica, localización tumoral, focalidad tumoral, tipo histológico del cáncer de mama, presencia de CDIS pre-TSP, inmunofenotipo tumoral, mutación BRCA, patrón de la mama, tipo de hallazgo en imagen, RPF, dosis glandular media, reacción alérgica al contraste, tamaño tumoral en imagen, presencia de microcalcificaciones, TNM, estadio clínico |
| <b>Variables de imagen para análisis diagnóstico (post-TSP)</b> | Presencia de densidad en LE-CEM, persistencia de microcalcificaciones, RPF, realce tumoral, tamaño tumoral en imagen, respuesta tumoral (criterios RECIST 1.1)                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Variables anatomopatológicas (post-TSP)</b>                  | Respuesta patológica (clasificación de Miller y Payne), tamaño tumoral residual, CDIS residual, TNM patológico                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Variables terapéuticas</b>                                   | Régimen de TSP, tipo de cirugía                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

Tabla 11. Variables por función en el estudio. Fuente: elaboración propia.

## 4. PROCEDIMIENTOS

### 4.1. GENERALIDADES

Se consultó la historia clínica de cada paciente para documentar y registrar los datos de las variables descritas en el aparatado previo.

Tras la realización de CEM y RM y la confirmación histológica de carcinoma invasivo, se debatió en el Comité Multidisciplinar de Mama del HCUVA sobre la indicación de TSP. Se registró en la base de datos el régimen de neoadyuvancia administrado, así como el tipo de cirugía realizada al finalizar la TSP, según la decisión del Comité.

## **4.2. PRUEBAS DE IMAGEN**

### **4.2.1. ASPECTOS TÉCNICOS**

Las pruebas de imagen empleadas en este estudio fueron la CEM y la RM.

En la evaluación pre-TSP, generalmente se realizó primero la CEM y, en un plazo máximo de una semana, se adquirió la RM. El inicio de la TSP tuvo lugar en un plazo inferior a dos semanas desde la realización de la última prueba de imagen. El mismo día de la CEM también se realizó ecografía como estudio complementario para el diagnóstico y estadificación, conforme a la práctica clínica habitual.

Con la primera prueba de imagen adquirida, se localizó el tumor y se registró la mama y el cuadrante afectos, así como si era multifocal o multicéntrico.

En la evaluación post-TSP, la primera prueba de imagen se realizó en un plazo máximo de dos semanas tras finalizar el último ciclo de QT. Generalmente, se adquirió primero la CEM y, posteriormente, la RM, con decalaje máximo entre ambas de una semana.

Se registraron las posibles reacciones adversas a los agentes de contraste, tanto en CEM como en RM.

#### **4.2.1.1. ASPECTOS TÉCNICOS DE LA CEM**

La CEM se llevó a cabo en todas las pacientes antes y tras la TSP mediante el mamógrafo Hologic 3Dimensions™ (Hologic, Inc., Bedford, Massachusetts, Estados Unidos) (Figura 21).

Se realizó independientemente del ciclo menstrual en pacientes premenopáusicas y no se requirió ayuno previo a la exploración.

En primer lugar, las pacientes retiraron sus objetos personales y cambiaron sus prendas por un camión hospitalario.



Figura 21. Equipo de CEM empleado en el estudio (mamógrafo Hologic 3Dimensions™).

Fuente: propia.

Previamente a la adquisición de la imagen, el personal de enfermería colocó un catéter de 20/22G para la administración intravenosa del medio de contraste yodado en el antebrazo no dominante, o en otro acceso venoso en función de las condiciones de la paciente (Figura 22).



Figura 22. Acceso venoso antebraquial izquierdo en una paciente del estudio. Fuente: propia.

El acceso venoso se conectó al inyector automático UlrichINJECT CT motion™ (Ulrich medical, Ulm, Alemania) (Figura 23).

Tras ello, se comprobó el acceso venoso con 20 ml de suero salino fisiológico.

El contraste yodado empleado fue Iohexol (Omnipaque 300 mg Iodo/ml) (GE Healthcare™, Buckinghamshire, Reino Unido) a una dosis de 1,5 mL/kg de peso. Se administró a una velocidad de 3 mL/s, seguido de 20mL de suero salino fisiológico.



Figura 23. Inyector automático UlrichINJECT CT motion™ empleado en el estudio. Fuente: propia.

Las pacientes fueron colocadas en el mamógrafo por el técnico especialista en Radiodiagnóstico (TER), utilizando palas de compresión adecuadas a cada paciente y con la fuerza de compresión necesaria, mínima de 80 newtons, aunque variable según tolerancia de la paciente (Figura 24).



Figura 24. Colocación de una paciente del estudio en el mamógrafo por un TER. Fuente: propia.

La primera proyección se adquirió a los 2 minutos tras la administración del medio de contraste. Se realizaron las siguientes proyecciones mamográficas en este orden: CC de la mama afecta, CC de la mama sana, OML de la mama sana y OML de la mama afecta.

El mamógrafo obtuvo imágenes de alta y baja energía de cada proyección y generó automáticamente a partir de ellas la imagen re combinada. Únicamente se enviaron las imágenes de baja energía y las imágenes re combinadas al PACS (Sistema de archivo y comunicación de imágenes, del inglés Picture Archiving and Communication System).

Se registró la dosis glandular media.

La duración máxima de la prueba fue de 10 minutos. Tras finalizar, las pacientes permanecieron en observación durante 30 minutos.

#### 4.2.1.2. ASPECTOS TÉCNICOS DE LA RM

La RM se realizó en todas las pacientes antes y tras la TSP. Se empleó la RM cerrada Magnetom Prisma con un campo magnético de 3 teslas (3T) (Siemens Healthcare, Erlangen, Alemania) (Figura 25).



Figura 25. Equipo de RM de 3T empleado para realizar los estudios de RM de mama. Fuente: propia.

Cuando fue posible, se programó en el día 8-14 del ciclo menstrual de las pacientes premenopáusicas. Sin embargo, no siempre pudo cumplirse debido a la limitada disponibilidad del equipo y a la prioridad de realizar la prueba con la mayor prontitud posible para no retrasar el inicio del tratamiento. No se requirió ayuno previo a la exploración.

Al momento de ser atendidas, las pacientes retiraron sus objetos personales, particularmente aquellos metálicos, y cambiaron sus prendas por un camisón hospitalario.

Antes de posicionarlas en la mesa de la RM, el personal de enfermería colocó un catéter de 20/22G en el antebrazo no dominante, o en otro acceso venoso según las condiciones de cada paciente. El acceso venoso se conectó al inyector automático UlrichINJECT CT motion™, y se comprobó su adecuada permeabilidad mediante la infusión automática de 20 ml de suero salino fisiológico.

Con la ayuda de un TER, las pacientes fueron posicionadas en la mesa de la RM en decúbito prono con los brazos extendidos por encima de la cabeza. Se les ofrecieron protectores auditivos para minimizar la exposición al ruido durante la prueba (Figura 26).



Figura 26. Posición de una paciente del estudio para la realización de la RM mamaria. Fuente: propia.

Se emplearon las bobinas y antenas específicas de mama de 8 canales (Figura 27).



Figura 27. Bobina específica de mama empleada para los estudios de RM. Fuente: propia.

Tras la obtención de localizadores, la prueba se realizó de acuerdo con el protocolo estándar del HCUVA, que incluyó las siguientes secuencias en el orden indicado: potenciada en T1 en 3D, potenciada en T2 con supresión grasa (SG), difusión (con valores  $b_{50}$ ,  $b_{400}$  y  $b_{800}$  s/mm<sup>2</sup>) y perfusión dinámica potenciada en T1 con SG en 3D, con una primera adquisición sin contraste iv y cinco adquisiciones tras la administración de este. En el posprocesado automático, se generaron imágenes de sustracción a partir de las secuencias obtenidas antes y después de la administración del contraste iv, tras cada fase del estudio. Los parámetros técnicos de todas las secuencias adquiridas se resumen en la Tabla 12.

|                                          | LOCALIZADOR          | T1                  | STIR                |
|------------------------------------------|----------------------|---------------------|---------------------|
| <b>NOMBRE DE LA SECUENCIA</b>            | Localizer            | Axial_T1_3D         | STIR_tra_p2         |
| <b>PLANO DE ADQUISICIÓN</b>              | Sagital              | Axial               | Axial               |
| <b>DIRECCIÓN DE CODIFICACIÓN DE FASE</b> | Anterior > posterior | Derecha > izquierda | Derecha > izquierda |
| <b>SATURACIÓN QUÍMICA</b>                | -                    | -                   | STIR                |
| <b>DIMENSIÓN</b>                         | 3D                   | 3D                  | 2D                  |
| <b>MATRIZ</b>                            | 384 x 512            | 384 x 384           | 246 x 352           |
| <b>FOV DE LECTURA (mm)</b>               | 500 x 500            | 340 x 340           | 340 x 340           |
| <b>FOV DE FASE (%)</b>                   | 100                  | 100                 | 100                 |
| <b>ESPELOR DE CORTE (mm)</b>             | 6                    | 1,5                 | 3                   |
| <b>TR (ms)</b>                           | 7,6                  | 5,4                 | 6750                |
| <b>TE (ms)</b>                           | 3,53                 | 2,5                 | 71                  |
| <b>ANCHO DE BANDA (Hz)</b>               | 250                  | 380                 | 316                 |
| <b>ÁNGULO FLIP (°)</b>                   | 20                   | 20                  | 100                 |
| <b>FACTOR DE DISTANCIA (%)</b>           | 200                  | 20                  | 20                  |
| <b>SOBREMUESTREO EN FASE (%)</b>         | 0                    | 20                  | 20                  |
| <b>PROMEDIOS</b>                         | 1                    | 1                   | 2                   |
| <b>CONCATENACIONES</b>                   | 12                   | 1                   | 2                   |
| <b>VALORES DE B (s/mm<sup>2</sup>)</b>   | -                    | -                   | -                   |
| <b>TIEMPO (minutos:segundos)</b>         | 0:11                 | 3:32                | 4:18                |

Tabla 12. Parámetros de las secuencias adquiridas en el protocolo de RM de mama: localizador, T1 y STIR. Fuente: propia.

|                                          | DWI-ADC              | CONTRASTE                          |
|------------------------------------------|----------------------|------------------------------------|
| <b>NOMBRE DE LA SECUENCIA</b>            | Ep2d_diff_spair_tra  | T1_fr3d_spair_tra_p2_dynaVIEWS_1+5 |
| <b>PLANO DE ADQUISICIÓN</b>              | Axial                | Axial                              |
| <b>DIRECCIÓN DE CODIFICACIÓN DE FASE</b> | Posterior > anterior | Derecha > izquierda                |
| <b>SATURACIÓN QUÍMICA</b>                | SPAIR                | SPAIR                              |
| <b>DIMENSIÓN</b>                         | 2D                   | 3D                                 |
| <b>MATRIZ</b>                            | 108 x 170            | 346 x 384                          |
| <b>FOV DE LECTURA (mm)</b>               | 340 x 340            | 320 x 320                          |
| <b>FOV DE FASE (%)</b>                   | 58,9                 | 100                                |
| <b>ESPELOR DE CORTE (mm)</b>             | 5                    | 1,5                                |
| <b>TR (ms)</b>                           | 7600                 | 3,8                                |
| <b>TE (ms)</b>                           | 75                   | 1,3                                |
| <b>ANCHO DE BANDA (Hz)</b>               | 1754                 | 350                                |
| <b>ÁNGULO FLIP (°)</b>                   | -                    | 10                                 |
| <b>FACTOR DE DISTANCIA (%)</b>           | 20                   | 20                                 |
| <b>SOBREMUESTREO EN FASE (%)</b>         | 50                   | 30                                 |
| <b>PROMEDIOS</b>                         | -                    | 1                                  |
| <b>CONCATENACIONES</b>                   | 1                    | 1                                  |
| <b>VALORES DE B (s/mm<sup>2</sup>)</b>   | b50, b400, b800      | -                                  |
| <b>TIEMPO (minutos:segundos)</b>         | 5:43                 | 7:57                               |

Tabla 12, continuación. Parámetros de las secuencias adquiridas en el protocolo de RM de mama: difusión y dinámico. Fuente: propia.

| Medición | Inicio (min:s) | Fin (min:s) |
|----------|----------------|-------------|
| 1        | 0:00           | 1:30        |
| 2        | 1:55           | 3:26        |
| 3        | 3:26           | 4:56        |
| 4        | 4:56           | 6:27        |
| 5        | 6:27           | 7:57        |

Tabla 13. Mediciones adquiridas en la secuencia 3D T1 SG con contraste iv de RM. Fuente: propia.

Tras adquirir las secuencias morfológicas, se administró el medio de contraste basado en gadolinio por vía intravenosa mediante el inyector automático. Se utilizó Gadobutrol (Gadovist) 1 mmol / mL (Bayer Inc. Mississauga, Ontario, Canadá) a una dosis de 0,1 mL / kg a una velocidad de 3 mL / s, seguido de 20 mL de suero salino fisiológico. La secuencia dinámica de contraste constó de cinco mediciones espaciadas cada 25 s (Tabla 13).

La duración total del estudio fue de 30-40 minutos. Tras finalizar la exploración, las pacientes permanecieron en observación durante 30 minutos.

Las imágenes adquiridas se enviaron al PACS para su análisis.

#### **4.2.2. INTERPRETACIÓN DE LAS IMÁGENES**

Las imágenes se interpretaron en estaciones de trabajo equipadas con monitores de alta resolución de 5 megapíxeles, utilizando el PACS y la plataforma Syngo.via (Siemens Healthineers) para su visualización, y el sistema de información radiológica (RIS) para la redacción de los informes.

Participaron cuatro radiólogos expertos en mama con un mínimo de cuatro años de experiencia tanto en RM como en CEM. La asignación de los estudios a cada radiólogo fue aleatoria, de modo que la CEM y la RM de una misma paciente podían ser interpretadas por distintos radiólogos. En caso de que un mismo radiólogo evaluara ambas pruebas de una paciente, cada lectura se realizó de forma enmascarada respecto a los resultados de la otra modalidad, permitiéndose el acceso a estudios previos, conforme a la práctica clínica habitual.

Adicionalmente, un radiólogo no especializado en mama (A.B.M.S.) reevaluó de manera ciega las imágenes de CEM y de RM, con decalaje entre ambas pruebas de la misma paciente.

De este modo, ninguno de los radiólogos conocía los datos y medidas de la otra técnica de imagen que no fuera la que le correspondía evaluar.

En las descripciones de los hallazgos se empleó el léxico BI-RADS para CEM y para RM.

#### **4.2.2.1. ESTUDIOS PRE-TSP**

##### **A) CEM**

En la LE-CEM, se registró el patrón de la mama y el tipo de hallazgo visualizado según el BI-RADS, así como la presencia de microcalcificaciones asociadas al tumor.

En la RI-CEM, se registró el RPF y el tipo de hallazgo encontrado según el BI-RADS. Se realizó la medición tumoral según se explica más adelante.

##### **B) RM**

Aunque se adquirió el protocolo estándar de RM, para este estudio únicamente se valoraron la secuencia axial T1 y las sustracciones de la secuencia axial 3DT1 SG dinámica.

En la secuencia axial T1, se registró el patrón de la mama según el BI-RADS.

En la primera imagen de la sustracción de la secuencia axial 3DT1 SG dinámica, se valoró el RPF y el realce tumoral, sobre el que se registró el tipo de hallazgo y su tamaño (su medición se explica a continuación).

##### **C) Medición tumoral en CEM y en RM pre-TSP**

Se midió el diámetro máximo del tumor en el plano en el que presentó su mayor dimensión (Figura 28).

En la CEM, si el tumor asociaba microcalcificaciones, se obtuvo el diámetro en conjunto (112).

En el carcinoma inflamatorio, cuyo diagnóstico es clínico, se midió el diámetro mayor de la lesión.

En caso de multifocalidad o multicentricidad, se midió el diámetro máximo de la lesión de mayor tamaño, en lugar de la suma de los diámetros, según recomendación de la AJCC (112). Cuando las lesiones se encontraban muy próximas entre sí, se midió el diámetro mayor combinado.

En caso de bilateralidad, se midió y estadificó cada tumor de cada mama por separado, siguiendo las pautas recién explicadas.

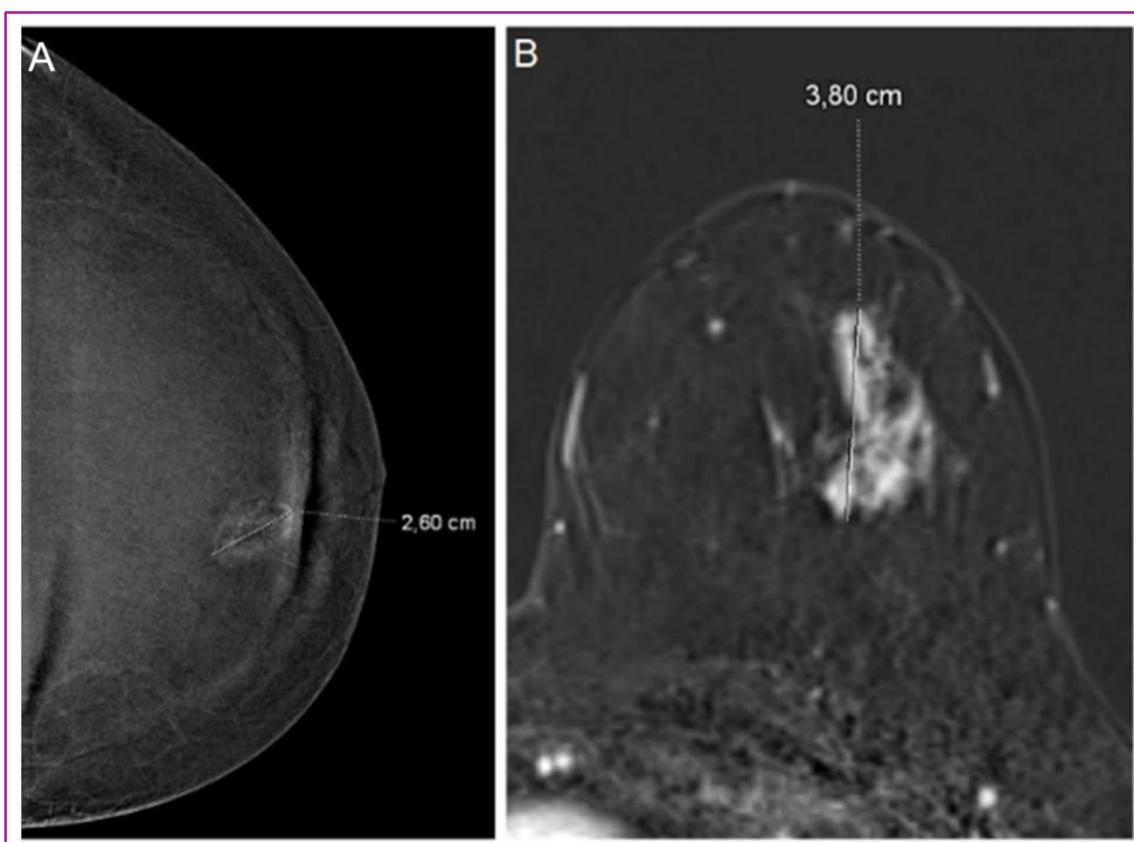


Figura 28. Medición tumoral en los estudios de imagen pre-TSP. A) Medición de un nódulo de la mama izquierda en la proyección CC de la RI-CEM. B) Medición de un realce no nodular en la mama izquierda en el plano axial de la RM en la secuencia T1 SG tras la administración de contraste iv (sustracción de la primera adquisición). Fuente: propia

#### **D) Marcaje tumoral**

Se colocó un clip marcador en el tumor y en el ganglio axilar patológico en aquellas pacientes con ganglio o ganglios positivos que, tras consensuar en comité, fueran candidatas a BSCG tras la TSP. El procedimiento fue realizado por un radiólogo experto en mama. El marcaje del tumor en la mama se realizó

de manera ecoguiada o mediante estereotaxia, y el del ganglio axilar de manera ecoguiada y con el marcador metálico Magseed® (Endomag, Cambridge, Reino Unido). En pacientes candidatas a mastectomía radical modificada o a cirugía conservadora con linfadenectomía posterior, se marcó únicamente el tumor mamario.

### **E) Estadificación tumoral**

Se registró la categoría T del TNM en la CEM y en la RM, de forma independiente.

La N del TNM se obtuvo de la ecografía que se realiza de forma sistemática a cada paciente.

A partir de datos clínicos, de imagen y de laboratorio se registró la M del TNM.

Con ello, se estableció el estadio clínico según la 8ª edición de la AJCC.

## **4.2.2.2. ESTUDIOS POST-TSP**

### **A) CEM**

En la LE-CEM, se registró si persistía la densidad tumoral y microcalcificaciones sospechosas.

En la RI-CEM, se valoró nuevamente el RPF según el BI-RADS y si persistía el realce tumoral y su cuantía en comparación con la CEM pre-TSP. En caso de persistir realce tumoral, se midió según se explica más adelante.

### **B) RM**

En la primera imagen de la sustracción de la secuencia axial 3DT1 SG dinámica, se volvió a valorar el RPF. Se registró si persistía el realce tumoral y su cuantía en comparación con la RM pre-TSP. En caso de persistir realce tumoral, se midió según se explica a continuación.

### C) Medición tumoral en CEM y en RM post-TSP

Se midió el diámetro máximo de la lesión residual más grande en el plano en el que presentó su mayor extensión. En ausencia de realce, se registró un valor de cero milímetros (Figura 29).

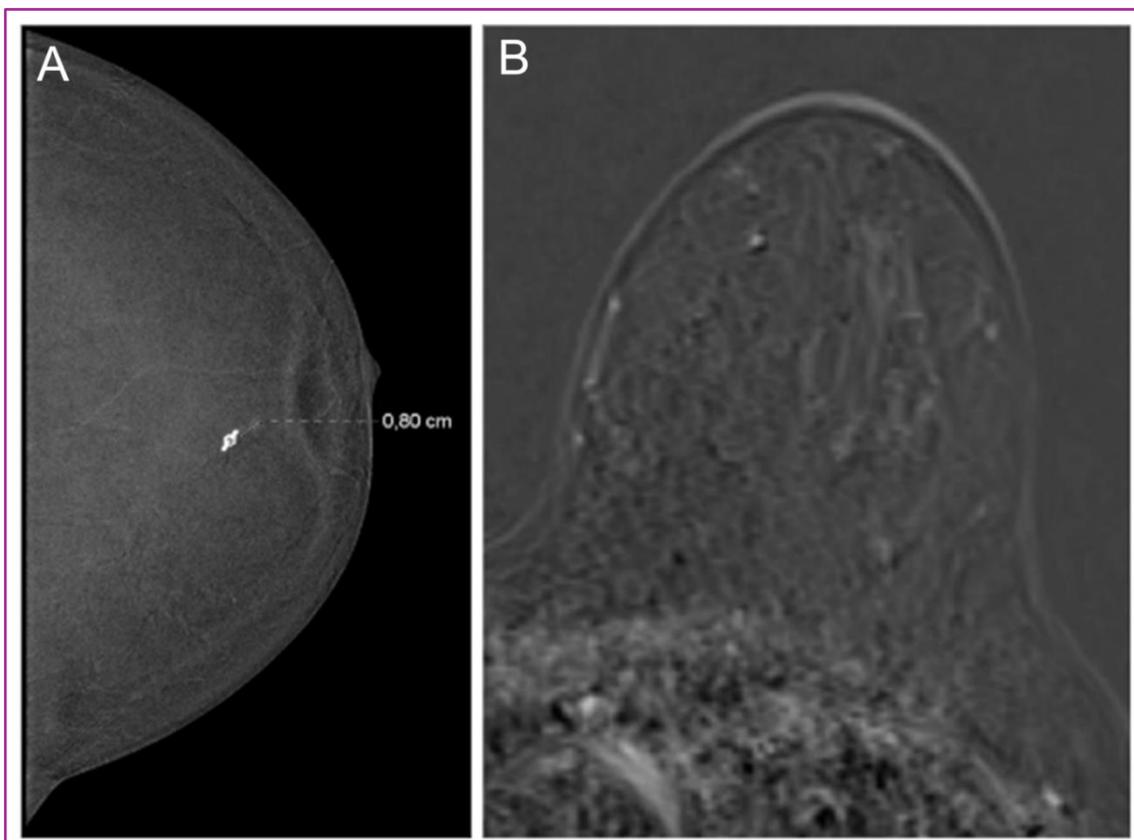


Figura 29. Medición tumoral en los estudios de imagen post-TSP. A) CEM de control de la misma paciente que la imagen A de la Figura 28, con tumor residual de 8 mm. B) RM de control de la misma paciente que la imagen B de la Figura 28, con respuesta completa (0 mm). Fuente: propia.

### D) Respuesta tumoral

Se registró la respuesta tumoral en función de los criterios RECIST 1.1 de manera independiente en cada prueba de imagen.

## 4.3. ANATOMÍA PATOLÓGICA

Los análisis histológicos fueron realizados en el servicio de Anatomía Patológica del HCUVA siguiéndose los procedimientos y protocolos estandarizados en la práctica clínica habitual. El sistema de valoración de la respuesta se basó en la clasificación de Miller y Payne.

#### **4.3.1. ESTUDIO DE AP PRE-TSP**

De cada lesión sospechosa de malignidad, ya fuera tumoral en la mama o ganglionar en la axila (cuando estuviera indicado), se obtuvo una muestra mediante BAG, realizada por un radiólogo experto en mama en el servicio de Radiodiagnóstico del HCUVA. En general, la BAG se realizó ecoguiada, excepto en los casos de microcalcificaciones sospechosas sin traducción ecográfica, en los que se realizó mediante BAV guiada por estereotaxia. No hubo ningún caso que requiriera BAV guiada por RM.

El análisis histológico y molecular se llevó a cabo por un patólogo experto en mama en el Servicio de Anatomía Patológica del HCUVA. Del tumor se analizó si era invasivo y a qué tipo histológico correspondía, y si además presentaba CDIS concomitante. También se calculó mediante IHQ el porcentaje de expresión de receptores de estrógenos y de progesterona y el Ki-67. Sobre la sobreexpresión del HER2, se evaluó su resultado mediante IHQ. En caso de ser equívoco, se envió la muestra al Hospital Universitario La Paz de Madrid para determinar el número de copias del HER2 mediante la técnica de hibridación *in situ* (puesto que el HCUVA no dispone de dicha prueba). Con estos biomarcadores, se obtuvo el inmunofenotipo tumoral.

#### **4.3.2. ESTUDIO DE AP POST-TSP**

Tras la cirugía, la pieza quirúrgica se procesó en el Servicio de Anatomía Patológica del HCUVA, considerándose el resultado del análisis histopatológico como el patrón de oro para la definición de la pCR.

Se midió el diámetro máximo del tumor en el lecho quirúrgico. En caso de pCR, se asignó un valor de cero milímetros. Asimismo, se evaluó la presencia de CDIS. Con esta información, se determinó la categoría ypT.

## **5. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Este estudio se realizó de acuerdo con la legislación española vigente que regula la realización de proyectos de investigación biomédica. Fue aprobado por el

Comité de Ética e Investigación del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA) (Anexo I).

Los datos recopilados se trataron de forma confidencial, de acuerdo con lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal. Las hojas de recogida de datos contenían información anonimizada y estaban protegidas frente a accesos no autorizados por personas ajenas a la investigación. Toda la información generada fue manejada con estricta confidencialidad.

Se obtuvo el consentimiento informado oral de las pacientes en el momento de realizar la CEM y la RM con contraste iv, sin requerir consentimiento escrito al consistir en pruebas diagnósticas incluidas en la práctica clínica diaria y protocolizadas de forma sistemática en el Servicio de Radiodiagnóstico del HCUVA, sin implicar riesgos adicionales para las pacientes.

## **6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

### **6.1. PREPARACIÓN DE LOS DATOS**

Los datos de las variables estudiadas fueron recogidos, clasificados y analizados estadísticamente. Se registraron en una hoja de cálculo de Microsoft Excel, desde donde se exportaron al programa informático IBM SPSS Statistics para Windows (Statistical Package for the Social Sciences), versión 28.0 lanzada en 2021 (IBM Corp., Armonk, NY, EE. UU.) para su análisis estadístico.

Las categorías de las diferentes variables fueron recabadas y registradas en su totalidad.

### **6.2. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA**

Se realizó una estadística descriptiva de las variables:

Las variables cualitativas se describieron mediante frecuencias absolutas y porcentajes. Se representaron mediante gráficos de barras.

Las variables cuantitativas se expresaron mediante la media aritmética como medida de tendencia central y la desviación estándar como medida de dispersión, junto con el rango (mínimo-máximo) entre paréntesis.

### **6.3. ANÁLISIS EXPLORATORIO**

Para explorar agrupamientos latentes entre los casos, se aplicó una técnica de K-Means tras reducir la dimensionalidad con un análisis de componentes principales, lo que facilitó la identificación de patrones relevantes.

### **6.4. ESTADÍSTICA INFERENCIAL**

#### **6.4.1. CONTRASTE DE HIPÓTESIS**

Se utilizaron tablas de contingencia para el análisis de variables cualitativas.

Las variables cualitativas nominales se compararon mediante el test de Chi-cuadrado de Pearson o, en caso de que existieran casillas con valores esperados menores a 5, mediante la prueba exacta de Fisher.

Para comparaciones de variables cualitativas dicotómicas en datos emparejados, se empleó el test de McNemar.

En el caso de las variables cuantitativas o cualitativas ordinales, en primer lugar, se aplicó la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk para evaluar si seguían una distribución normal. En caso de no seguir una distribución normal, se utilizó una prueba no paramétrica: la prueba de U de Mann-Whitney para datos independientes o el test de Wilcoxon para datos apareados.

Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$  para todas las pruebas estadísticas.

#### **6.4.2. ANÁLISIS DE CONCORDANCIA**

Se realizó un análisis de concordancia interobservador en la medición del tamaño tumoral entre radiólogo experto y radiólogo no experto en mama, antes y después de la TSP, tanto en CEM como en RM. Dicha concordancia se calculó mediante el coeficiente de correlación intraclase (ICC, del inglés *intraclass correlation coefficient*) con un intervalo de confianza (IC) del 95%. Esta

herramienta cuantifica la fiabilidad de las mediciones de variables cuantitativas continuas entre dos evaluadores. Se interpretó según la escala de Cicchetti (234):

< 0,40: pobre concordancia.

0,40 - 0,59: moderada.

0,60 - 0,74: buena.

0,75 - 1: excelente.

La concordancia de la medición del tamaño tumoral entre las pruebas, tanto de imagen como de AP, se midió mediante el coeficiente de correlación de concordancia de Lin (CCC). Este análisis cuantifica el grado de acuerdo absoluto entre dos métodos de medición, no solo su correlación, siendo especialmente útil cuando se desea comparar diferentes técnicas diagnósticas. Se interpretó según la siguiente escala (235):

< 0,90: concordancia pobre.

0,90 - 0,95: moderada.

0,95 - 0,99: muy buena.

≥ 0,99: excelente.

Se elaboraron gráficos de Bland-Altman para visualizar las diferencias del tamaño tumoral entre las pruebas, informando el sesgo y los límites de acuerdo. Se definieron unos límites de acuerdo de  $\pm 10$  mm, umbral seleccionado *a priori* como la discrepancia máxima aceptable entre las mediciones para considerar que existía concordancia clínica.

El grado de acuerdo en la clasificación T del TNM, en la respuesta tumoral a la TSP según criterios RECIST 1.1 entre CEM y RM, y entre RECIST 1.1 y la clasificación de Miller y Payne, se calculó mediante el índice Kappa de Cohen ponderado y se representó en un mapa de calor. Este coeficiente permite valorar el grado de acuerdo entre escalas categóricas ordinales, teniendo en cuenta la gravedad de las discrepancias. El índice Kappa se interpretó siguiendo la escala de Landis y Koch (236):

< 0,20: concordancia pobre.

0,21 - 0,40: regular.

0,41 - 0,60: moderada.

0,61 - 0,80: buena.

0,81 - 1: excelente.

La evaluación de la concordancia de las respuestas radiológicas entre las pruebas de imagen se efectuó tanto sin agrupar las categorías de los criterios RECIST 1.1, como agregándolas en dos grupos. Asimismo, dado que las clasificaciones radiológica y patológica no eran completamente equivalentes en su escala, la concordancia entre ambas se realizó agrupando las categorías de los criterios RECIST 1.1 y de la clasificación de Miller y Payne en dos grupos.

Respuesta completa: casos de respuesta radiológica completa de los criterios RECIST 1.1 (RC) y casos de respuesta patológica completa de la clasificación de Miller y Payne (G5 o pCR).

Enfermedad residual: casos de RP, EE y PE de los criterios RECIST 1.1 y casos G1-G4 de la clasificación de Miller y Payne.

Se realizaron análisis *post hoc* ante discrepancias entre las pruebas de imagen o entre cualquiera de ellas y la AP.

#### **6.4.3. ANÁLISIS DE ASOCIACIONES**

Para cuantificar la magnitud de las asociaciones entre variables, se calculó la razón de Odds (OR) con el IC 95%.

Se realizó regresión logística binaria para valorar cómo dos variables independientes influían en una variable dependiente, y para valorar posibles variables confusoras.

#### **6.5. EVALUACIÓN DEL RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO**

Se evaluó el rendimiento diagnóstico de la CEM y de la RM en la predicción de la respuesta patológica completa, utilizando el sistema de Miller y Payne como referencia. Se obtuvieron las curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*, o Característica Operativa del Receptor), el área bajo la curva (AUC) y los puntos

de corte óptimos para diferenciar entre respuesta completa y enfermedad residual.

Se calcularon la sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) y exactitud diagnóstica para ambas técnicas en la predicción de pCR. La AP se utilizó como el estándar de referencia.

S: proporción de pacientes con pCR correctamente clasificados con CEM o RM como respuesta completa.

E: proporción de pacientes con enfermedad residual correctamente clasificados por imagen como ausencia de respuesta completa.

VPP: proporción de pacientes con pCR entre los clasificados como respuesta completa en imagen.

VPN: proporción de pacientes con enfermedad residual entre los clasificados como ausencia de respuesta en imagen.

Verdadero positivo (VP): RC en pruebas de imagen y G5 en AP.

Verdadero negativo (VN): no-RC en pruebas de imagen y G1-G4 en AP.

Falso positivo (FP): RC en pruebas de imagen y G1-G4 en AP.

Falso negativo (FN): no-RC en pruebas de imagen y G5 en AP.

Se elaboraron nomogramas de Fagan y se calcularon las razones de probabilidad positivas y negativas para la pCR con CEM y RM. Se estableció la tasa de pCR como probabilidad pre-prueba. Las probabilidades posprueba se calcularon a partir de las razones de probabilidad positiva y negativa obtenidas. La prueba positiva se definió como indicativa de pCR, y la prueba negativa, como enfermedad residual.

También se calcularon los parámetros de rendimiento diagnóstico para ambas técnicas en la predicción de CDIS, aplicando la misma metodología.

# RESULTADOS



# RESULTADOS

## 1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA

Se evaluaron 84 carcinomas invasivos de mama de un total de 80 mujeres, cuyas características en detalle pueden ser consultadas en la Tablas 14-17.

Las pacientes presentaron una media de edad de 50,25 años, la mayoría de ellas premenopáusicas.

Una paciente era portadora de prótesis mamaria bilateral y otra presentó cambios relacionados con la lactancia.

| Variables                           | n (%)<br>* media ± DS (rango) | Variables              | n (%)       |
|-------------------------------------|-------------------------------|------------------------|-------------|
| <b>Edad (años)*</b>                 | 50,25 ± 12,28 (27-74)         | <b>BRCA</b>            |             |
| <b>Menopausia</b>                   |                               | BRCA1                  | 3 (3,75%)   |
| Sí                                  | 35 (41,67%)                   | BRCA2                  | 1 (1,25%)   |
| No                                  | 49 (58,33%)                   | <b>Histología</b>      |             |
| <b>Lactancia materna</b>            | 1 (1,25%)                     | CDI                    | 82 (97,62%) |
| <b>Implantes mamarios</b>           | 1 (1,25%)                     | CLI                    | 2 (2,38%)   |
| <b>Localización en la mama</b>      |                               | CDIS                   | 22 (26,20%) |
| Mama derecha                        | 42 (50%)                      | <b>Inmunofenotipo</b>  |             |
| Mama izquierda                      | 42 (50%)                      | Luminal A              | 3 (3,57%)   |
| <b>Localización en el cuadrante</b> |                               | Luminal B              | 30 (35,71%) |
| CSE                                 | 37 (44,05%)                   | Luminal-HER2           | 21 (25%)    |
| CIE                                 | 8 (9,52%)                     | HER2                   | 16 (19,05%) |
| CII                                 | 7 (8,33%)                     | Triple negativo        | 14 (16,67%) |
| CSI                                 | 7 (8,33%)                     | <b>Régimen de TSP</b>  |             |
| LICS                                | 5 (5,95%)                     | QT                     | 45 (53,57%) |
| LICE                                | 5 (5,95%)                     | QT + antiHER2          | 39 (46,43%) |
| LICINF                              | 3 (3,57%)                     | <b>Tipo de cirugía</b> |             |
| LICINT                              | 4 (4,76%)                     | Conservadora           | 40 (47,62%) |
| Retroareolar/centromamario          | 7 (8,33%)                     | Mastectomía            | 44 (52,38%) |
| <b>Focalidad</b>                    |                               |                        |             |
| Multifocal                          | 10 (11,90%)                   |                        |             |
| Multicéntrico                       | 9 (10,71%)                    |                        |             |
| Bilateral                           | 4 (4,8%)                      |                        |             |

Tabla 14. Características generales de la muestra de las variables clínicas, de laboratorio y terapéuticas.

La localización del tumor se distribuyó equitativamente en cada mama, con el mismo número de casos en la mama derecha e izquierda. El cuadrante mamario más afecto fue el CSE.

Diez pacientes presentaron tumor multifocal; nueve, multicéntrico; y cuatro, carcinoma de mama bilateral.

Tres pacientes fueron portadoras de la mutación en el gen BRCA1 (3,75%), una de ellas con carcinoma de mama bilateral, y una fue portadora de la mutación en el gen BRCA2 (1,25%).

El carcinoma más frecuente fue el CDI, con 82 casos; 22 de ellos además con CDIS. Solo se registraron 2 pacientes con CLI.

El inmunofenotipo tumoral predominante fue el luminal B (35,71%). La mayoría de las pacientes fueron tratadas únicamente con QT, sin IT (53,57%). Dos pacientes padecieron carcinoma de mama bilateral, con un inmunofenotipo tumoral diferente en cada mama, uno de ellos requiriendo bloqueo antiHER2, por lo que dichas pacientes fueron contabilizadas en el grupo tratado con QT y antiHER2, aunque el tumor de la mama contralateral no fuera subsidiario del tratamiento biológico.

En la muestra recogida, 40 pacientes se sometieron a cirugía conservadora y las otras 40 a mastectomía, de las cuales 4 fueron bilaterales. De las variables estudiadas, la indicación de mastectomía se asoció de manera estadísticamente significativa con la multicentricidad y mayores estadios tumorales (T2, T3 y T4b) (Anexo II).

La dosis glandular media de las pacientes sometidas a CEM fue de  $11,57 \pm 3,70$  mGy (rango 2,12 – 20,17 mGy).

El único efecto adverso que se registró relacionado con el medio de contraste yodado fue un caso de urticaria leve, que fue atendido y resuelto en el Servicio de Radiodiagnóstico del HCUVA. No se registraron efectos adversos con el medio de contraste basado en gadolinio.

Las características del tejido fibroglandular se recogen en la Tabla 15. El patrón de la mama predominante fue el tipo c en la CEM (52,38%) y el tipo b en la RM

(39,29%). La mayoría de las pacientes presentaron un RPF leve en ambas pruebas, tanto antes como tras la TSP.

| Variables                             | n (%)                           |             |
|---------------------------------------|---------------------------------|-------------|
|                                       | * media $\pm$ DS (rango)        |             |
| <b>Dosis glandular media (mGy)*</b>   | 11,57 $\pm$ 3,70 (2,12 - 20,17) |             |
|                                       | <b>CEM</b>                      | <b>RM</b>   |
| <b>Reacción alérgica al contraste</b> | 1 (1,2%)                        | 0 (0%)      |
| <b>Patrón de la mama</b>              |                                 |             |
| a                                     | 7 (8,33%)                       | 8 (9,52%)   |
| b                                     | 27 (32,14%)                     | 33 (39,29%) |
| c                                     | 44 (52,38%)                     | 28 (33,33%) |
| d                                     | 6 (7,14%)                       | 15 (17,86%) |
| <b>RPF</b>                            |                                 |             |
| <b>Pre-TSP</b>                        |                                 |             |
| Mínimo                                | 16 (19,05%)                     | 6 (7,14%)   |
| Leve                                  | 40 (47,62%)                     | 57 (67,86%) |
| Moderado                              | 25 (29,76%)                     | 14 (16,67%) |
| Marcado                               | 3 (3,57%)                       | 7 (8,33%)   |
| <b>Post-TSP</b>                       |                                 |             |
| Mínimo                                | 36 (42,86%)                     | 17 (20,24%) |
| Leve                                  | 46 (54,76%)                     | 66 (78,57%) |
| Moderado                              | 2 (2,38%)                       | 1 (1,19%)   |
| Marcado                               | 0 (0%)                          | 0 (0%)      |

Tabla 15. Características generales de la muestra de las variables relacionadas con la dosis glandular media, las reacciones alérgicas al contraste y el parénquima mamario.

Las manifestaciones del tumor en las pruebas de imagen, tanto antes como tras la TSP, se muestran en la Tabla 16.

En la CEM inicial, el hallazgo se visualizó tanto en la LE-CEM como en la RI-CEM en todos los casos. El tumor se mostró mayoritariamente como un nódulo con realce tanto en la CEM como en la RM. Los dos casos con CLI se presentaron como asimetría con realce en la CEM y como realce no nodular en la RM.

La mayoría de las pacientes no presentaron microcalcificaciones antes ni tras la TSP.

Tras la neoadyuvancia, en el 60,70% de los casos persistía densidad en la LE-CEM, pero la mayoría de los tumores no captaron contraste iv en la RI-

CEM (61,90%), al igual que la mayoría tampoco realizaron en la RM (53,60%). En todos los casos en los que persistió el realce tras la TSP, éste fue menor que los estudios iniciales, en ambas pruebas de imagen.

| VARIABLE                                    | n (%)       |             |
|---------------------------------------------|-------------|-------------|
| <b>PRE-TSP</b>                              |             |             |
| <b>LE-CEM</b>                               |             |             |
| Nódulo                                      | 65 (77,40%) |             |
| Asimetría                                   | 10 (11,90%) |             |
| Distorsión de la arquitectura               | 3 (3,60%)   |             |
| Microcalcificaciones sospechosas            | 6 (7,10%)   |             |
| Hallazgo con microcalcificaciones           | 41 (48,80%) |             |
| <b>RI-CEM</b>                               |             |             |
| Masa                                        | 65 (77,40%) |             |
| Realce no masa                              | 10 (11,90%) |             |
| Asimetría con realce                        | 9 (10,70%)  |             |
| <b>RM</b>                                   |             |             |
| Nódulo                                      | 70 (83,33%) |             |
| Realce no nodular                           | 14 (16,67%) |             |
| <b>POST-TSP</b>                             |             |             |
| <b>Persistencia de densidad en CEM</b>      |             |             |
| Sí                                          | 51 (60,70%) |             |
| No                                          | 33 (39,30%) |             |
| <b>Persistencia de microcalcificaciones</b> |             |             |
| Sí                                          | 41 (48,80%) |             |
| No                                          | 43 (51,20%) |             |
| <b>Persistencia de realce</b>               | <b>CEM</b>  | <b>RM</b>   |
| Sí                                          | 32 (38,10%) | 39 (46,40%) |
| No                                          | 52 (61,90%) | 45 (53,60%) |

Tabla 16. Características generales de la muestra de las variables tumorales evaluadas en CEM y RM, antes y tras la TSP, expresadas en frecuencias absolutas y porcentajes.

Los datos de la clasificación TNM y estadio clínico se recogen en la Tabla 17. La mayoría de los carcinomas de mama evaluados presentaron un estadio clínico inicial IIA (48,80%). Únicamente 6 pacientes (7,10%) presentaron un carcinoma inflamatorio (T4b). Tras la TSP, la mayoría de las pacientes alcanzó la pCR (35 casos ypT0 y 3 ypTis).

| <b>T</b>   | <b>CEM</b> | <b>RM</b>   | <b>AP (pieza quirúrgica)</b> |
|------------|------------|-------------|------------------------------|
| <b>0</b>   | 0 (0%)     | 0 (0%)      | 35 (41,70%)                  |
| <b>is</b>  | 0 (0%)     | 0 (0%)      | 3 (3,60%)                    |
| <b>1mi</b> | 0 (0%)     | 0 (0%)      | 2 (2,40%)                    |
| <b>1a</b>  | 0 (0%)     | 0 (0%)      | 7 (8,30%)                    |
| <b>1b</b>  | 1 (1,20%)  | 2 (2,40%)   | 8 (9,50%)                    |
| <b>1c</b>  | 9 (10,70%) | 9 (10,70%)  | 20 (23,80%)                  |
| <b>2</b>   | 58 (69%)   | 59 (70,20%) | 8 (9,50%)                    |
| <b>3</b>   | 10 (12%)   | 8 (9,50%)   | 1 (1,20%)                    |
| <b>4d</b>  | 6 (7,10%)  | 6 (7,10%)   | 0 (0%)                       |

| <b>N</b> | <b>US</b>   |
|----------|-------------|
| 0        | 47 (56%)    |
| 1mi      | 0 (0%)      |
| 1        | 22 (26,20%) |
| 2a       | 13 (15,50%) |
| 3a       | 1 (1,20%)   |
| 3b       | 1 (1,20%)   |

| <b>Estadio clínico inicial</b> | <b>n (%)</b> |
|--------------------------------|--------------|
| IA                             | 5 (5,95%)    |
| IIA                            | 41 (48,81%)  |
| IIB                            | 18 (21,43%)  |
| IIIA                           | 13 (15,48%)  |
| IIIB                           | 5 (5,95%)    |
| IIIC                           | 2 (2,38%)    |

Tabla 17. Características generales de la muestra de las variables relacionadas con la estadificación tumoral, expresadas en frecuencias absolutas y porcentajes.

Las pacientes de la cohorte se agruparon en dos clústeres (Figura 30) mediante K-means, con características clínicas, radiológicas y patológicas diferenciales. Uno de los grupos (clúster 1) se compuso de 51 pacientes, que eran más jóvenes y con una mayor cantidad de casos HER2 y luminal-HER2. Además, los tumores fueron mayoritariamente unifocales y de menor tamaño tanto al diagnóstico como tras la TSP, según los estudios de CEM y RM. También mostraron una mejor respuesta radiológica tras la neoadyuvancia, que favoreció la realización de cirugía conservadora. Acorde a ello, presentaron menor tamaño tumoral en la pieza quirúrgica y mayor proporción de pCR. Este grupo también presentó un menor porcentaje de CDIS en la pieza quirúrgica.

En cambio, el otro grupo (clúster 2) incluyó 33 casos con características opuestas, predominando las mujeres posmenopáusicas, con tumores de mayor tamaño, inmunofenotipos luminal A, luminal B y TN, mayor enfermedad residual tras la TSP tanto en pruebas de imagen como en AP y mayor necesidad de mastectomía.

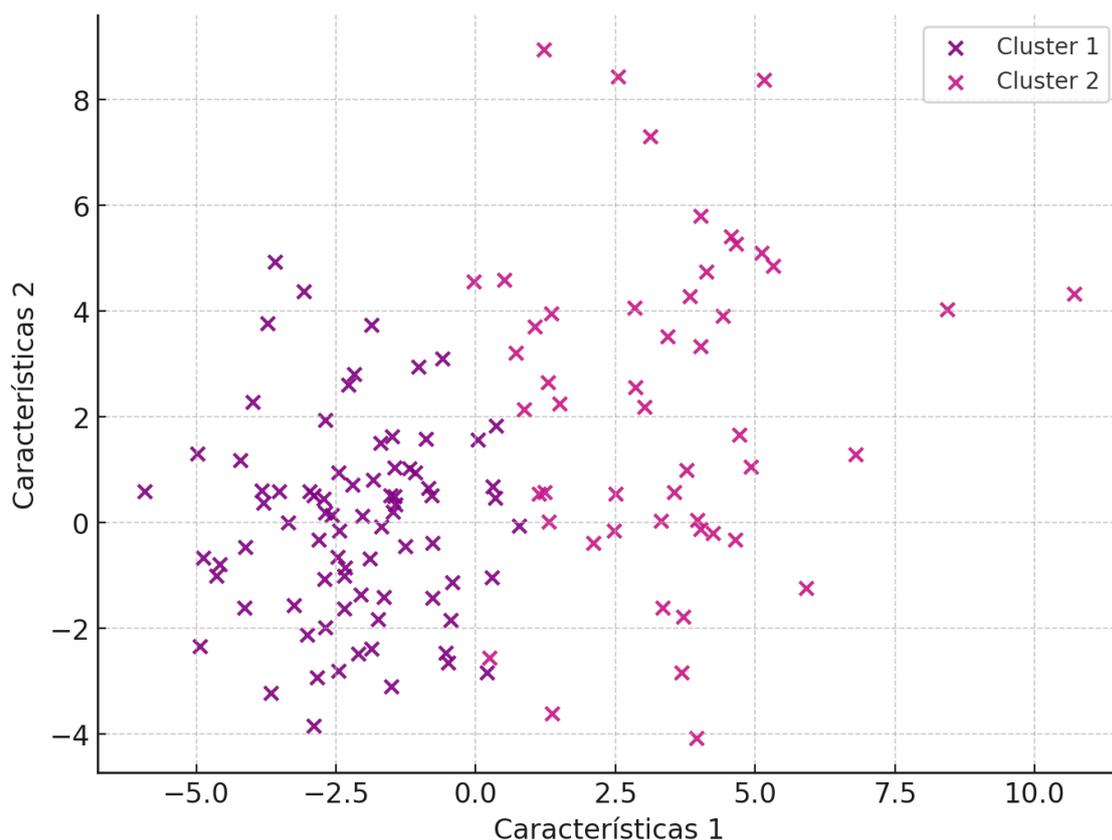


Figura 30. Representación de los dos clústeres de la muestra. Cada punto representa un caso, y los colores indican su asignación a uno de los dos grupos obtenidos mediante el algoritmo de K-Means.

## 2. TAMAÑO TUMORAL

### 2.1. COMPARACIÓN DE TAMAÑOS ENTRE PRUEBAS

En la Tabla 18 se resumen las mediciones del tamaño tumoral en CEM y RM, tanto pre-TSP como post-TSP, y en la pieza quirúrgica.

| Tamaño tumoral  | CEM                    | RM                    | Pieza quirúrgica   |
|-----------------|------------------------|-----------------------|--------------------|
| <b>Pre-TSP</b>  | 36,68 ± 18,85 (10-110) | 37,5 ± 21,06 (10-150) | NA                 |
| <b>Post-TSP</b> | 9,18 ± 14,79 (0-70)    | 10,02 ± 14,85 (0-64)  | 8,2 ± 12,04 (0-80) |

Tabla 18. Media, desviación estándar y rango del tamaño tumoral medido en milímetros en CEM, RM y AP.

Las mediciones del tumor fueron similares entre las pruebas de imagen, pero superiores a la de la AP. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre la medición tumoral entre CEM y RM pre-TSP ( $p= 0,224$ ), entre CEM y RM post-TSP ( $p= 0,089$ ), entre CEM post-TSP y la AP ( $p= 0,608$ ) ni entre RM post-TSP y la AP ( $p= 0,152$ ) (Anexo III).

## **2.2. CONCORDANCIA INTEROBSERVADOR EN LA MEDICIÓN TUMORAL EN LAS PRUEBAS DE IMAGEN**

La concordancia interobservador fue excelente al comparar las mediciones del tamaño tumoral entre radiólogo experto y radiólogo no experto en ambas pruebas de imagen, tanto antes como tras la TSP.

El ICC en CEM fue 0,984 (IC 95%: 0,979-0,989) antes de la TSP y 0,987 (IC 95%: 0,984-0,991) tras la TSP.

El ICC en RM fue 0,988 (IC 95%: 0,984-0,991) pre-TSP y 0,981 (IC 95%: 0,975-0,987) post-TSP.

## **2.3. CONCORDANCIA EN LA MEDICIÓN TUMORAL ENTRE LAS PRUEBAS DE IMAGEN**

### **2.3.1. CONCORDANCIA EN LA MEDICIÓN TUMORAL PRE-TSP**

Se observó una concordancia muy buena en la medición del tamaño tumoral entre la CEM y RM en el estudio inicial, con un CCC de 0,955 (IC 95%: 0,931 - 0,971).

El grado de acuerdo entre ambas pruebas antes de la TSP se representa en el gráfico de Bland-Altman (Figura 31), que muestra que no hubo sesgos entre CEM y RM. La RM midió en promedio 0,82 mm más que la CEM.

En siete pacientes, las mediciones del tamaño tumoral se encontraron fuera de los límites de acuerdo entre ambas pruebas de imagen: en tres de ellas, la CEM sobreestimó el tamaño tumoral en más de 10 mm con respecto a la RM, mientras que en cuatro la CEM lo subestimó con más de 10 mm de diferencia.

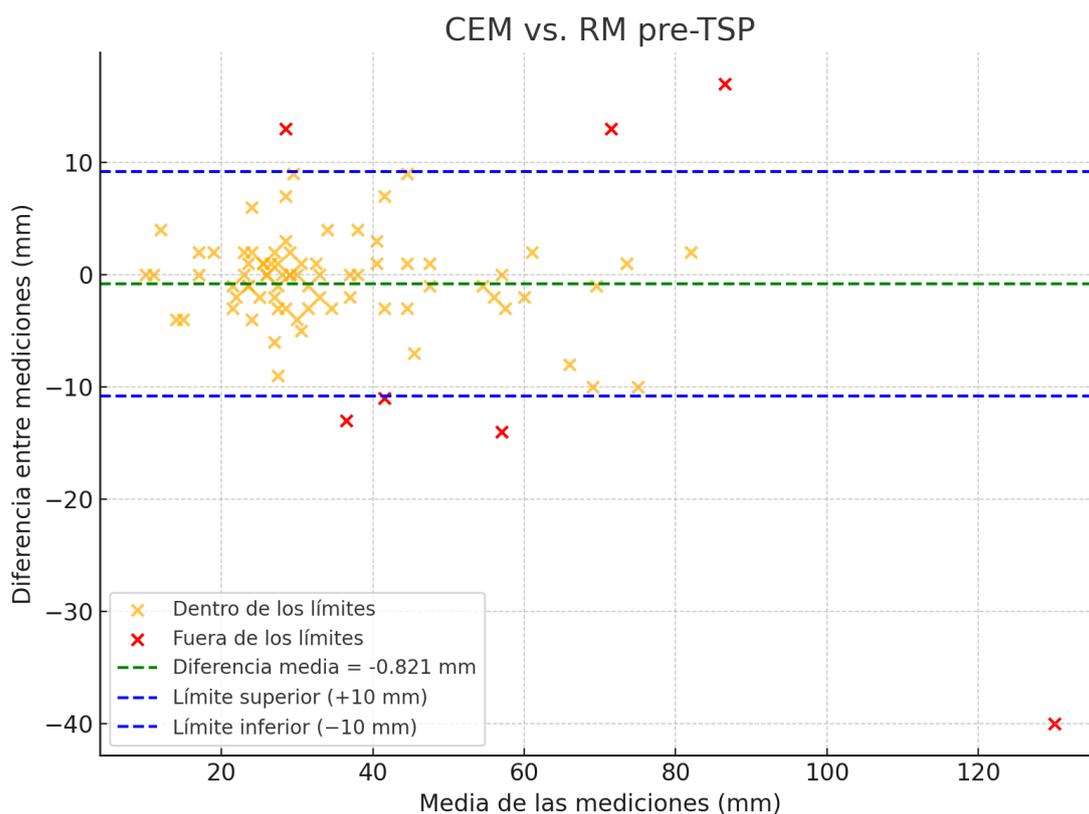


Figura 31. Gráfico de Bland-Altman de la concordancia en la medición del tamaño tumoral entre CEM y RM pre-TSP.

Se analizaron posibles variables que pudieran influir en la discrepancia de las mediciones entre CEM y RM, como la edad, estado menopáusico, tipo de carcinoma invasivo, focalidad tumoral, tipo de hallazgo en CEM y RM, presencia de microcalcificaciones, RPF en CEM y RM e inmunofenotipo tumoral (Tabla 19).

| VARIABLE                       | ESTADISTICA DESCRIPTIVA                             |
|--------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <b>Edad</b>                    | 50,7                                                |
| <b>Menopausia</b>              | Post-menopáusicas: 4, Pre-menopáusicas: 3           |
| <b>Carcinoma invasivo</b>      | CDI: 7, CLI: 0                                      |
| <b>Focalidad</b>               | Unifocal: 5, Multifocal:1, Multicéntrico: 1         |
| <b>Tipo de hallazgo en CEM</b> | Masa: 3, Realce no masa: 2, Asimetría con realce: 2 |
| <b>Tipo de hallazgo en RM</b>  | Realce no nodular: 4, Nódulo: 3                     |
| <b>Microcalcificaciones</b>    | Sí: 5, No: 2                                        |
| <b>RPF en CEM pre-TSP</b>      | Moderado: 3, Leve: 2, Mínimo: 2                     |
| <b>RPF en RM pre-TSP</b>       | Leve: 3, Marcado: 2, Moderado:1, Mínimo: 1          |
| <b>Inmunofenotipo</b>          | Luminal B: 5, HER2: 2                               |

Tabla 19. Estadística descriptiva de las variables evaluadas en las pacientes discordantes en la medición tumoral entre CEM y RM pre-TSP. La variable cuantitativa se expresa como la media en años y las cualitativas, en frecuencias absolutas.

Cuatro de las pacientes fuera de los límites de acuerdo pertenecían al clúster 1 de la muestra. Una de las pacientes discordantes, con una sobreestimación del tamaño tumoral de 17 mm en CEM con respecto a la RM, fue la única del estudio con cambios relacionados con la lactancia, que además presentó un RPF moderado en la CEM y marcado en la RM.

Al comparar el tipo de hallazgo y el RPF entre las pruebas de imagen en las siete pacientes, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas que explicaran la discrepancia en la medición tumoral entre CEM y RM.

Únicamente se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el tipo de hallazgo en RM ( $p= 0,013$ ), con mayor proporción de casos con realce no nodular entre las pacientes fuera de los límites de acuerdo con respecto al resto de la muestra. En el resto de las variables analizadas no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las siete pacientes fuera de los límites de acuerdo y el resto de la muestra (Anexo IV).

Puesto que el tamaño tumoral es determinante para establecer la categoría T de la clasificación TNM, se evaluó el grado de concordancia entre las dos técnicas de imagen mediante el índice de Kappa de Cohen ponderado. Se obtuvo una concordancia casi perfecta, con un coeficiente de 0,989 (IC95%: 0,965 - 1). En la Figura 32 se representa el mapa de calor que muestra la mayor concentración de valores en la diagonal principal, indicando una alta concordancia en la clasificación T del TNM entre ambas pruebas de imagen. Únicamente una paciente se clasificó como T1c en CEM y como T1b en RM.

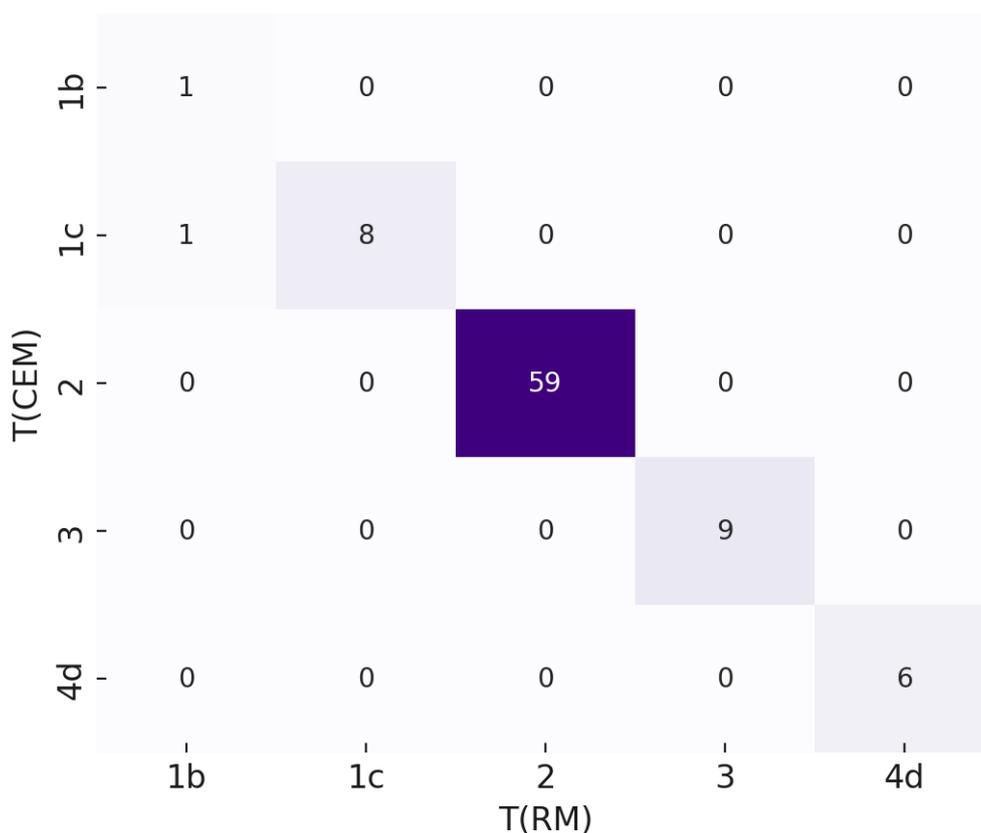


Figura 32. Mapa de calor de concordancia en la clasificación T entre CEM y RM. Se presentan las frecuencias absolutas de cada combinación de categorías.

### 2.3.2. CONCORDANCIA EN LA MEDICIÓN TUMORAL POST-TSP

Se observó una concordancia muy buena en la medición del tamaño tumoral entre la CEM y RM tras la TSP, con un CCC de 0,937 (IC95%: 0,904 - 0,959).

El grado de acuerdo entre ambas pruebas tras la TSP se representa en el gráfico de Bland-Altman (Figura 33), que muestra que no hubo sesgos entre CEM y RM. La RM midió en promedio 0,85 mm más que la CEM.

Las mediciones del tamaño tumoral se encontraron fuera de los límites de acuerdo entre ambas pruebas de imagen en ocho pacientes. En tres de ellas, la CEM sobreestimó el tamaño tumoral en más de 10 mm con respecto a la RM, y en cinco lo subestimó.

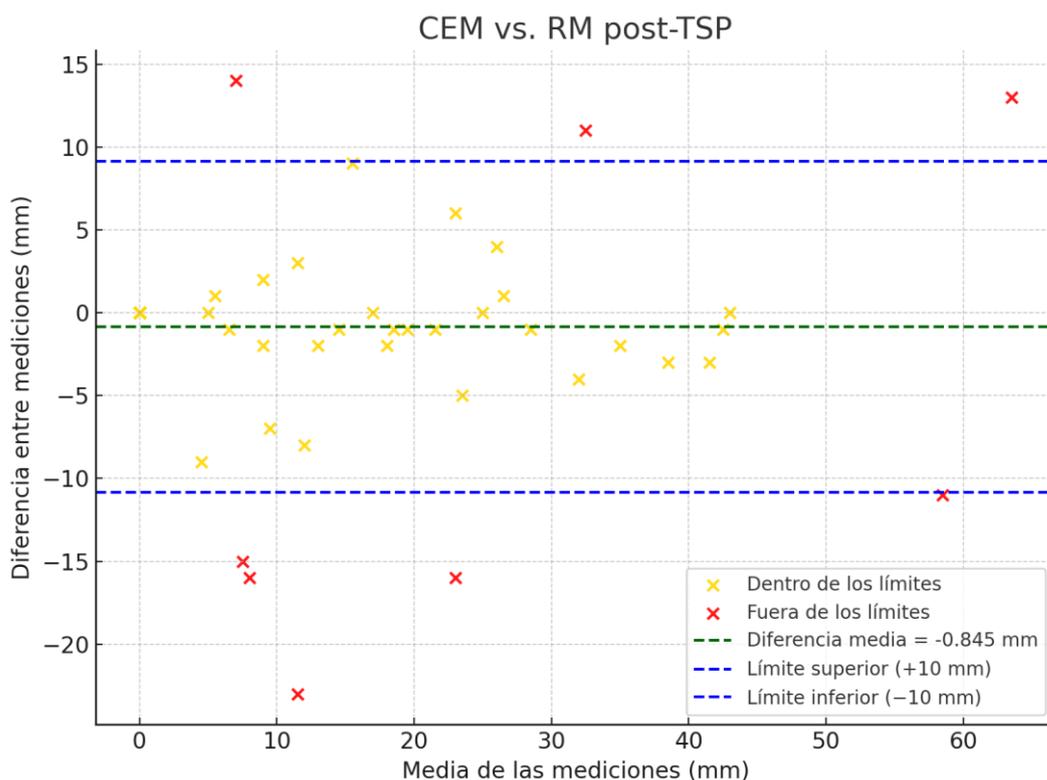


Figura 33. Gráfico de Bland-Altman de la concordancia en la medición del tamaño tumoral entre CEM y RM post-TSP.

Se evaluaron las posibles variables que pudieron repercutir en las discrepancias de las mediciones entre ambas exploraciones, como la edad, estado menopáusico, tipo de carcinoma invasivo, focalidad tumoral, tipo de hallazgo en CEM y RM, persistencia de microcalcificaciones, RPF en CEM y RM, e inmunofenotipo tumoral (Tabla 20).

| VARIABLE                       | ESTADISTICA DESCRIPTIVA                      |
|--------------------------------|----------------------------------------------|
| <b>Edad</b>                    | 55,9                                         |
| <b>Menopausia</b>              | Post-menopáusicas: 6, Pre-menopáusicas: 2    |
| <b>Carcinoma invasivo</b>      | CDI: 7; CLI: 1                               |
| <b>Focalidad</b>               | Unifocal: 4, Multicéntrico: 3, Multifocal: 1 |
| <b>Tipo de hallazgo en CEM</b> | Masa: 6, Asimetría con realce: 2             |
| <b>Tipo de hallazgo en RM</b>  | Nódulo: 6, Realce no nodular: 2              |
| <b>Microcalcificaciones</b>    | Sí: 5, No: 3                                 |
| <b>RPF en CEM post-TSP</b>     | Leve: 5, Mínimo: 3                           |
| <b>RPF en RM post-TSP</b>      | Leve: 7, Mínimo: 1                           |
| <b>Inmunofenotipo</b>          | Luminal B: 4, Luminal-HER2: 2, HER2: 2       |

Tabla 20. Estadística descriptiva de las variables evaluadas en las pacientes discordantes en la medición tumoral entre CEM y RM post-TSP. La variable cuantitativa se expresa como la media en años y las cualitativas, en frecuencias absolutas.

Al comparar el tipo de hallazgo y el RPF entre las pruebas de imagen en las ocho pacientes, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas que justificaran la discrepancia en la medición tumoral entre CEM y RM.

En cambio, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la focalidad tumoral ( $p= 0,033$ ), tipo de hallazgo en la CEM ( $p=0,000$ ) e inmunofenotipo tumoral ( $p= 0,000$ ) (Anexo IV). Las pacientes fuera de los límites de acuerdo tendieron a tener tumores multicéntricos, mayor proporción de asimetría con realce en la CEM y mayor frecuencia de tumores luminal B y HER2. De hecho, cinco de las ocho de las pacientes discordantes pertenecían al clúster 2 de la cohorte.

Una de las pacientes se encontró fuera de los límites de acuerdo entre ambas pruebas tanto en el estudio basal como después de la TSP. Padecía un tumor luminal B multicéntrico, que se manifestó como un realce no nodular en la RM y una asimetría con realce en la CEM.

## **2.4. CONCORDANCIA EN LA MEDICIÓN TUMORAL ENTRE LAS PRUEBAS DE IMAGEN POST-TSP Y LA AP**

Se encontró una escasa concordancia entre el tamaño tumoral medido en las pruebas de imagen tras la TSP y el obtenido en la AP de la pieza quirúrgica, con un CCC de 0,428 (IC95%: 0,233 - 0,623) en el caso de CEM, y ligeramente menor en el caso de RM, con un CCC de 0,403 (IC95%: 0,206 - 0,601).

Según el análisis de Bland-Altman, la CEM midió en promedio 0,98 mm más que la AP (sesgo clínicamente no significativo) (Figura 34) y la RM sobreestimó 1,83 mm con respecto a la AP (Figura 35). La variabilidad entre las mediciones fue significativa en ambas pruebas, mayor a tamaños tumorales más grandes.

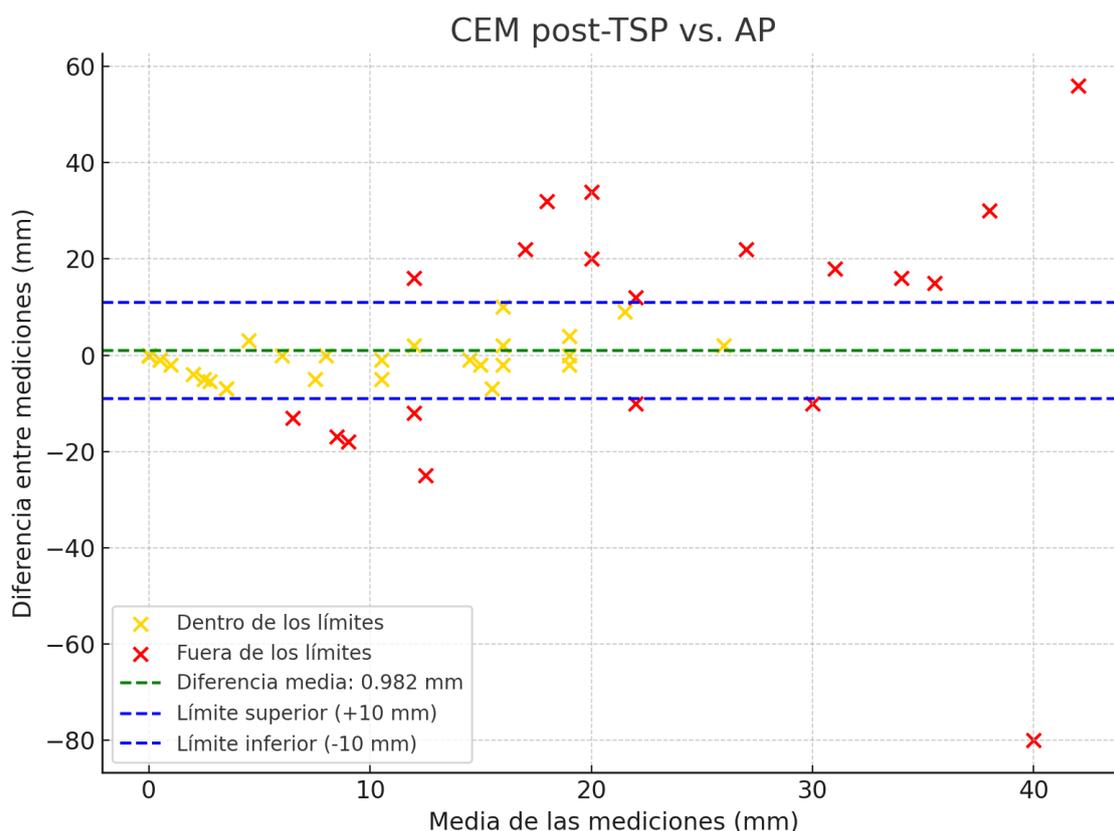


Figura 34. Gráfico de Bland-Altman de la concordancia en la medición del tamaño tumoral entre CEM y AP.

En la valoración de la concordancia del tamaño tumoral entre CEM y AP, hubo 20 pacientes con mediciones fuera de los límites de acuerdo: en 12 la CEM sobreestimó en más de 10 mm el tamaño tumoral con respecto a la AP, y en 8 infraestimó.

Se evaluaron posibles características clínico-radiológicas que pudieron repercutir en las discrepancias de las mediciones entre ambos métodos (Tabla 21).

| VARIABLE                    | ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA CEM                                  |
|-----------------------------|--------------------------------------------------------------|
| <b>Edad</b>                 | 51,8                                                         |
| <b>Menopausia</b>           | Post-menopáusicas: 11, Pre-menopáusicas: 9                   |
| <b>Carcinoma invasivo</b>   | CDI: 19; CLI: 1                                              |
| <b>Focalidad</b>            | Unifocal: 14, Multifocal: 4, Multicéntrico: 2                |
| <b>Microcalcificaciones</b> | Sí: 13, No: 7                                                |
| <b>Inmunofenotipo</b>       | Luminal B: 13, Luminal-HER2: 3, TN: 2, Luminal A: 1, HER2: 1 |

Tabla 21. Estadística descriptiva de las variables evaluadas en las pacientes discordantes en la medición tumoral entre CEM y AP. La variable cuantitativa se expresa como la media en años y las cualitativas, en frecuencias absolutas.



| VARIABLE           | ESTADISTICA DESCRIPTIVA RM                                   |
|--------------------|--------------------------------------------------------------|
| Edad               | 53,9                                                         |
| Menopausia         | Post-menopáusicas: 14, Pre-menopáusicas: 9                   |
| Carcinoma invasivo | CDI: 21; CLI: 2                                              |
| Focalidad          | Unifocal: 16, Multicéntrico: 4, Multifocal: 3                |
| Inmunofenotipo     | Luminal B: 13, Luminal-HER2: 3, HER2: 5, TN: 1, Luminal A: 1 |

Tabla 22. Estadística descriptiva de las variables evaluadas en las pacientes discordantes en la medición tumoral entre RM y AP. La variable cuantitativa se expresa como la media en años y las cualitativas, en frecuencias absolutas.

Solo el estado menopáusico mostró una diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,046$ ), con una mayor proporción de mujeres posmenopáusicas entre los casos discordantes entre la RM y la AP (Anexo V).

De hecho, quince de las pacientes discordantes, tanto en CEM como en RM, pertenecían al clúster 2 de la cohorte, que está compuesto por mayor proporción de mujeres posmenopáusicas con tumores luminal B.

Diecisiete pacientes coincidieron fuera de los límites entre ambas pruebas de imagen y la AP: diez con sobreestimación de más de 10 mm de diferencia en las pruebas de imagen, y siete con infraestimación.

Aunque la RM presentó tres casos adicionales con mayor discrepancia respecto al tamaño tumoral en la AP en comparación con la CEM, el test de Wilcoxon no mostró diferencias estadísticamente significativas entre ambas pruebas de imagen en cuanto a la magnitud de la discrepancia con la AP ( $p = 0,159$ ).

### 3. RESPUESTA TUMORAL

#### 3.1. DISTRIBUCIÓN DE LAS RESPUESTAS RADIOLÓGICAS Y PATOLÓGICAS

Tanto en CEM como en RM, se observó un patrón ascendente en el número de casos de PE, EE, RP y RC. La distribución de las frecuencias para cada categoría de la respuesta tumoral según los criterios RECIST 1.1 en cada prueba de imagen se refleja en la Figura 36.

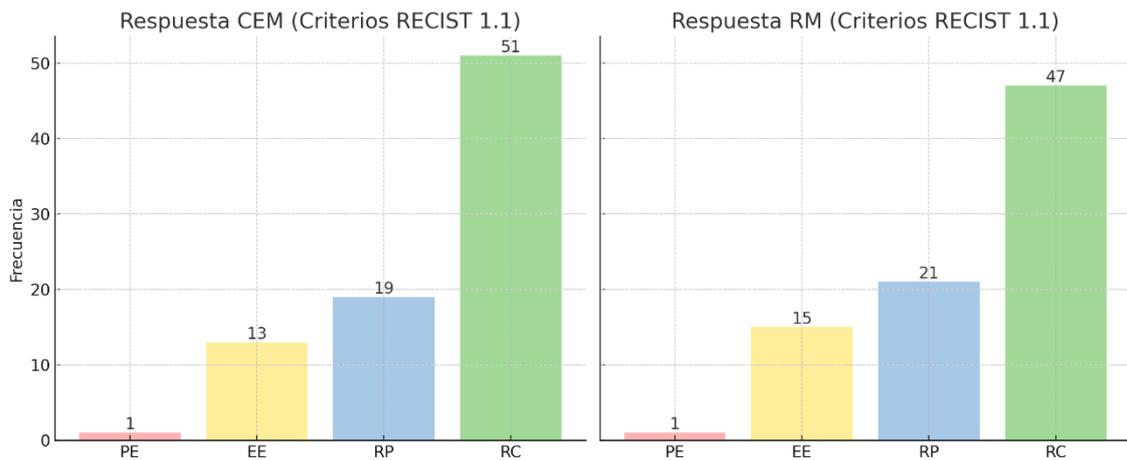


Figura 36. Gráfico de barras que muestra la distribución de frecuencias absolutas de las respuestas tumorales en CEM (izquierda) y RM (derecha), según los criterios RECIST 1.1.

La Figura 37 muestra la distribución de frecuencias de cada grado de respuesta patológica (patrón de oro) según la clasificación de Miller y Payne. La mayoría de los casos correspondieron con un G5 (pCR), seguido de G3, G4, G2 y G1.

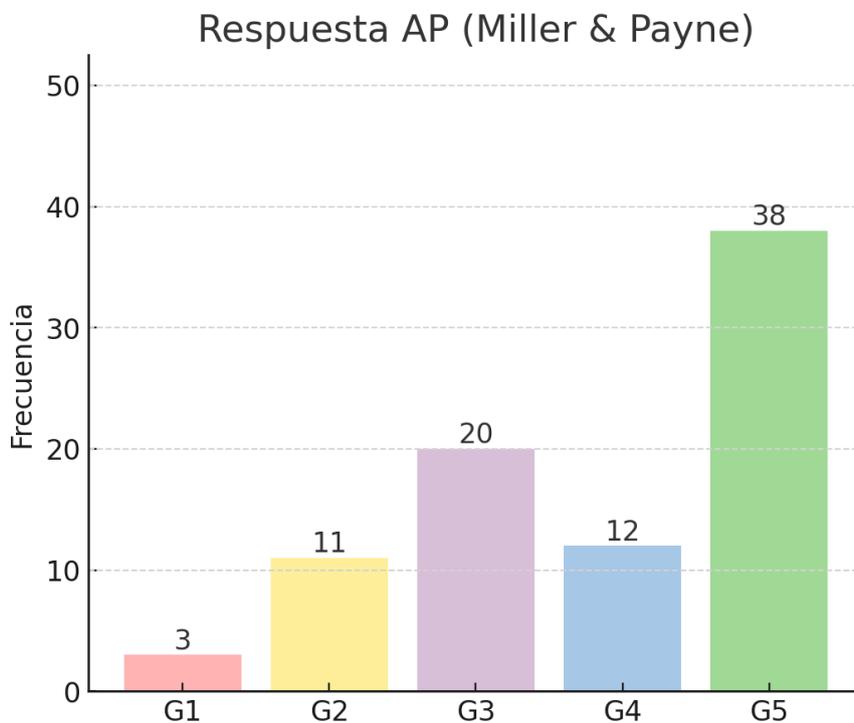


Figura 37. Gráfico de barras que muestra la distribución de frecuencias absolutas de las respuestas patológicas según la clasificación de Miller y Payne.

## 3.2. CONCORDANCIA ENTRE LAS RESPUESTAS RADIOLÓGICAS

### 3.2.1. CATEGORÍAS COMPLETAS DE LOS CRITERIOS RECIST 1.1

El índice Kappa ponderado entre CEM y RM fue 0,908 (IC 95% 0,817 - 0,998), por lo que la concordancia fue excelente entre las respuestas radiológicas arrojadas por ambas técnicas.

El análisis visual mediante el mapa de calor refuerza esta concordancia. La Figura 38 muestra una mayor intensidad de coincidencia en la diagonal principal, sobre todo en la RC, lo que indica que ambas pruebas clasificaron de manera idéntica la mayoría de las respuestas tumorales. No obstante, también se evidenciaron siete casos fuera de la diagonal, reflejando discordancia entre las respuestas radiológicas de CEM y RM.

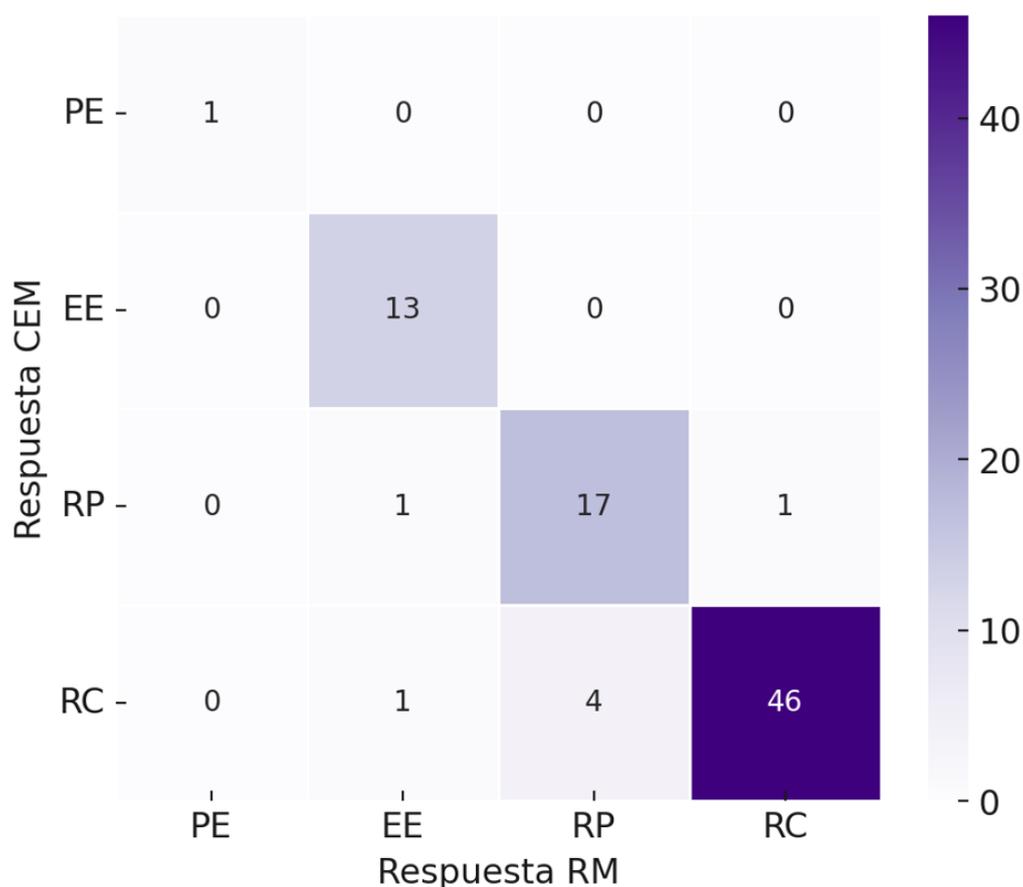


Figura 38. Mapa de calor de concordancia en la clasificación de la respuesta tumoral según criterios RECIST 1.1. entre CEM y RM. Se presentan las frecuencias absolutas de cada combinación de categorías.

La mayor discordancia se observó en la clasificación de EE por parte de la RM, en la que una paciente fue clasificada como RP y otra como RC en CEM. Además, cuatro pacientes fueron clasificadas como RP en RM y como RC en CEM, mientras que en una ocurrió la situación inversa.

Algunas de las características clínicas y radiológicas evaluadas de las siete pacientes con respuestas discordantes se resumen en la Tabla 23.

| VARIABLE                       | ESTADISTICA DESCRIPTIVA                              |
|--------------------------------|------------------------------------------------------|
| <b>Edad</b>                    | 50,1                                                 |
| <b>Menopausia</b>              | Pre-menopáusicas: 4, Post-menopáusicas: 3            |
| <b>Focalidad</b>               | Unifocal: 4, Multicéntrico: 3                        |
| <b>Tipo de hallazgo en CEM</b> | Masa: 4, Asimetría con realce: 2, Realce no masa: 1  |
| <b>Tipo de hallazgo en RM</b>  | Nódulo: 5, Realce no nodular: 2                      |
| <b>RPF en CEM post-TSP</b>     | Leve: 4, Mínimo: 2, Moderado: 1                      |
| <b>RPF en RM post-TSP</b>      | Leve: 6, Mínimo: 1                                   |
| <b>Inmunofenotipo</b>          | Luminal B: 3, HER2: 2, Luminal-HER2: 1, Luminal A: 1 |
| <b>Microcalcificaciones</b>    | No: 4, Sí: 3                                         |

Tabla 23. Estadística descriptiva de las variables evaluadas en las pacientes con discrepancias en la respuesta tumoral entre CEM y RM. La variable cuantitativa se expresa como la media en años y las cualitativas, en frecuencias absolutas.

Se compararon la edad, estado menopáusico, focalidad tumoral, tipo de hallazgo en CEM y RM, RPF en CEM y RM post-TSP, inmunofenotipo tumoral y presencia de microcalcificaciones de las siete pacientes con discrepancias frente al resto de la muestra. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de ellas, por lo que las diferencias en la respuesta tumoral entre CEM y RM no parecen estar relacionadas con estas características clínicas y radiológicas (Anexo VI).

Cuatro de las pacientes con discordancias en la respuesta tumoral entre ambas pruebas coincidieron con las que presentaron discrepancias en la comparación del tamaño tumoral entre CEM y RM tras la TSP.

### 3.2.2. AGRUPACIÓN DE LAS CATEGORÍAS DE LOS CRITERIOS RECIST 1.1

Al simplificar las categorías de respuesta de los criterios RECIST 1.1. en dos grupos (RC y enfermedad residual), el grado de concordancia continuó siendo excelente con un índice Kappa ponderado de 0,853 (IC 95%: 0,741 - 0,966).

La mayoría de los casos fueron clasificados de manera idéntica por ambas pruebas (Tabla 24). La categoría de RC mostró la mayor coincidencia con 46 casos. Ambas pruebas coincidieron en 32 casos de enfermedad residual (no-RC). Sin embargo, se observaron algunas discrepancias: cinco casos fueron clasificados como RC en la CEM y como enfermedad residual en la RM, mientras que en una paciente sucedió la situación inversa.

|               |       | Respuesta RM |    | Total |
|---------------|-------|--------------|----|-------|
|               |       | No-RC        | RC |       |
| Respuesta CEM | No-RC | 32           | 1  | 33    |
|               | RC    | 5            | 46 | 51    |
| Total         |       | 37           | 47 | 84    |

Tabla 24. Tabla de contingencia de las respuestas tumorales en CEM y RM agrupadas en dos categorías: RC y No-RC. Los valores indican el número de casos en cada combinación de respuesta entre ambas técnicas.

### 3.3. CONCORDANCIA ENTRE LAS RESPUESTAS RADIOLÓGICAS Y LA PATOLÓGICA

Se registraron un total de 51 casos de RC en la CEM, 47 en la RM y 38 en la AP.

En consecuencia, la tasa de pCR fue del 45,2%, mientras que las tasas de RC determinadas por las pruebas de imagen fueron del 60,7% en la CEM y del 56% en la RM.

La Figura 39 ilustra la distribución de las frecuencias correspondientes a las categorías agrupadas según la clasificación de respuesta de cada método diagnóstico.

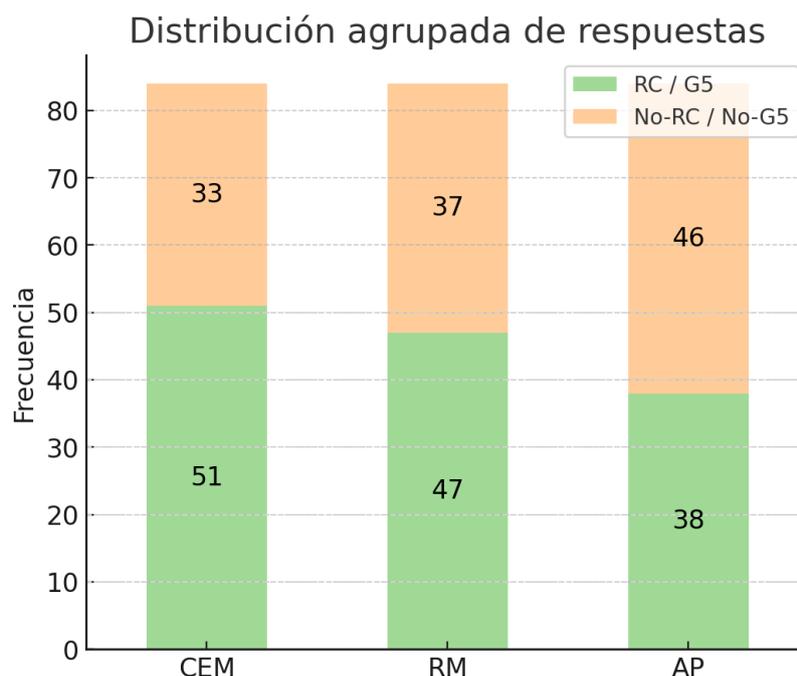


Figura 39. Gráfico de barras apiladas que muestra la distribución de frecuencias absolutas según la respuesta tumoral en CEM, RM y AP. En la clasificación RECIST 1.1, se agruparon las respuestas radiológicas en RC (respuesta completa) y no-RC (RP, EE y PE). En la clasificación de Miller y Payne, se agruparon las respuestas patológicas en G5 y no-G5 (G1-G4).

La concordancia entre la clasificación radiológica y la histológica fue buena en el caso de CEM y AP, con un índice Kappa de 0,697 (IC 95%: 0,598 - 0,795), mientras que para RM y AP fue moderada, con un índice Kappa de 0,600 (IC 95%: 0,496 - 0,705).

En la Tabla 25 se presenta la distribución de los casos según la respuesta tumoral agrupada en CEM y la respuesta patológica. Se observó que 38 casos clasificados como RC en la CEM coincidieron con la pCR, mientras que en 13 casos con RC en CEM se identificó enfermedad residual en la AP, representando falsos positivos.

Por otro lado, ninguna paciente clasificada como enfermedad residual en CEM alcanzó la pCR, mientras que 33 pacientes coincidieron con enfermedad residual radiológica y patológica.

|               |       | Respuesta AP |        | Total |
|---------------|-------|--------------|--------|-------|
|               |       | pCR          | No-pCR |       |
| Respuesta CEM | RC    | 38           | 13     | 51    |
|               | No-RC | 0            | 33     | 33    |
| Total         |       | 38           | 46     | 84    |

Tabla 25. Tabla de contingencia entre la respuesta radiológica en CEM y la respuesta patológica, ambas agrupadas en dos categorías. Los valores indican el número de casos en cada combinación de respuesta entre ambas clasificaciones.

La distribución de los casos según la respuesta tumoral agrupada en RM y AP se recoge en la Tabla 26. Se observó que 34 casos clasificados como RC en la RM coincidieron con la pCR, mientras que 13 resultaron ser falsos positivos. A diferencia de la CEM, en la que no se registraron falsos negativos, en la RM se clasificaron 4 casos como enfermedad residual que, en realidad, habían alcanzado la pCR. Los 33 casos restantes fueron correctamente clasificados como no respondedores en ambos métodos diagnósticos.

|              |       | Respuesta AP |        | Total |
|--------------|-------|--------------|--------|-------|
|              |       | pCR          | No-pCR |       |
| Respuesta RM | RC    | 34           | 13     | 47    |
|              | No-RC | 4            | 33     | 37    |
| Total        |       | 38           | 46     | 84    |

Tabla 26. Tabla de contingencia entre la respuesta radiológica en RM y la respuesta patológica, ambas agrupadas en dos categorías. Los valores indican el número de casos en cada combinación de respuesta entre ambas clasificaciones.

De manera global, se observó una asociación estadísticamente significativa entre la respuesta radiológica en CEM y RM y la respuesta patológica ( $p < 0,0001$ , respectivamente) (Anexo VII).

La CEM y la RM coincidieron en 34 casos con la respuesta patológica completa, y en 32 casos con enfermedad residual (Tabla 27).

| RESPUESTA RADIOLÓGICA |       | RESPUESTA PATOLÓGICA |        | Total |
|-----------------------|-------|----------------------|--------|-------|
| CEM                   | RM    | pCR                  | No-pCR |       |
| RC                    | RC    | 34                   | 12     | 46    |
| RC                    | No-RC | 4                    | 1      | 5     |
| No-RC                 | RC    | 0                    | 1      | 1     |
| No-RC                 | No-RC | 0                    | 32     | 32    |
| <b>Total</b>          |       | 38                   | 46     | 84    |

Tabla 27. Tabla de contingencia entre las respuestas radiológicas y la respuesta patológica, ambas agrupadas en dos categorías. Los valores indican el número de casos en cada combinación de respuesta entre ambas clasificaciones.

### 3.4. RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DE LAS PRUEBAS DE IMAGEN EN EVALUAR LA RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA

El rendimiento diagnóstico de la respuesta tumoral según los criterios RECIST 1.1 con respecto a la respuesta patológica de Miller y Payne se evaluó mediante curvas ROC, obteniéndose un AUC de 0,859 para CEM y de 0,806 para RM (Figura 40).

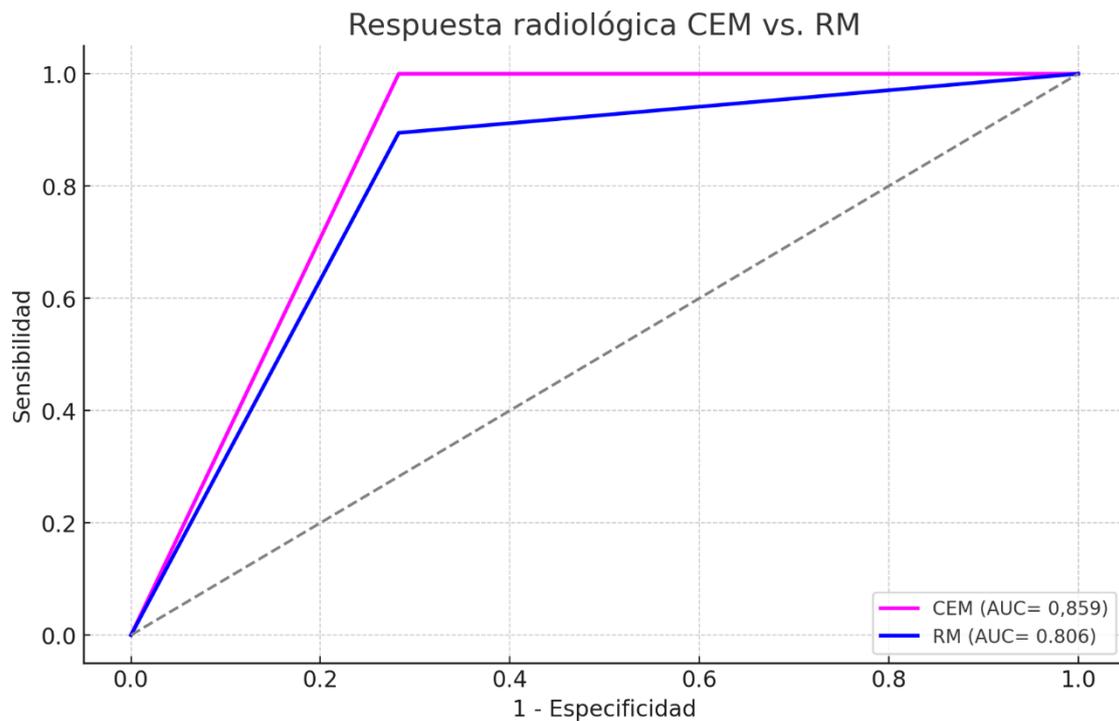


Figura 40. Curvas ROC para la predicción de pCR de CEM y de RM.

Con el punto de corte óptimo en RC, se obtuvieron los parámetros de precisión diagnóstica (Tabla 28). La CEM presentó la misma especificidad que la RM (71,70%), pero mayores valores del resto de parámetros de rendimiento diagnóstico: S del 100% (contra el 89,50% de la RM), VPP del 74,50% (contra el 72,30% de la RM) y VPN del 100% (contra el 89,20% de la RM). Por tanto, la CEM identificó todos los casos con pCR, predijo ligeramente mejor que la RM los casos con pCR y descartó todos los casos con enfermedad residual.

|     | S      | E      | VPP    | VPN    | Exactitud |
|-----|--------|--------|--------|--------|-----------|
| CEM | 100%   | 71,70% | 74,50% | 100%   | 84,50%    |
| RM  | 89,50% | 71,70% | 72,30% | 89,20% | 79,80%    |

Tabla 28. Parámetros de precisión diagnóstica de pCR de CEM y de RM.

### 3.4.1. PROBABILIDADES POSPRUEBA DE pCR

En la muestra hubo 38 casos con ypT0 y ypTis, correspondientes con respuesta G5 de Miller y Payne, por lo que la tasa de pCR fue del 45,2%.

| Prueba     | LR+  | LR-  | Prob. posprueba + | Prob. posprueba - |
|------------|------|------|-------------------|-------------------|
| <b>CEM</b> | 3,53 | 0    | 74,5%             | 0%                |
| <b>RM</b>  | 3,16 | 0,15 | 72,3%             | 11%               |

Tabla 29. Razones de probabilidad positiva (LR+) y negativa (LR-) y probabilidades posprueba para la detección de pCR en CEM y RM, con una probabilidad preprueba del 45,2%.

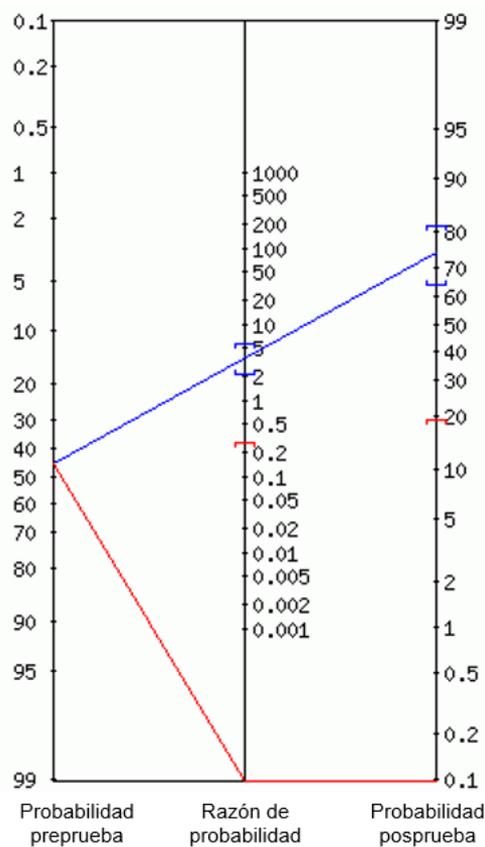


Figura 41. Nomograma de Fagan para la probabilidad de pCR en CEM.

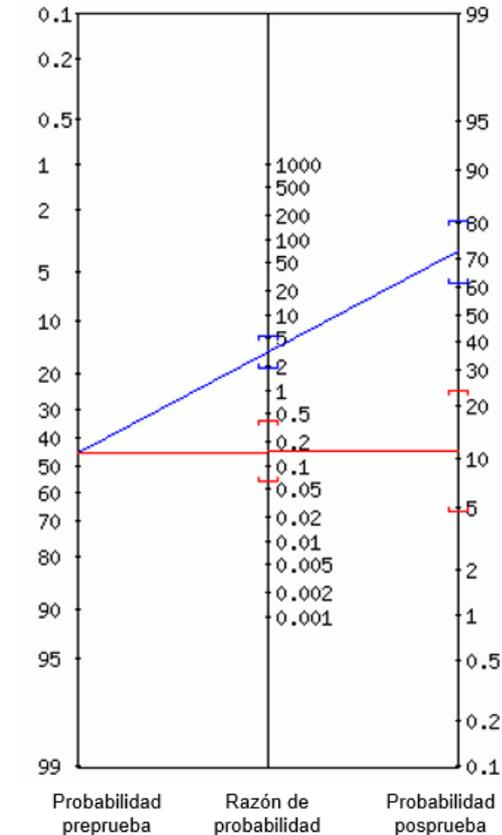


Figura 42. Nomograma de Fagan para la probabilidad de pCR en RM.

Con una probabilidad preprueba del 45,2%, la ausencia de realce en CEM elevó la probabilidad posprueba de pCR al 74,5%, mientras que la presencia de realce redujo la probabilidad al 0% (Figura 41 y Tabla 29).

En el caso de la RM, la ausencia de realce ascendió la probabilidad posprueba de pCR al 72,3%, mientras que la presencia de realce disminuyó la probabilidad al 11% (Figura 42 y Tabla 29).

## 4. EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA TUMORAL EN FUNCIÓN DEL INMUNOFENOTIPO

### 4.1. DISTRIBUCIÓN DE LOS INMUNOFENOTIPOS

El subtipo tumoral más frecuente de las pacientes de la muestra fue el luminal B (35,71%), seguido del luminal-HER2 (25%), HER2 (19,05%), TN (16,67%) y luminal A (3,57%) (Figura 43).

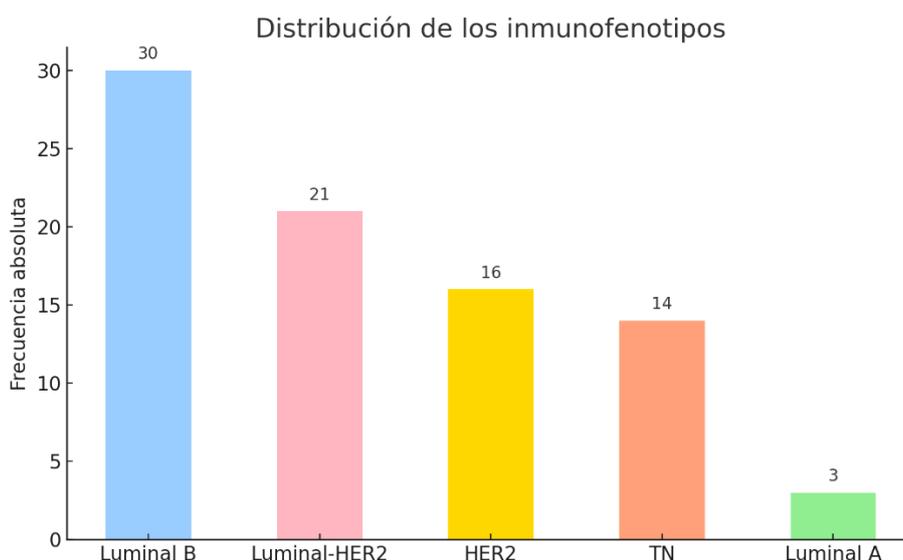


Figura 43. Distribución de las frecuencias absolutas de los subtipos tumorales.

### 4.2. DISTRIBUCIÓN DE LAS RESPUESTAS TUMORALES SEGÚN EL INMUNOFENOTIPO

La Figura 44 muestra la distribución de respuestas radiológicas según la CEM en cada subtipo tumoral. Los tumores luminales A presentaron RP o RC. Los subtipos luminal B y luminal-HER2 además presentaron casos con EE. Todos los tumores HER2 alcanzaron la RC, a excepción de uno con EE. El único caso de PE fue en un tumor TN.

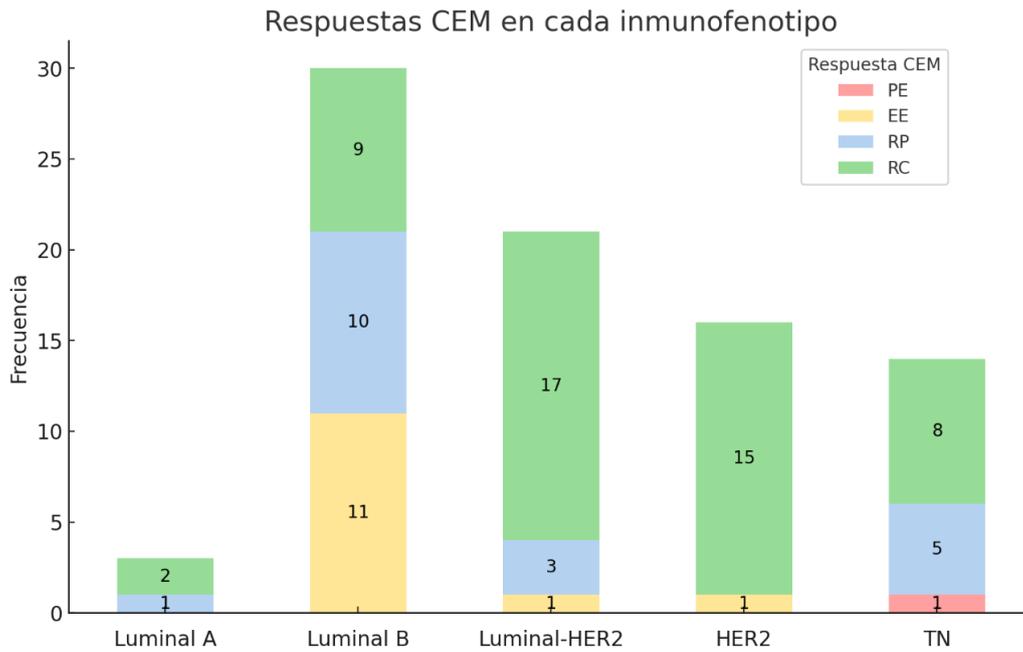


Figura 44. Gráfico de barras apiladas que representa la distribución de la respuesta según los criterios RECIST 1.1 en la CEM en cada inmunofenotipo tumoral, expresada en frecuencias absolutas.

La distribución de respuestas de cada inmunofenotipo según la RM queda representada en la Figura 45. A diferencia de la CEM, en los tumores luminales A también hubo un caso con EE, y en el subtipo HER2 hubo dos casos de RP.

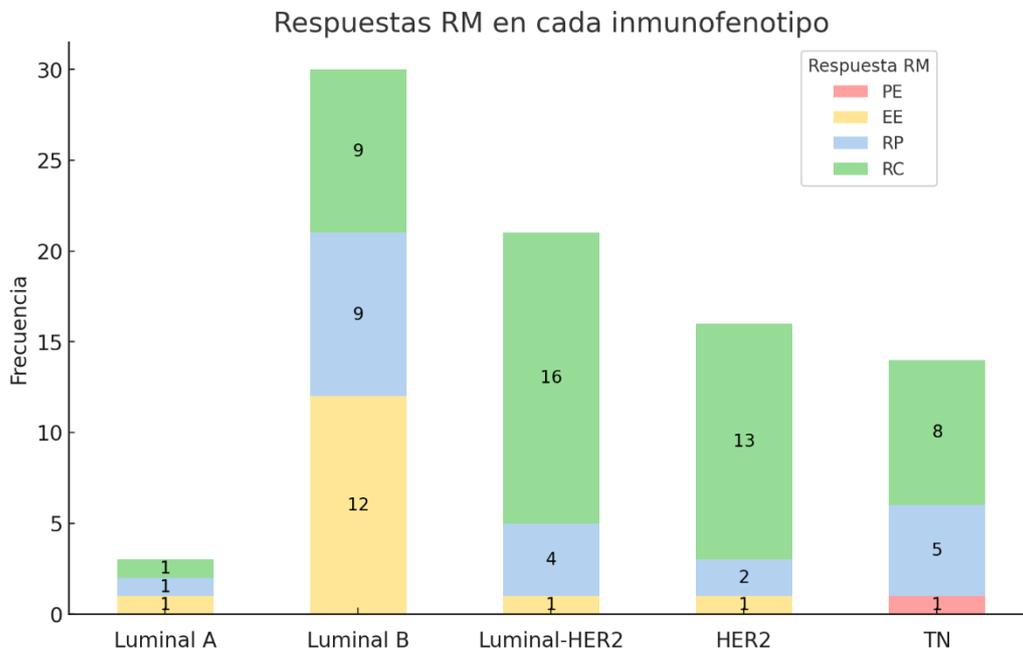


Figura 45. Gráfico de barras apiladas que representa la distribución de la respuesta según los criterios RECIST 1.1 en la RM en cada inmunofenotipo tumoral, expresada en frecuencias absolutas.

Con respecto a los resultados de la AP en la pieza quirúrgica (Figura 46), el subtipo luminal A solo presentó casos con escasa respuesta al tratamiento (G1 y G3). El subtipo luminal B mostró todo tipo de respuestas a la TSP, con un predominio de G3. Los subtipos luminal-HER2 y TN no contaron con ningún caso de G1. Los tumores HER2 presentaron RC, mayoritariamente, y RP.

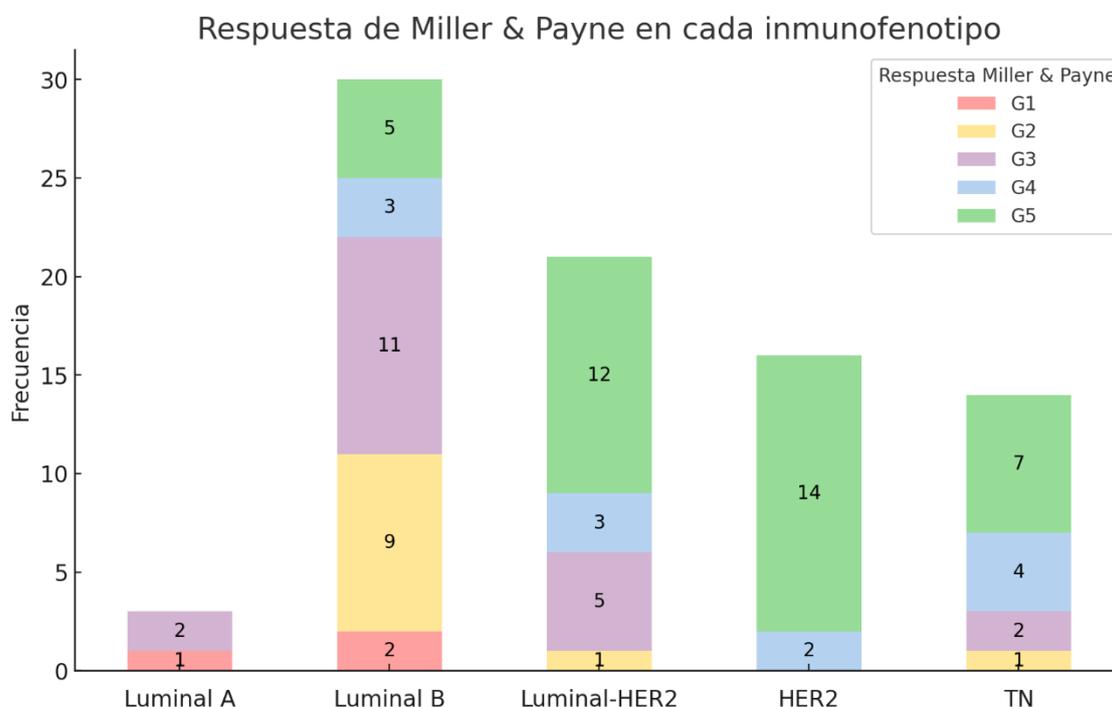


Figura 46. Gráfico de barras apiladas que representa la distribución de la respuesta patológica según la clasificación Miller y Payne en cada inmunofenotipo tumoral, expresada en frecuencias absolutas.

### 4.3. DISTRIBUCIÓN DE LOS INMUNOFENOTIPOS SEGÚN LA RESPUESTA TUMORAL

En el análisis de la distribución de los inmunofenotipos en cada tipo de respuesta radiológica (Figuras 47 y 48), se observó que el TN fue el único en presentar PE en CEM y RM. El mayoritario con EE en ambas pruebas fue el luminal B, seguido del luminal-HER2 y del HER2, y en la RM también el luminal A. Los que mostraron RP en CEM fueron el luminal B, TN, luminal-HER2 y luminal A, y en RM también el HER2. En RC hubo variedad de casos de cada inmunofenotipo tumoral, predominando el luminal-HER2 y el HER2.

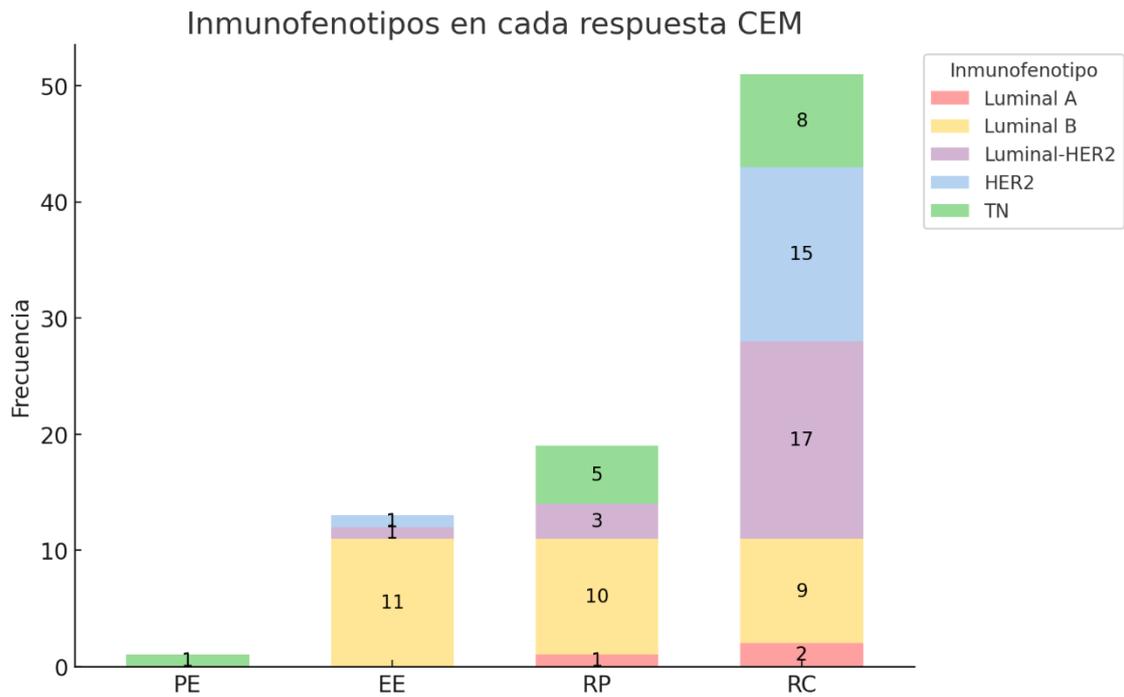


Figura 47. Gráfico de barras apiladas que representa la distribución de los inmunofenotipos tumorales en cada categoría de respuesta de la clasificación RECIST 1.1 en CEM, expresada en frecuencias absolutas.

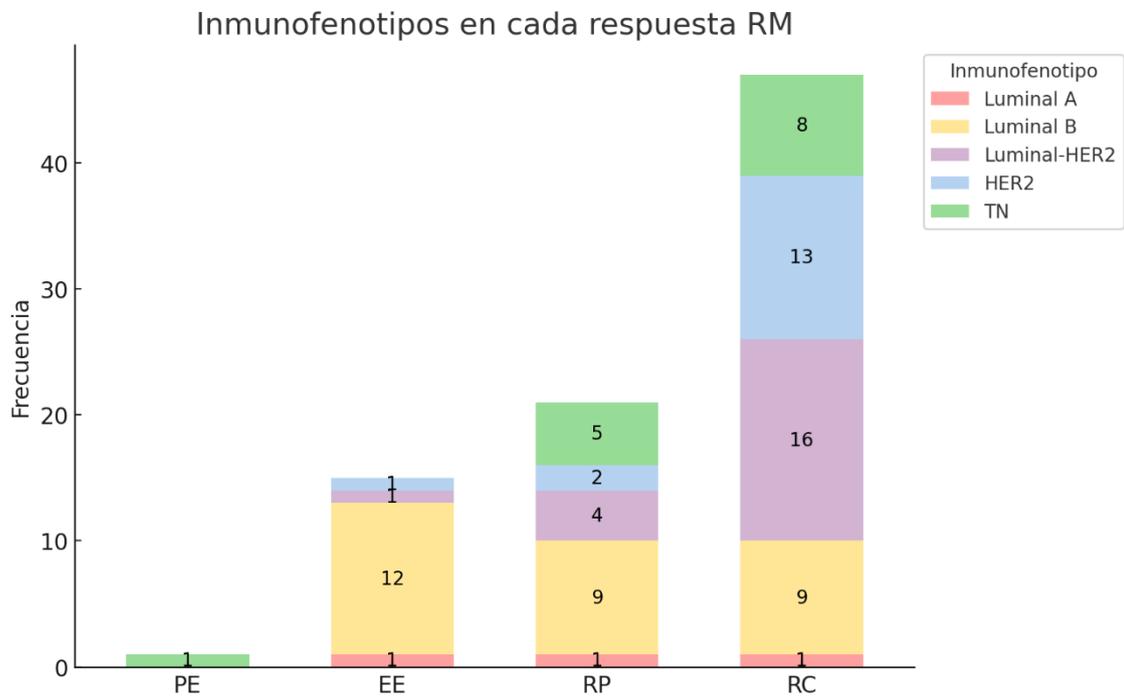


Figura 48. Gráfico de barras apiladas que representa la distribución de los inmunofenotipos tumorales en cada categoría de respuesta de la clasificación RECIST 1.1 en RM, expresada en frecuencias absolutas.

En relación con la distribución de los inmunofenotipos en cada tipo de respuesta patológica (Figura 49), la minoría de casos tuvieron G1, dos del subtipo luminal B y uno del luminal A. Con G2, el subtipo tumoral predominante fue el luminal B; los dos casos restantes fueron luminal-HER2 y TN. Con G3, la mayoría de los tumores fueron luminal B, seguido de luminal-HER2 y, en igualdad de casos, TN y luminal A con dos pacientes. Con G4, hubo una proporción similar de casos de todos los subtipos, a excepción del luminal A. Alcanzaron G5 todos los inmunofenotipos, salvo el luminal A. En este grupo el predominante fue el HER2, seguido del luminal-HER2.

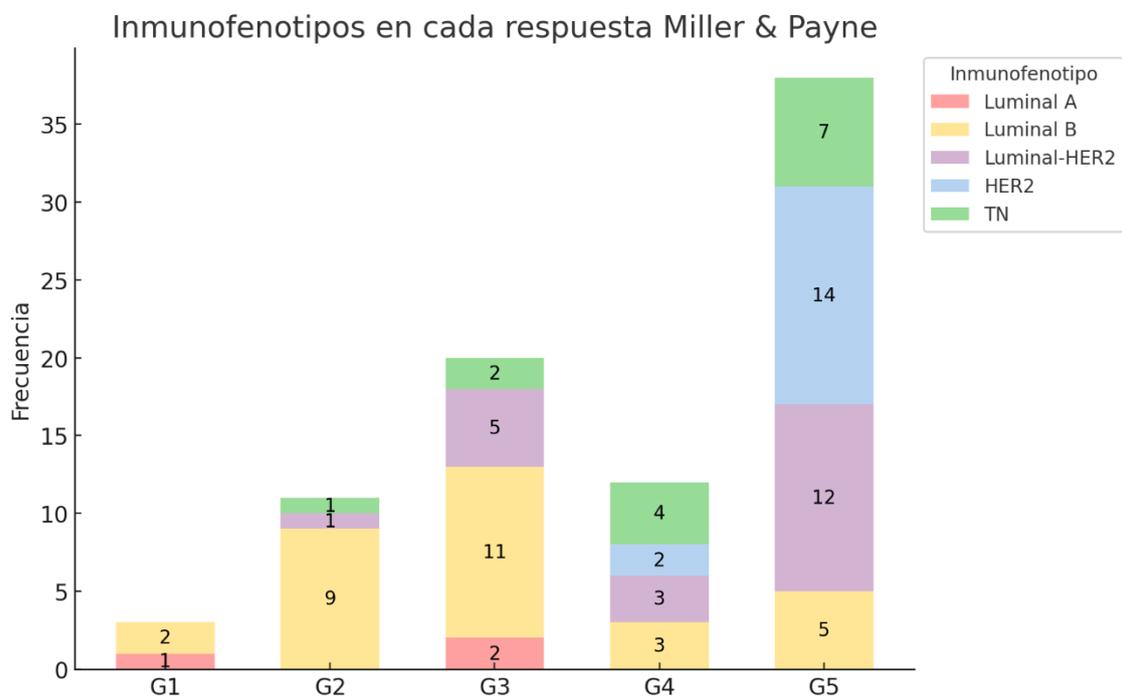


Figura 49. Gráfico de barras apiladas que representa la distribución de los inmunofenotipos tumorales en cada categoría de respuesta de la clasificación Miller y Payne, expresada en frecuencias absolutas.

Las Figuras 50, 51 y 52 muestran la distribución de los inmunofenotipos en cada tipo de respuesta agrupada en CEM, RM y AP, respectivamente.

Tanto en CEM como en RM, hubo casos de todos los subtipos tumorales tanto en RC como en no-RC, aunque se apreció un predominio de luminal-HER2 y de HER2 en RC, y de luminal B en no-RC.

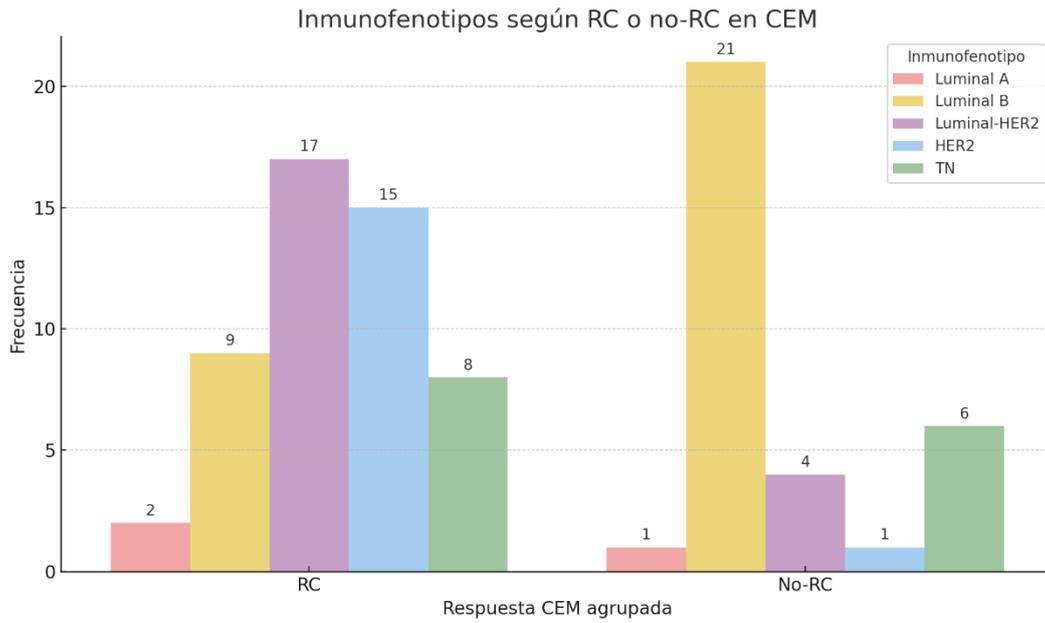


Figura 50. Distribución de los inmunofenotipos tumorales en categorías agrupadas de los criterios RECIST 1.1 en CEM, expresada en frecuencias absolutas.

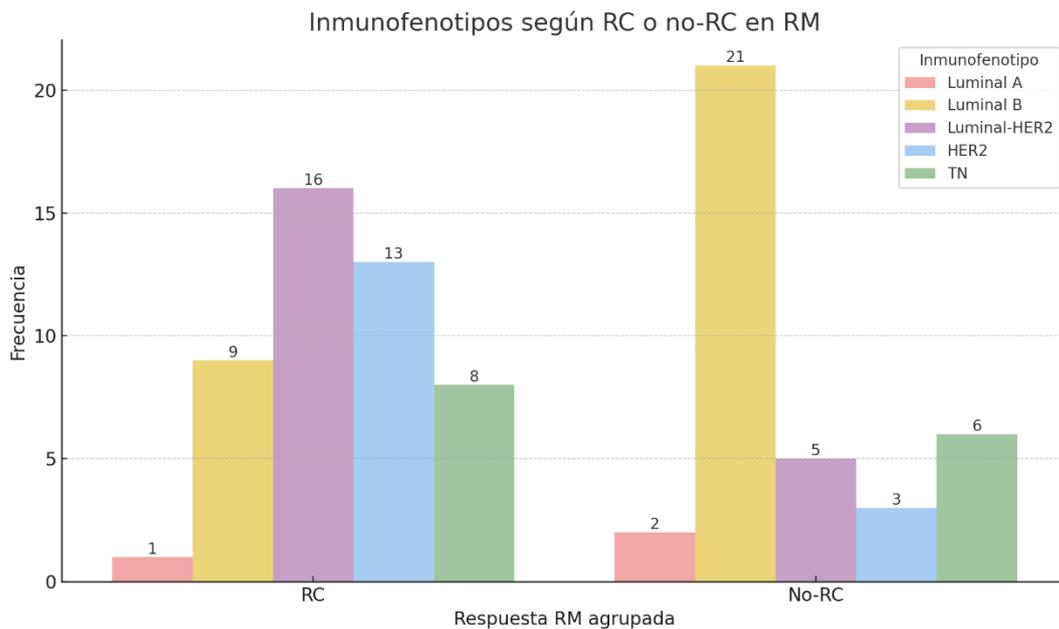


Figura 51. Distribución de los inmunofenotipos tumorales en categorías agrupadas de los criterios RECIST 1.1 en RM, expresada en frecuencias absolutas.

En cambio, en la AP, no hubo ningún caso luminal A que alcanzara G5. La mayoría con pCR fueron el HER2 seguido del luminal-HER2. Hubo casos de todos los subtipos con enfermedad residual, con un predominio del luminal B.

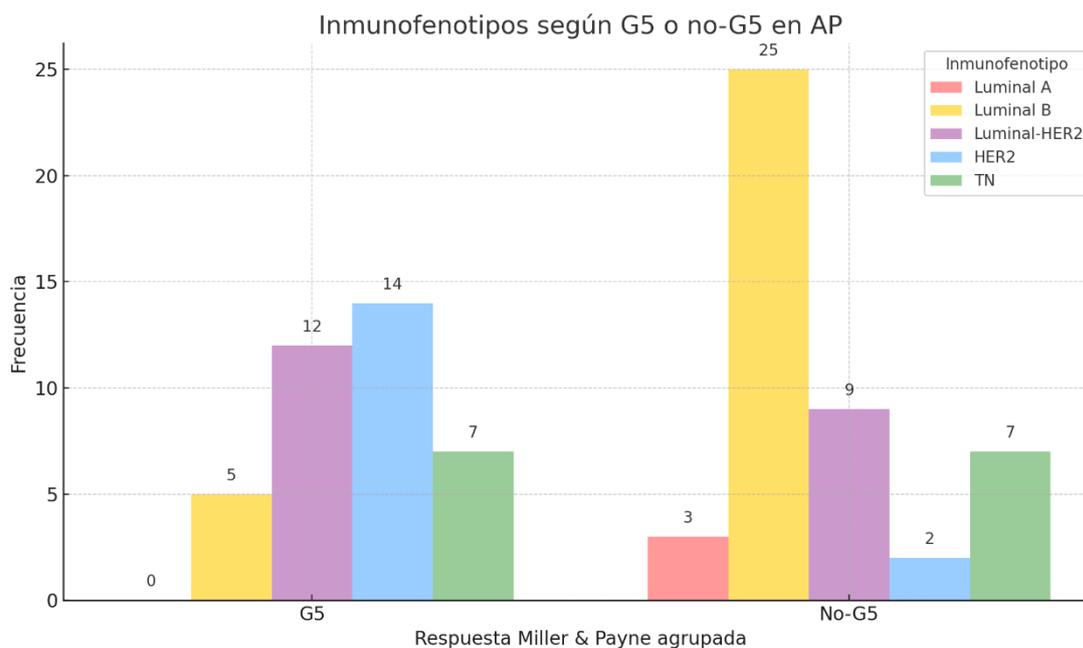


Figura 52. Distribución de los inmunofenotipos tumorales en categorías agrupadas de la clasificación Miller y Payne, expresada en frecuencias absolutas.

Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el inmunofenotipo y la respuesta en CEM ( $p= 0,00013$ ), en RM ( $p= 0,0057$ ) y en AP ( $p= 0,000045$ ) (Anexo VII).

La Tabla 30 compara las tasas de RC en CEM y RM y de pCR en la pieza quirúrgica de cada subtipo molecular.

La tasa de pCR de los tumores HER2 fue del 87,5%, de luminal-HER2 del 57,1%, de TN del 50%, de luminal B del 16,7% y de luminal A del 0%.

El tumor HER2 presentó mayor tasa de respuesta completa tanto en CEM, como en RM y en AP, seguido del luminal-HER2. Con respecto al luminal A hubo discrepancias entre los tres métodos, con mayor tasa de respuesta en CEM y nula en AP. En el TN y luminal B se obtuvieron unas tasas de respuesta similares entre las pruebas de imagen, pero ligeramente inferiores en la AP.

| Inmunofenotipo      | CEM    | RM     | AP     |
|---------------------|--------|--------|--------|
| <b>HER2</b>         | 93,80% | 81,20% | 87,50% |
| <b>Luminal-HER2</b> | 81%    | 76,20% | 57,10% |
| <b>TN</b>           | 57,10% | 57,10% | 50%    |
| <b>Luminal B</b>    | 30%    | 33,30% | 16,70% |
| <b>Luminal A</b>    | 66,70% | 33,30% | 0%     |

Tabla 30. Tasas de respuesta completa en CEM, RM y AP de cada inmunofenotipo tumoral.

#### 4.4. COMPARACIÓN DE LAS RESPUESTAS RADIOLÓGICAS Y PATOLÓGICA SEGÚN EL INMUNOFENOTIPO

Las respuestas agrupadas radiológicas y patológicas coincidentes de cada subtipo tumoral se muestran en las Tablas 31 y 32.

No hubo casos coincidentes de RC en las pruebas de imagen y de pCR en el subtipo luminal A.

Tampoco hubo falsos negativos (enfermedad residual en imagen y pCR) con ningún inmunofenotipo en CEM.

| CEM y AP            | RC y G5    | RC y no-G5 | No-RC y no-G5 |
|---------------------|------------|------------|---------------|
| <b>Luminal A</b>    | 0 (0%)     | 2 (66,7%)  | 1 (33,3%)     |
| <b>Luminal B</b>    | 5 (16,7%)  | 4 (13,3%)  | 21 (70%)      |
| <b>Luminal-HER2</b> | 12 (57,1%) | 5 (23,8%)  | 4 (19%)       |
| <b>HER2</b>         | 14 (87,5%) | 1 (6,2%)   | 1 (6,2%)      |
| <b>TN</b>           | 7 (50%)    | 1 (7,1%)   | 6 (42,9%)     |

Tabla 31. Comparación entre la respuesta radiológica en CEM y la respuesta patológica de cada inmunofenotipo tumoral. Se muestran las frecuencias absolutas y porcentajes.

| <b>RM y AP</b>      | <b>RC y G5</b> | <b>RC y no-G5</b> | <b>No-RC y no-G5</b> | <b>No-RC y G5</b> |
|---------------------|----------------|-------------------|----------------------|-------------------|
| <b>Luminal A</b>    | 0 (0%)         | 1 (33,3%)         | 2 (66,7%)            | 0 (0%)            |
| <b>Luminal B</b>    | 4 (13,3%)      | 5 (16,7%)         | 20 (66,7%)           | 1 (3,3%)          |
| <b>Luminal-HER2</b> | 11 (52,4%)     | 5 (23,8%)         | 4 (19%)              | 1 (4,8%)          |
| <b>HER2</b>         | 12 (75%)       | 1 (6,2%)          | 1 (6,2%)             | 2 (12,5%)         |
| <b>TN</b>           | 7 (50%)        | 1 (7,1%)          | 6 (42,9%)            | 0 (0%)            |

Tabla 32. Comparación entre la respuesta radiológica en RM y la respuesta patológica de cada inmunofenotipo tumoral. Se muestran las frecuencias absolutas y porcentajes.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la respuesta radiológica y la respuesta patológica según el subtipo molecular.

Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la respuesta en CEM y RM con respecto a la respuesta patológica, respectivamente, en los subtipos TN ( $p=0,0047$ ) y luminal B ( $p=0,0009$  en CEM y  $0,0018$  en RM), lo que sugiere que las pruebas de imagen y la AP suelen coincidir en estos inmunofenotipos.

Sin embargo, hubo diferencias estadísticamente significativas en el inmunofenotipo HER2, lo que sugiere que las pruebas de imagen arrojan resultados diferentes a los de la AP, más marcadas en RM ( $p=0,35$ ) que en CEM ( $p=0,125$ ).

En el caso de los tumores luminal-HER2, se encontró asociación estadísticamente significativa entre CEM y AP ( $p=0,0211$ ), pero no entre RM y AP ( $p=0,1194$ ).

En el subtipo luminal A no se pudo calcular la asociación entre la respuesta radiológica, tanto en CEM como en RM, y la respuesta patológica debido a la ausencia de casos con pCR en este inmunofenotipo.

## 4.5. RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DE LAS PRUEBAS DE IMAGEN EN EVALUAR LA RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA SEGÚN EL INMUNOFENOTIPO

El rendimiento diagnóstico de CEM y RM en función del inmunofenotipo con respecto a la respuesta patológica se evaluó mediante curvas ROC, obteniéndose distintas AUC (Figura 53).

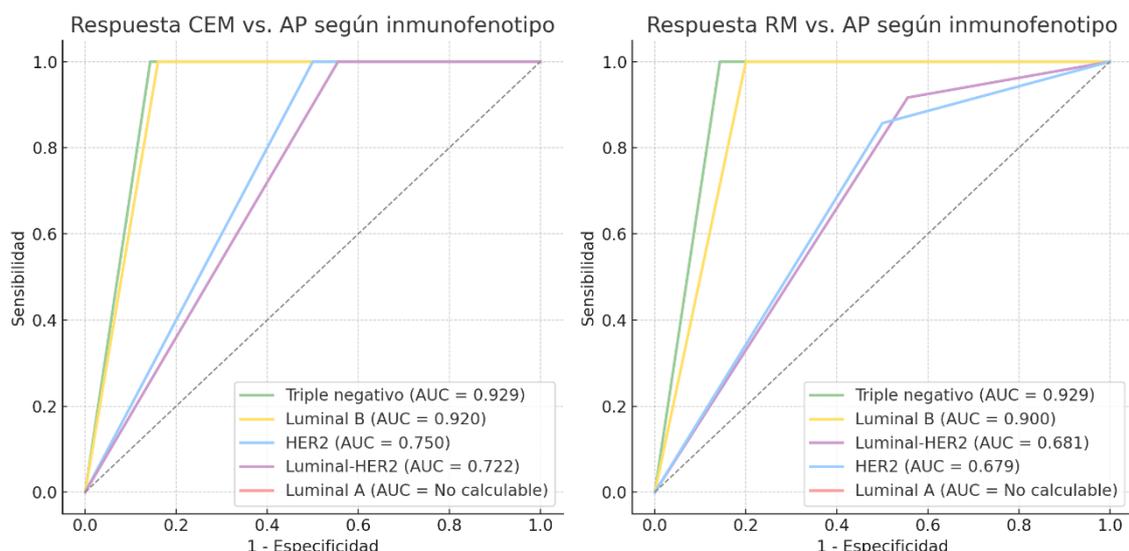


Figura 53. Curvas ROC para la predicción de pCR de CEM y de RM según el inmunofenotipo.

Los parámetros de rendimiento diagnóstico de CEM y RM para cada subtipo molecular se muestran en la Tabla 33.

|                  |            | LUMINAL A | LUMINAL B | LUMINAL-HER2 | HER2   | TN     |
|------------------|------------|-----------|-----------|--------------|--------|--------|
| <b>S</b>         | <b>CEM</b> | NA        | 100%      | 100%         | 100%   | 100%   |
|                  | <b>RM</b>  | NA        | 100%      | 91,70%       | 85,70% | 100%   |
| <b>E</b>         | <b>CEM</b> | 33,30%    | 84%       | 44,40%       | 50%    | 85,70% |
|                  | <b>RM</b>  | 66,70%    | 80%       | 44,40%       | 50%    | 85,70% |
| <b>VPP</b>       | <b>CEM</b> | 0%        | 55,60%    | 70,60%       | 93,30% | 87,50% |
|                  | <b>RM</b>  | 0%        | 50%       | 68,80%       | 92,30% | 87,50% |
| <b>VPN</b>       | <b>CEM</b> | 100%      | 100%      | 100%         | 100%   | 100%   |
|                  | <b>RM</b>  | 100%      | 100%      | 80%          | 33%    | 100%   |
| <b>EXACTITUD</b> | <b>CEM</b> | 33,30%    | 86,70%    | 76,20%       | 93,80% | 92,90% |
|                  | <b>RM</b>  | 66,70%    | 83,30%    | 71,40%       | 81,20% | 92,90% |

Tabla 33. Parámetros de precisión diagnóstica de pCR de CEM y de RM para cada inmunofenotipo del cáncer de mama.

Debido a que no hubo casos de pCR en el subtipo luminal A, no se pudo calcular la sensibilidad. La sensibilidad de la CEM fue del 100% en el resto de los inmunofenotipos tumorales. La RM alcanzó una sensibilidad del 100% solo en los luminal B y TN, pero fue alta en los luminal-HER2 (91,70%) y en los HER2 (85,70%).

La especificidad de la CEM y de la RM fue alta en los TN (85,70% en ambas) y luminal B (84% en CEM y 80% en RM), e inferior en el resto de los subtipos: en HER2 del 50% en ambas, en luminal-HER2 del 44,40% en ambas y en luminal A del 33,30% en CEM y 66,70% en RM. La CEM presentó una leve mayor especificidad que la RM en el subtipo luminal B, menor en el luminal A e idéntica en el resto de los inmunofenotipos.

El VPP en ambas pruebas de imagen fue nulo en el luminal A (debido a la ausencia de casos coincidentes de RC y pCR, al no haber casos de pCR), similar en el TN (87,50% en ambas) y ligeramente más alto en la CEM en el HER2 (93,30% vs. 92,30% en RM), luminal-HER2 (70,60% vs. 68,80%) y luminal B (55,60% vs. 50%).

El VPN fue del 100% en la CEM en todos los inmunofenotipos tumorales, mientras que la RM alcanzó un VPN del 100% en el luminal A, luminal B y TN, del 80% en el luminal-HER2 y del 33% en el HER2.

La exactitud diagnóstica de la CEM fue alta en los tumores HER2 (93,80%) y TN (92,90%), moderada en los luminal B (86,70%) y luminal-HER2 (76,20%) y baja en los luminal A (33,30%). La mayor precisión de la RM fue en los TN (92,90%), seguida de luminal B (83,30%), HER2 (81,20%) y luminal-HER2 (71,40%), y superó a la CEM en los luminales A (66,70%).

## **5. EVALUACIÓN DE LA DETECCIÓN DE CDIS EN LAS PRUEBAS DE IMAGEN**

### **5.1. CARACTERÍSTICAS DEL CDIS EN LA MUESTRA**

Se recogió la existencia de CDIS en dos momentos del estudio: en la BAG diagnóstica inicial y en la pieza quirúrgica tras el tratamiento (Figura 54).

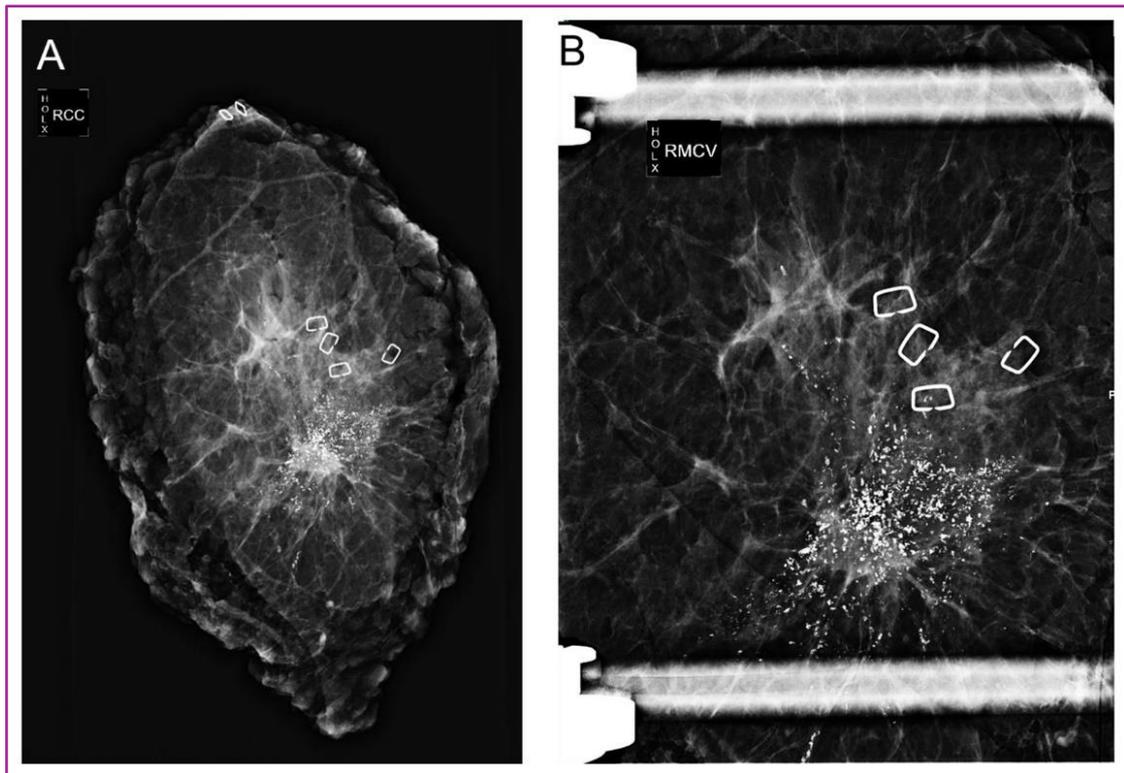


Figura 54. Mamografía de espécimen quirúrgico de una paciente de la muestra con CDIS en la AP. A) Microcalcificaciones residuales. B) Imagen magnificada. Fuente: propia.

De los 84 casos del estudio, 22 de ellos (26,20%) presentaron CDIS tanto en la BAG como en la pieza quirúrgica. Al diagnóstico, no hubo ninguna paciente únicamente con CDIS, sin CDI concomitante. Nueve casos (40,9%) con CDIS en la BAG inicial lo mantuvieron en la pieza quirúrgica tras el tratamiento. En cambio, 13 pacientes (21%) sin CDIS constatado al diagnóstico, lo presentaron en la AP final, mientras que el componente intraductal de otras 13 pacientes (59,1%) respondió al tratamiento.

La distribución de la respuesta patológica del CDIS en la muestra fue la siguiente: 1 caso con G1, 7 con G2, 8 con G3, 3 con G4 y 3 con G5. Por lo tanto, solo hubo tres casos únicamente con estadio ypTis. En las tres pacientes, la CEM arrojó una RC acorde a la AP (G5), mientras que en una de ellas la RM detectó RP.

A continuación, se describen las variables analizadas en la CEM y RM que podrían estar relacionadas con la presencia de CDIS.

## 5.2. EVALUACIÓN DEL CDIS EN LA CEM

En la CEM pre-TSP, se evaluó la asociación entre el tipo de hallazgo y las microcalcificaciones con el CDIS en la BAG diagnóstica inicial.

En la CEM post-TSP, se analizó la persistencia del realce y de las microcalcificaciones con el CDIS en la pieza quirúrgica.

### 5.2.1. EVALUACIÓN DEL CDIS EN LA CEM PRE-TSP

#### A) Tipo de hallazgo

En la CEM basal realizada a las pacientes, 65 presentaron un nódulo, 10 un realce no masa y 9 una asimetría con realce.

La mayoría de las pacientes tanto con CDIS como sin CDIS en la BAG inicial se presentaron como un nódulo en la CEM diagnóstica (85,4% y 54,5%, respectivamente) (Tabla 34).

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el tipo de hallazgo en la CEM pre-TSP y la presencia o ausencia de CDIS en la BAG ( $p=0,0073$ ) (Anexo VIII).

Aunque la mayoría de los casos con CDIS en la BAG se presentaron con un nódulo en la CEM, se calculó que la razón de probabilidad de tener CDIS fue casi cinco veces mayor con un realce no masa o una asimetría con realce (OR= 4,91; IC95%: 1,64 - 14,70).

| CEM PRE-TSP          | CDIS | No CDIS | Total |
|----------------------|------|---------|-------|
| Nódulo               | 12   | 53      | 65    |
| Realce no masa       | 7    | 3       | 10    |
| Asimetría con realce | 3    | 6       | 9     |
| Total                | 22   | 62      | 84    |

Tabla 34. Tabla de contingencia entre el tipo de hallazgo en la CEM pre-TSP y la presencia de CDIS en la BAG.

## B) Microcalcificaciones

De los 84 carcinomas de la muestra, 41 (48,80%) mostraron microcalcificaciones en la CEM. Las mismas pacientes con microcalcificaciones en la CEM inicial las mantuvieron en la CEM tras la TSP. No hubo pacientes con microcalcificaciones de nueva aparición ni con resolución de estas tras la neoadyuvancia.

La mayoría de las pacientes sin CDIS en la BAG, tampoco tenían microcalcificaciones sospechosas en la CEM (61,30%) (Tabla 35).

Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de microcalcificaciones en la CEM y la presencia de CDIS al diagnóstico ( $p= 0,0026$ ) (Anexo VIII), con una razón de probabilidad cinco veces mayor de encontrar CDIS ante la presencia de microcalcificaciones (OR= 5,383, IC95%: 1,756 - 16,507).

| CEM PRE-TSP | CDIS | No CDIS | Total |
|-------------|------|---------|-------|
| Micros      | 17   | 24      | 41    |
| No micros   | 5    | 38      | 43    |
| Total       | 22   | 62      | 84    |

Tabla 35. Tabla de contingencia entre la presencia de microcalcificaciones en la CEM pre-TSP y la presencia de CDIS en la BAG.

## C) Tipo de hallazgo y microcalcificaciones

Al valorar conjuntamente el tipo de hallazgo en la imagen recombinaada y la presencia de microcalcificaciones en la imagen de baja energía, se observó que la mayoría de los casos sin CDIS se mostraron en la CEM como nódulos sin microcalcificaciones (53,2%). El 41% de los CDIS se manifestaron como realce no masa o asimetría con realce con microcalcificaciones (Tabla 36).

El análisis de regresión logística binaria mostró que la valoración conjunta del tipo de hallazgo y las microcalcificaciones se asoció con un incremento significativo en la probabilidad de presentar CDIS en la BAG, con un OR de 18,03 (IC 95%: 3,51 - 92,73;  $p = 0,0005$ ). En este supuesto, el carcinoma invasivo no actuó como variable confusora. Además, la asociación de cada variable de

manera independiente con el CDIS se mantuvo significativa, con OR ajustados de 3,95 (IC95%: 1,24 - 12,60) para el tipo de hallazgo y de 4,56 (IC95%: 1,43 - 14,51) para las microcalcificaciones.

Ante un nódulo, la probabilidad estimada de CDIS fue del 9% sin microcalcificaciones asociadas, que ascendía al 31% si las presentaba.

Ante un realce no masa o una asimetría con realce, las probabilidades estimadas de CDIS fueron mayores, del 28% sin microcalcificaciones asociadas y del 64% con ellas.

| CEM PRE-TSP                           |        | CDIS |    |       |
|---------------------------------------|--------|------|----|-------|
| HALLAZGO                              | MICROS | NO   | SÍ | Total |
| Nódulo                                | No     | 33   | 4  | 37    |
| Nódulo                                | Sí     | 20   | 8  | 28    |
| Realce no masa o asimetría con realce | No     | 5    | 1  | 6     |
| Realce no masa o asimetría con realce | Sí     | 4    | 9  | 13    |
| <b>Total</b>                          |        | 62   | 22 | 84    |

Tabla 36. Tabla de contingencia entre el tipo de hallazgo en la RI-CEM, la presencia de microcalcificaciones en la LE-CEM y la presencia de CDIS en la BAG. Se expresan las frecuencias absolutas de las variables combinadas.

## 5.2.2. EVALUACIÓN DEL CDIS EN LA CEM POST-TSP

### A) Microcalcificaciones

Tras la neoadyuvancia, la mayoría de los casos sin CDIS no asociaron microcalcificaciones (58,1%), mientras que la mayoría con CDIS sí las presentaron (68,2%) (Tabla 37).

Aunque se observó una tendencia a la asociación con una razón de probabilidad casi tres veces mayor de encontrar CDIS ante la presencia de microcalcificaciones (OR= 2,97, IC95%: 1,060 - 8,305), no se alcanzó la significación estadística (p 0,062) (Anexo VIII).

| <b>CEM POST-TSP</b> | <b>CDIS</b> | <b>No CDIS</b> | <b>Total</b> |
|---------------------|-------------|----------------|--------------|
| <b>Micros</b>       | 15          | 26             | 41           |
| <b>No micros</b>    | 7           | 36             | 43           |
| <b>Total</b>        | 22          | 62             | 84           |

Tabla 37. Tabla de contingencia entre la presencia de microcalcificaciones en la CEM post-TSP y la presencia de CDIS en la pieza quirúrgica.

## **B) Realce**

Tras la neoadyuvancia, la mayoría de los casos sin realce en la CEM no presentaron CDIS en la pieza quirúrgica, al igual que la mayoría de los casos sin CDIS tampoco habían captado contraste (86,5% y 72,6%, respectivamente) (Tabla 38).

En cambio, hubo un número de casos similar de presencia y ausencia de CDIS ante la persistencia de realce en la CEM, y un 68,2% de las pacientes con CDIS realizaron.

La asociación entre realce y CDIS fue estadísticamente significativa ( $p= 0,0018$ ) (Anexo VIII).

La razón de probabilidad de tener CDIS ante la presencia de realce fue mayor que en los casos sin realce (OR= 5,67; IC95%: 1,97 - 16,32).

| <b>CEM POST-TSP</b> | <b>CDIS</b> | <b>No CDIS</b> | <b>Total</b> |
|---------------------|-------------|----------------|--------------|
| <b>Realce</b>       | 15          | 17             | 32           |
| <b>No realce</b>    | 7           | 45             | 52           |
| <b>Total</b>        | 22          | 62             | 84           |

Tabla 38. Tabla de contingencia entre la presencia de realce en la CEM post-TSP y la presencia de CDIS en la pieza quirúrgica.

Dado que el realce en la CEM tras la TSP podría deberse tanto a CDIS como a carcinoma invasivo, se realizó un análisis de regresión logística binaria ajustado por la presencia de CDI en la AP final. El OR ajustado fue de 2,11 (IC95%: 0,53 – 8,32), confirmando que consistió en una variable confusora.

### C) Microcalcificaciones y realce

Al tener en cuenta el realce de las microcalcificaciones tras la TSP, se obtuvieron los siguientes resultados (Tabla 39):

La mayoría de las pacientes sin microcalcificaciones ni realce en la CEM no presentaron CDIS en la AP (85,7%).

En aquellas con microcalcificaciones sin realce, también fue más habitual no encontrar CDIS en la pieza quirúrgica (85,7%).

Únicamente 3 pacientes con microcalcificaciones sin realce tuvieron CDIS (12,5%), al igual que otras 3 pacientes con realce sin microcalcificaciones (20%).

La mayoría de las pacientes con microcalcificaciones con realce (70,6%) tuvieron CDIS, al igual que los casos con mayor proporción de CDIS en la pieza quirúrgica habían presentado microcalcificaciones con realce en la CEM tras la TSP (54,5%).

| CEM POST-TSP |        | CDIS |    | Total |
|--------------|--------|------|----|-------|
| MICROS       | REALCE | NO   | SÍ |       |
| No           | No     | 24   | 4  | 28    |
| Sí           | No     | 21   | 3  | 24    |
| No           | Sí     | 12   | 3  | 15    |
| Sí           | Sí     | 5    | 12 | 17    |
| <b>Total</b> |        | 62   | 22 | 84    |

Tabla 39. Tabla de contingencia entre la persistencia de microcalcificaciones en la CEM post-TSP, el realce tumoral en la CEM post-TSP y la presencia de CDIS en la pieza quirúrgica. Se expresan las frecuencias absolutas de las variables combinadas.

El análisis de regresión logística binaria mostró que la presencia simultánea de microcalcificaciones y realce en la CEM se asoció con un incremento significativo en la probabilidad de presentar CDIS en la pieza quirúrgica, con un OR de 13,68 (IC95%: 3,96 - 47,32;  $p = 0,000036$ ). Además, la asociación de cada variable de manera independiente con el CDIS se mantuvo significativa, con OR ajustados de 5,81 (IC95%: 1,95 - 17,31,  $p = 0,002$ ) para el realce y de 3,08 (IC95%: 1,02 - 9,32,  $p = 0,047$ ) para las microcalcificaciones. En este supuesto, el carcinoma invasivo no actuó como variable confusora. El carcinoma invasivo solo fue variable confusora al valorar el realce individualmente, pero fue independiente de las microcalcificaciones de forma aislada y de la combinación de microcalcificaciones con realce.

En ausencia de microcalcificaciones y de realce, la probabilidad estimada de CDIS fue del 14,3%. Con microcalcificaciones sin realce, la probabilidad estimada fue del 33,9%. Con el realce como único hallazgo, la probabilidad fue del 49,2% y si además persistían las microcalcificaciones, del 74,9%.

### **5.3. EVALUACIÓN DEL CDIS EN LA RM**

En la RM pre-TSP, se evaluó la asociación entre el tipo de hallazgo y el CDIS en la BAG diagnóstica inicial.

En la RM post-TSP, se evaluó la asociación entre la persistencia del realce y el CDIS en la AP de la pieza quirúrgica.

#### **5.3.1. EVALUACIÓN DEL CDIS EN LA RM PRE-TSP**

La mayoría de las pacientes con nódulo en la RM inicial no presentaron CDIS en el estudio histológico de la BAG (80%), al igual que la mayoría de los casos sin CDIS se habían presentado como un nódulo en la RM (90,3%). Ante un realce no nodular, hubo un número muy similar de casos de presencia y de ausencia de CDIS (Tabla 40).

Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el tipo de hallazgo en la RM y la presencia de CDIS en la BAG inicial ( $p = 0,0107$ ) (Anexo VIII).

La razón de probabilidad de tener CDIS fue cinco veces mayor para las pacientes con realce no nodular en comparación con el realce nodular (OR= 5,33; IC95% 1,59 - 17,88).

| <b>RM PRE-TSP</b>        | <b>CDIS</b> | <b>No CDIS</b> | <b>Total</b> |
|--------------------------|-------------|----------------|--------------|
| <b>Realce no nodular</b> | 8           | 6              | 14           |
| <b>Nódulo</b>            | 14          | 56             | 70           |
| <b>Total</b>             | 22          | 62             | 84           |

Tabla 40. Tabla de contingencia entre el tipo de hallazgo en la RM pre-TSP y la presencia de CDIS en la BAG.

Dado que el CDIS suele asociarse al carcinoma ductal invasivo, se comprobó mediante un análisis de regresión logística binaria que el carcinoma ductal invasivo actuó como una variable confusora en la relación entre el tipo de hallazgo en la RM y el CDIS (OR ajustado= 2,08; IC95%: 0,74 - 3,42).

### 5.3.2. EVALUACIÓN DEL CDIS EN LA RM POST-TSP

Tras la neoadyuvancia, la mayoría de los casos sin realce en la RM no presentaron CDIS en la pieza quirúrgica (91,10%). En cambio, hubo un número de casos similar de presencia y ausencia de CDIS en la AP ante la captación de contraste en la RM (Tabla 41).

Los resultados fueron estadísticamente significativos ( $p= 0,00014$ ) (Anexo VIII), con una razón de probabilidad de tener CDIS ante la presencia de realce en la RM 8,79 veces mayor que en los casos sin realce (IC95%: 2,63 - 29,30).

| <b>RM POST-TSP</b> | <b>CDIS</b> | <b>No CDIS</b> | <b>Total</b> |
|--------------------|-------------|----------------|--------------|
| <b>Realce</b>      | 18          | 21             | 39           |
| <b>No realce</b>   | 4           | 41             | 45           |
| <b>Total</b>       | 22          | 62             | 84           |

Tabla 41. Tabla de contingencia entre la presencia de realce en la RM post-TSP y la presencia de CDIS en la pieza quirúrgica.

Dado que el realce en la RM tras la TSP podría deberse tanto a CDIS como a CDI, se realizó un análisis de regresión logística binaria. El CDI actuó como variable confusora (OR ajustado= 3,14; IC95%: 0,73 - 13,51).

#### 5.4. RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO EN LA DETECCIÓN DE CDIS EN LAS PRUEBAS DE IMAGEN

Mediante curvas ROC, se estableció que el mejor predictor de CDIS en la BAG en el estudio de CEM fue la combinación de realce no masa o asimetría con realce y las microcalcificaciones sospechosas (AUC= 0,752), seguido de la presencia aislada de microcalcificaciones sospechosas en la LE-CEM (AUC= 0,693) y del tipo de hallazgo en la RI-CEM (AUC= 0,655).

En comparación con el tipo de hallazgo en la RM (AUC= 0,660), la valoración conjunta del tipo de hallazgo y microcalcificaciones en la CEM presentó mejor rendimiento global (Figura 55, izquierda).

Tras la TSP, en la CEM, el mejor predictor de CDIS en la pieza quirúrgica fue la combinación de microcalcificaciones y realce (AUC= 0,732), seguido del realce (AUC= 0,704) y de la persistencia de microcalcificaciones (AUC= 0,631).

Al comparar la CEM con la RM, la presencia de realce en la RM presentó mejor AUC (0,781) que las variables valoradas en la CEM (Figura 55, derecha).

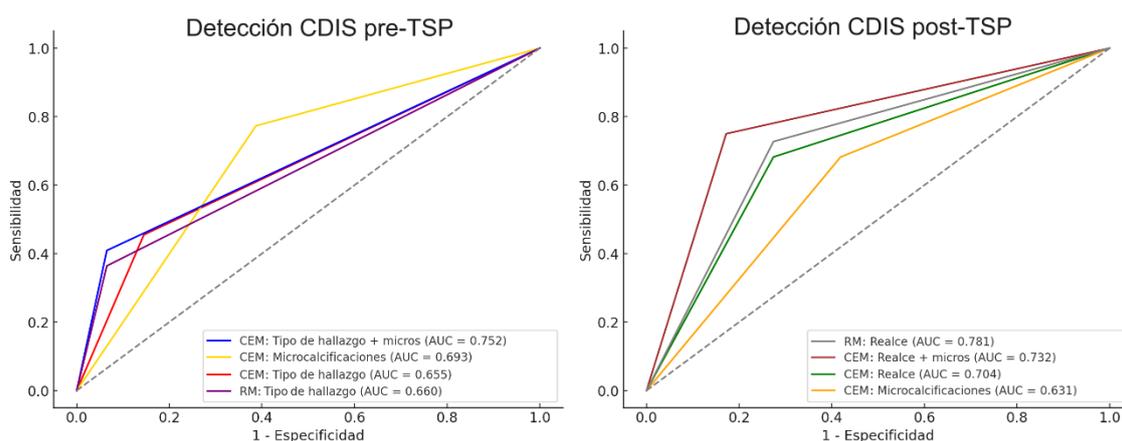


Figura 55. Curvas ROC para la predicción de CDIS en la BAG (izquierda) y en la pieza quirúrgica (derecha), teniendo en cuenta distintas variables de CEM y de RM de forma aislada y conjunta.

El realce no masa o asimetría con realce junto con las microcalcificaciones en la CEM pre-TSP mostraron una sensibilidad del 40,90%, especificidad del 93,50%, VPP del 69,20%, VPN del 81,70% y exactitud diagnóstica global del 79,80%, mientras que en la RM el único parámetro valorable (el tipo de hallazgo) presentó la misma E (93,5%), pero menor S (36,40%), VPP (66,70%), VPN (80,60%) y exactitud (78,60%) (Tabla 42).

En la valoración tras la neoadyuvancia, la combinación de realce y microcalcificaciones en la CEM presentó, en general, mejores parámetros diagnósticos que la RM (en la cual solo se pudo tomar en cuenta la persistencia del realce tumoral): S del 75% vs. 72,70%, E del 82,80% vs. 72,60%, VPP del 70,60% vs. 48,50% y exactitud del 80% vs. 72,60%. En cambio, el VPN fue levemente menor (85,70% en CEM vs. 88,20% en RM).

|                 |                                  | AUC   | S      | E      | VPP    | VPN    | Exactitud |
|-----------------|----------------------------------|-------|--------|--------|--------|--------|-----------|
| <b>Pre-TSP</b>  |                                  |       |        |        |        |        |           |
| CEM             | <b>Tipo de hallazgo</b>          | 0,655 | 45,50% | 85,50% | 52,60% | 81,50% | 75%       |
|                 | <b>Microcalcificaciones</b>      | 0,693 | 77,30% | 61,30% | 41,50% | 88,40% | 65,50%    |
|                 | <b>Tipo de hallazgo + micros</b> | 0,752 | 40,90% | 93,50% | 69,20% | 81,70% | 79,80%    |
| RM              | <b>Tipo de hallazgo</b>          | 0,66  | 36,40% | 93,50% | 66,70% | 80,60% | 78,60%    |
| <b>Post-TSP</b> |                                  |       |        |        |        |        |           |
| CEM             | <b>Realce</b>                    | 0,704 | 68,20% | 72,60% | 46,90% | 86,50% | 71,40%    |
|                 | <b>Microcalcificaciones</b>      | 0,631 | 68,20% | 58,10% | 36,60% | 83,70% | 60,70%    |
|                 | <b>Realce + micros</b>           | 0,732 | 75%    | 82,80% | 70,60% | 85,70% | 80%       |
| RM              | <b>Realce</b>                    | 0,781 | 72,70% | 72,60% | 48,50% | 88,20% | 72,60%    |

Tabla 42. Parámetros de precisión diagnóstica de CDIS en la BAG y en la pieza quirúrgica para las diferentes combinaciones de hallazgos en la CEM y RM pre y post-TSP, respectivamente.



# DISCUSIÓN



## DISCUSIÓN

Las pruebas de imagen son imprescindibles en el seguimiento de las pacientes con carcinoma de mama. En los últimos años, la investigación se ha centrado en la búsqueda de la técnica más idónea y eficiente para evaluar la respuesta a la neoadyuvancia, con el objetivo final de evitar la intervención quirúrgica en aquellas pacientes en quienes se demuestre radiológicamente la respuesta patológica completa. En la actualidad, el patrón de oro para confirmar la ausencia de enfermedad residual es la evaluación histológica de la pieza quirúrgica, que implica haberse sometido a una cirugía para obtener el lecho tumoral. Por tanto, disponer de un método no invasivo que determine de manera precisa la respuesta tumoral es primordial para reducir la comorbilidad que conlleva la intervención quirúrgica.

En la práctica clínica diaria, la valoración mamaria se realiza mediante un amplio abanico de exploraciones complementarias, que incluye principalmente la MD, US, TDM y RM. En todas ellas, se ha investigado el uso del contraste iv, aplicándose a la evaluación de las pacientes sometidas a TSP. En este contexto, la RM se considera la modalidad de imagen de referencia. No obstante, debido a sus limitaciones e inconvenientes, se han intensificado los estudios que comparan su rendimiento con otras técnicas que puedan sustituirla, especialmente la CEM. Así surgió también el desarrollo de la presente tesis doctoral.

El presente estudio fue técnicamente muy similar, en cuanto a material y método y a análisis estadísticos, a los publicados en la literatura que comparan la CEM y la RM. Reunimos uno de los mayores tamaños muestrales ( $n= 84$ ), siendo superados únicamente por Hogan et al., que alcanzaron  $n= 115$  debido a que consideraron los tumores multicéntricos como diferentes lesiones (237).

La dosis glandular media fue de 11,57 mGy (2,12 – 20,17 mGy), superior al registrado por Iotti et al., de 7,15 mGy (3,88 – 23,34 mGy) (238), debido a que dichos investigadores realizaron CEM unilateral de la mama patológica, mientras que en el presente estudio se adquirieron proyecciones de las dos mamas conforme a la práctica clínica habitual. Si bien es cierto que las pacientes reciben

una mayor dosis de radiación que al efectuar una MD, no se considera un impedimento para realizar la CEM, puesto que se encuentra dentro de los límites legales permitidos y, además, en las pacientes candidatas a cirugía conservadora, está indicada la radioterapia.

A pesar de que una de las ventajas conocidas de la TSP es la de aumentar la proporción de cirugías conservadoras, en las pacientes de la muestra se realizó un número ligeramente superior de mastectomías que de cirugías conservadoras (52,38% versus 47,62%, respectivamente). Esto fue debido a la multicentricidad tumoral, a tamaños tumorales grandes y a la presencia de carcinomas inflamatorios. Los resultados obtenidos fueron similares a los de Patel et al., que registraron una tasa de mastectomía del 52,3% (239). Sin embargo, se consiguieron menos cirugías radicales que Acar (78,4%) (240) y Barra (72,7%) (241), pero más que Sunen (18,2%) (242), Iotti (39%) (238) y Hogan (43%) (237). La variabilidad en las tasas de mastectomías podría explicarse, además de por las características tumorales ya mencionadas, por diferencias en los criterios de tratamiento o en la proporción de pacientes con predisposición genética debido a mutaciones en BRCA1 o BRCA2, aunque en la cohorte únicamente se recogieron cuatro pacientes portadoras de mutación genética (tres con mutación en el BRCA1 y una en el BRCA2).

## **1. COMPARACIÓN DE LA DETECCIÓN DE RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA TRAS LA TSP ENTRE LA CEM Y LA RM**

En el presente trabajo, al igual que en la práctica totalidad de los estudios publicados, se evaluó la respuesta tumoral mediante las pruebas de imagen de acuerdo con los criterios RECIST 1.1, en los que la medición del tamaño tumoral es clave para establecer una categoría de respuesta.

Se comprobó que la respuesta tumoral a la TSP se manifestó como una disminución tanto del tamaño del tumor como de la captación de contraste iv, pudiendo persistir densidad mamográfica en el lecho tumoral.

## 1.1. COMPARACIÓN DE LA MEDICIÓN DEL TAMAÑO TUMORAL

En el presente estudio, se midió el diámetro tumoral mayor, conforme a los criterios establecidos en “Material y método”, en la imagen recombina de la CEM, en la primera imagen de la sustracción de la secuencia dinámica de la RM y en la pieza quirúrgica, de manera similar a cómo lo ejecutaron los artículos publicados que comparan la CEM y la RM.

Se obtuvieron mediciones similares del tamaño tumoral en CEM y RM (Figura 56), tanto antes de la TSP (36,68 mm de tamaño medio en CEM y 37,5 mm en RM) como tras la neoadyuvancia (9,18 mm en CEM y 10,02 mm en RM), y con la AP (8,2 mm). Ambas pruebas sobreestimaron el tamaño tumoral con respecto a la AP, sobre todo la RM.

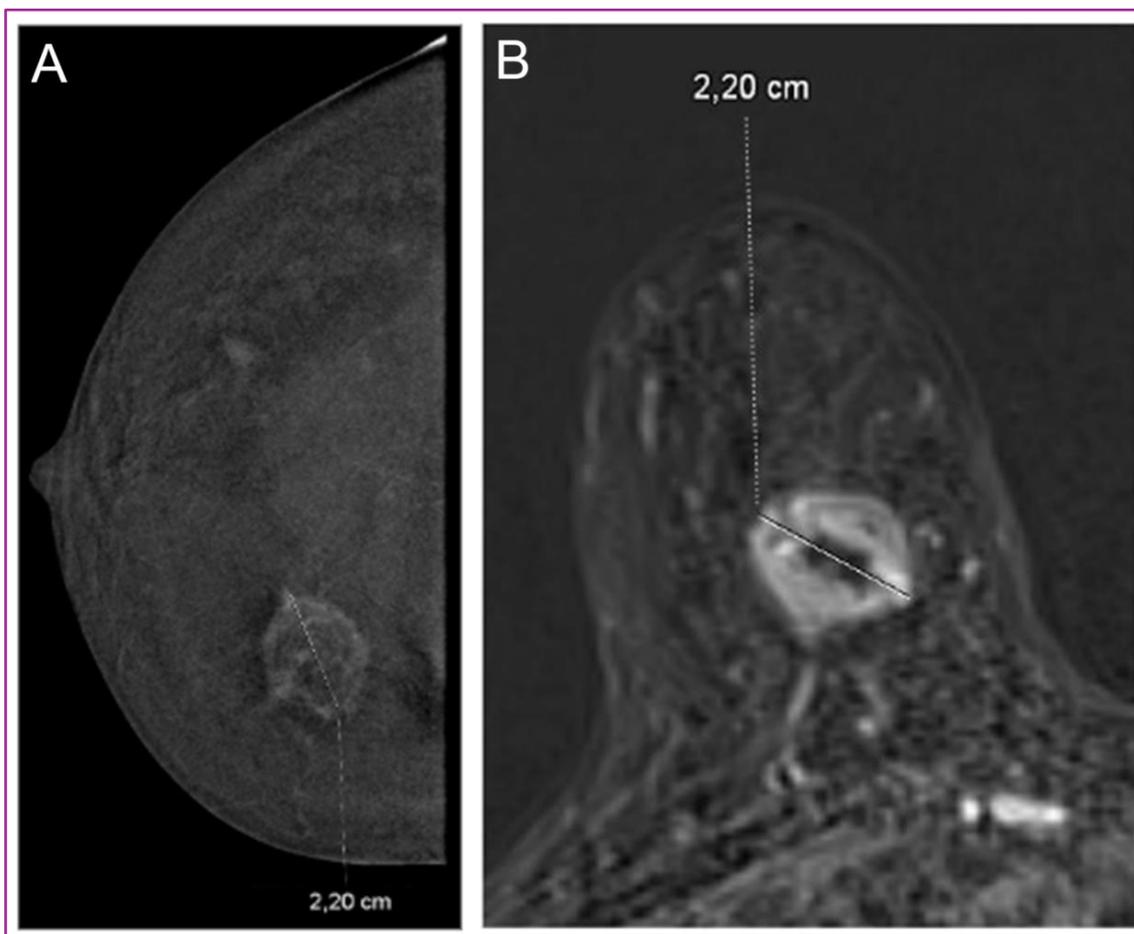


Figura 56. Excelente correlación en la medición de un tumor en la mama derecha de una paciente de la muestra. A) RI-CEM. B) RM en secuencia T1 SG tras la administración de contraste iv (sustracción de la primera adquisición). Fuente: propia.

Se comprobó, conforme a la literatura publicada, que la TSP redujo el tamaño y el estadio tumoral. Se observó una transición de un predominio de tumores T2 al diagnóstico (70,20%), a una mayoría de tumores ypT0/is en la AP (45,20%).

Los artículos publicados que comparan la CEM y la RM en la monitorización de la TSP, registraron también un predominio de tumores T2. Solo algunos especificaron las mediciones tumorales en las pruebas de imagen antes de la TSP; el tamaño tumoral medio del estudio fue similar al de Patel, Acar y Sunen (239,240,242), pero menor que el de Iotti y Hogan (237,238).

Con respecto a la medición tumoral tras la TSP, los resultados obtenidos también están en consonancia con los de los demás autores, tanto en las pruebas de imagen como en la AP. Mientras que Acar et al. encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la medición del tamaño tumoral entre la CEM y RM post-TSP (240), siendo la CEM mejor predictora del tamaño tumoral, en la muestra del presente trabajo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las mediciones entre las pruebas de imagen ni con la AP. No obstante, las mediciones de la CEM se aproximaron más al tamaño de la AP en comparación con la RM.

En el Anexo IX se resumen las mediciones tumorales del presente estudio en comparación con los publicados en la literatura.

### **1.1.1. CONCORDANCIA INTEROBSERVADOR EN LA MEDICIÓN TUMORAL EN LAS PRUEBAS DE IMAGEN**

En el presente estudio, las imágenes fueron valoradas por uno de cuatro radiólogos expertos en mama y reevaluadas por un radiólogo no especializado (A.B.M.S.). En el estudio de Iotti et al., participaron siete radiólogos expertos (238); en el de Barra et al., solo uno (241); en el de Bernardi et al., dos (uno valoró la CEM y otro la RM) (132); en el de Patel, Hogan, Kaiyin, y Sunen, dos de manera ciega (231,237,239,242); y en el de Acar et al., dos de manera conjunta (240). Iglesias et al. no mencionaron el número de radiólogos que participaron (243). De todos ellos, solo Sunen et al. calcularon la correlación interobservador (242).

Se observó una excelente concordancia en la medición del tamaño tumoral entre radiólogo experto y radiólogo no experto en ambas técnicas de imagen, tanto antes como tras la TSP. De igual modo, Sunen et al. obtuvieron una correlación interobservador excelente en la medición del tamaño tumoral, con un ICC de 0,99 en la CEM pre-TSP, CEM post-TSP y RM post-TSP y de 0,84 en la RM pre-TSP (242). A diferencia de los resultados obtenidos en esta muestra, ellos alcanzaron mejor concordancia interobservador en la medición tumoral en CEM pre-TSP, mientras en el presente estudio fue ligeramente superior en la RM pre-TSP (ICC de 0,988 versus 0,984 en la CEM). Tras la TSP, estos autores obtuvieron la misma correlación interobservador en ambas pruebas, mientras que en la cohorte analizada fue ligeramente superior en la CEM (ICC de 0,987 versus 0,981 en la RM).

Estos resultados ponen de manifiesto que las mediciones realizadas por los dos evaluadores presentan una alta reproducibilidad y fiabilidad, con mínima variabilidad interobservador, independientemente de su nivel de experiencia.

Por tanto, la experiencia del radiólogo no parece ser un factor determinante en la medición del tamaño del tumor, al ser una tarea relativamente objetiva y basada en criterios bien definidos.

No obstante, la experiencia en la materia sigue siendo primordial para una valoración global y cualitativa de los hallazgos en los estudios de imagen mamarios.

### **1.1.2. CONCORDANCIA EN LA MEDICIÓN TUMORAL ENTRE LAS PRUEBAS DE IMAGEN**

La CEM y la RM demostraron una concordancia muy buena en la medición del tamaño tumoral, tanto en el estudio inicial como tras la TSP. Obtuvimos un CCC de 0,955 entre la CEM y RM pre-TSP, similar a Iotti (0,96), Sunen (0,95) y Acar (0,92) (238,240,242). Al igual que en el presente estudio, el CCC fue mejor antes de la TSP que tras la neoadyuvancia. Tras la TSP, la concordancia fue de 0,937, superior al descrito en la literatura, donde varía entre 0,7 y 0,89 (238–241). Iotti, Sunen y Acar obtuvieron peor correlación tras la TSP, con CCC inferiores a 0,9 (238,240,242). La correlación entre CEM y RM post-TSP en los estudios de Barra

y Patel fue inferior a la del presente estudio, pero superior a la del resto (239,241) (Anexo X).

En ambas fases del estudio, la CEM infraestimó ligeramente el tamaño respecto a la RM (0,82 mm de media menos que la RM antes de la TSP y 0,85 mm tras la neoadyuvancia).

En los estudios de Bernardi (132) y Acar (240), la CEM en el estudio basal también infraestimó el tamaño 0,2 mm y 1,2 mm, respectivamente. Sin embargo, en el estudio de Sunen et al., la CEM sobreestimó el tamaño en una media de 2,75 mm con respecto a la RM (242).

Tras la TSP, las diferencias de tamaño entre CEM y RM encontradas en el presente estudio fueron dispares a las de los demás investigadores, con una diferencia media variable entre 8 mm de subestimación y 2,4 mm de sobreestimación (132,239–242).

Las discrepancias de las mediciones entre los resultados obtenidos y los de la literatura podrían deberse a diferencias técnicas entre los equipos utilizados, los agentes de contraste administrados y los protocolos de estudio empleados, que pudieran ocasionar distinta calidad de imagen y diferentes grados de realce y, en consecuencia, distintas mediciones. En general, hubo mayor congruencia con el resto de los autores en los aspectos de la CEM que con los de la RM.

Con respecto a la CEM, la mayoría de los investigadores utilizaron un modelo de máquina diferente al que se empleó en el presente trabajo, pero de la misma marca comercial. En la mayoría también se empleó el mismo medio de contraste yodado, el Iohexol (Omnipaque 350 mg Iodo/mL). El tiempo transcurrido desde la inyección del contraste fue, en general, a los dos minutos.

En lo relativo a la RM, se empleó un equipo de 3 teslas, al igual que Patel et al. (244), mientras que los demás autores utilizaron una RM de 1,5 teslas (132,238,240–242). Hogan e Iglesias dispusieron de equipos de RM con ambas potencias (237,243). Los protocolos de estudio se basaron en secuencias morfológicas y dinámicas similares a las de este trabajo, pero al consistir en equipos de distintas casas comerciales, las secuencias no fueron idénticas. Con respecto al agente de contraste, se utilizó Gadobutrol (Gadovist). Acar et al.

emplearon indistintamente Gadobutrol (Gadovist) o Ácido Gadotérico (Dotarem) (240). El resto de los autores usaron otras marcas comerciales.

En el presente trabajo, se identificaron algunas pacientes con discrepancias de más de 10 mm en las mediciones tumorales entre ambas pruebas, tanto en el estudio basal como tras la neoadyuvancia.

El tipo de hallazgo en las pruebas de imagen fue un factor a tener en cuenta. Ante un realce no nodular o una asimetría con realce, la medición del tumor puede ser menos precisa, debido a márgenes más difusos. En cambio, los nódulos y masas suelen estar mejor delimitados, lo que conlleva a mediciones más consistentes entre ambas pruebas. Por ello, se recomienda cautela al correlacionar el tamaño tumoral entre diferentes técnicas ante lesiones no circunscritas, especialmente en tumores con respuesta parcial al tratamiento, donde la delimitación del tumor residual puede ser subjetiva (245,246).

Los tumores que se suelen manifestar como realce no nodular son los CLI, por lo que suelen ser más difíciles de evaluar (247). Uno de los dos casos de CLI de la muestra se presentó como asimetría con realce en CEM y realce no nodular en RM. A pesar de encontrarse entre las pacientes discordantes en la medición tumoral entre las pruebas de imagen tras la TSP, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, probablemente debido al escaso número de casos en la muestra.

En la misma línea se encuentra otra de las variables implicadas: la focalidad tumoral. Los tumores multifocales y, sobre todo, los multicéntricos son difíciles de delimitar, lo que los hace propensos a que las mediciones difieran entre pruebas.

Otro aspecto para considerar es el subtipo molecular del cáncer de mama, que se abordará en profundidad más adelante.

Además, se debe contemplar que se están comparando dos exploraciones que utilizan distintos métodos para evaluar el realce tumoral: la CEM se basa en la captación de contraste en el tejido tumoral en imágenes bidimensionales, mientras que la RM se basa en la permeabilidad vascular y la perfusión tisular con secuencias dinámicas, y presenta mayor resolución para la caracterización de los tejidos blandos.

Bernardi et al. también encontraron como posibles causas de las distintas mediciones el realce no masa, además del RPF marcado y el CDIS (132). En la única paciente con cambios relacionados con la lactancia de la cohorte analizada se sobreestimó el tamaño tumoral en CEM con respecto a la RM en el estudio inicial. A pesar de que el RPF moderado o marcado puede enmascarar las lesiones y dificultar la delimitación de sus márgenes y su medición, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en esta variable. Por tanto, el RPF no parece ser un factor limitante por sí solo en la medición tumoral. Es importante tener en cuenta que el RPF puede diferir entre mamógrafos, siendo el Selenia Dimensions (Hologic), el empleado en este estudio, el que más RPF muestra tanto cualitativa como cuantitativamente en comparación con la casa comercial GE Healthcare (248).

Por lo tanto, ¿CEM y RM son intercambiables? En lo que respecta a la medición del tamaño tumoral, podrían considerarse permutables, especialmente antes de la TSP. Es importante destacar que en ningún caso la diferencia en las mediciones entre ambas pruebas afectó a la clasificación TNM ni modificó el estadio clínico o el manejo terapéutico. De hecho, se obtuvo una concordancia casi perfecta entre ambas en la clasificación de la categoría T del TNM (con un índice de Kappa de Cohen ponderado de 0,989). Solo una paciente se clasificó como T1b en RM y como T1c en CEM, pero sin repercusión en el estadio clínico, pues ambos casos corresponden con un estadio IIA. Además, CEM y RM son altamente consistentes en clasificar la T del TNM.

### **1.1.3. CONCORDANCIA EN LA MEDICIÓN TUMORAL ENTRE LAS PRUEBAS DE IMAGEN POST-TSP Y LA AP**

En el presente estudio, la CEM y la RM realizadas tras la TSP mostraron una escasa concordancia con la AP en la medición del tamaño tumoral, con un CCC de 0,428 en CEM y de 0,403 en RM. Ambas lo sobreestimaron, principalmente la RM: la CEM midió en promedio 0,98 mm más que la AP y la RM, 1,83 mm más.

En comparación con el presente trabajo, los estudios publicados presentaron una mejor correlación de tamaños entre las pruebas de imagen tras la TSP y la histología. También tendieron a mostrar mejor concordancia histológica con la

CEM que con la RM, excepto Sunen et al. (242). La concordancia entre la CEM y AP varía entre 0,47 y 0,9, y entre la RM y AP se encuentra entre 0,4 y 0,91. El Anexo X recoge una tabla comparativa de los distintos artículos.

La mayoría de los estudios mostraron equivalencias de tamaño dentro de un rango de  $\pm 10$  mm. Este estudio presenta el mayor número de casos con discrepancias superiores a 10 mm, lo que podría atribuirse al mayor tamaño muestral.

Según la literatura publicada, la diferencia media del tamaño medido en CEM y AP varía entre -4,97 mm (infraestimación) y 8 mm (sobreestimación), y en el caso de la RM varía entre -7,5 mm y 18 mm (Anexo XI).

En la mayoría de los estudios publicados, la CEM y la RM sobreestimaron el tamaño tumoral con respecto a la AP. Bernardi et al. obtuvieron unos resultados similares a los nuestros tanto en CEM como en RM (132), y Acar et al. (240) únicamente con la RM. La sobreestimación fue mayor en los trabajos de Sunen, Barra y Hogan (237,242,242).

A diferencia de nuestros resultados, los de Iotti, Patel e Iglesias mostraron que tanto la CEM como la RM tendieron a infraestimar el tamaño tumoral, sobre todo la RM (238,239,243). Acar et al. también encontraron una subestimación del tamaño tumoral con la CEM (240).

En base a la información disponible, mientras que la RM muestra mayor variabilidad en la estimación del tamaño tumoral, la CEM es más precisa.

Como posible causa de las discrepancias en la medición tumoral entre la CEM y la AP, en el presente estudio únicamente se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el inmunofenotipo tumoral, con mayor prevalencia del subtipo luminal B, que suele ser menos sensible a la QT. Según la literatura, la medición del tamaño depende del subtipo molecular del cáncer de mama, con menor exactitud en los luminales y mayor en los HER2 y TN (239).

Con respecto a las medidas discrepantes entre la RM y AP, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el estado menopáusico, con mayor proporción de mujeres posmenopáusicas. Sin embargo, no se consideró una variable relevante que justifique por sí sola las distintas mediciones, debido a que en la cohorte la mayoría de las mujeres fueron posmenopáusicas.

De las dos pacientes con CLI de la muestra, una se encontró entre los casos discordantes entre la CEM y la AP, y las dos entre la RM y la AP. Aunque se evidenció una tendencia, no alcanzó la significación estadística, probablemente por la escasa representación de este tumor. El CLI suele mostrar un realce débil o ausente, lo que complica su visualización en las pruebas de imagen y suele responder menos a la TSP, en comparación con el CDI (239). De hecho, la TSP en el carcinoma lobulillar no ha demostrado aumentar la tasa de cirugía conservadora de la mama (249).

Bernardi et al. encontraron como posibles causas de las distintas mediciones la presencia de un ganglio en la cola axilar en CEM, el CDIS no visualizado en las pruebas de imagen y en otra paciente no encontraron motivo (132).

La discordancia en la medición del tamaño tumoral entre las pruebas de imagen y la AP podría atribuirse a múltiples factores que no han sido contemplados en la recogida de datos, incluyendo aspectos biológicos y técnicos (243):

- Focalidad y heterogeneidad en la respuesta tumoral: los tumores multifocales y multicéntricos y aquellos con un patrón de respuesta no uniforme o fragmentado pueden dificultar su medición en las pruebas de imagen y en la AP, ocasionando discordancia entre ambas.
- Diferencias técnicas: las pruebas de imagen se basan en el realce tumoral tras la administración de un agente de contraste, mientras que la AP mide el tumor en tejido que ha sido procesado. El tiempo de adquisición del contraste es importante para que el estudio sea óptimo. Además, la captación medida en las pruebas de imagen refleja la actividad angiogénica y no necesariamente el tamaño real del tumor. La necrosis tumoral y el efecto antiangiogénico de algunos agentes quimioterápicos como los taxanos ocasionan menor realce en las pruebas de imagen y, por tanto, una subestimación del tamaño, aunque persistan células viables en la muestra histológica (131).
- Campo de visión: si la prueba de imagen no incluye completamente el tumor, la medición puede ser imprecisa y generar discordancia con la AP.
- Cambios tras el tratamiento: por un lado, la inflamación, fibrosis y necrosis tumoral pueden captar contraste y generar una medición mayor en las

modalidades de imagen que en la muestra histológica; por otra parte, es posible que la AP mida no solo células viables, sino también estroma reactivo (175).

- Tiempo entre las pruebas de imagen y el tratamiento quirúrgico: un retraso en la cirugía puede conllevar una progresión tumoral que produzca discrepancias entre las mediciones.

Estos hallazgos tienen implicaciones clínicas relevantes, ya que pueden influir en la toma de decisiones respecto a la extensión de la cirugía o la necesidad de tratamientos complementarios.

Las modalidades de imagen no pueden considerarse completamente equivalentes a la AP en la medición del tamaño tumoral. La AP mide el tamaño real del tumor tras la cirugía, basándose en la visualización directa de células malignas, mientras que las pruebas de imagen se basan en hallazgos indirectos que traducen la presencia tumoral, por lo que pueden sobreestimar o infraestimar el tamaño. Por dicho motivo, si se requiere una medición precisa del tamaño tumoral, la AP seguiría siendo el estándar de referencia.

Aun así, entre ambas técnicas de imagen, la CEM presenta mejor correlación con la AP en comparación con la RM, con menos tendencia a sobreestimar. Por tanto, aunque ninguna es intercambiable con la AP, la CEM parece ser mejor predictora del tamaño tumoral real que la RM, pero ambas tienen limitaciones.

## **1.2. COMPARACIÓN DE LA RESPUESTA TUMORAL**

### **1.2.1. COMPARACIÓN DE LA RESPUESTA TUMORAL ENTRE CEM Y RM**

La respuesta tumoral va asociada a una reducción del tamaño y del realce del tumor. De hecho, hay estudios sobre CEM que demuestran que tras dos ciclos de TSP, el realce disminuye y es un buen predictor de respuesta temprana al tratamiento (250).

Ambas modalidades de imagen presentaron una concordancia excelente en clasificar la respuesta tumoral, con un índice de Kappa de 0,908 con las categorías RECIST 1.1 no agrupadas, y de 0,853 con las categorías simplificadas. Los resultados obtenidos fueron similares a los de la literatura. Iotti et al. informaron 45 de 46 casos coincidentes. Estos autores no documentaron

explícitamente el índice Kappa de Cohen, pero se estimó un coeficiente de 0,96 a partir de los datos aportados en su artículo (238). Bernardi et al. obtuvieron un índice de Kappa de 0,871 (132).

En los siete casos discordantes de la muestra, la RM tendió a infraestimar la categoría de respuesta RECIST 1.1 en comparación con la CEM. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las variables clínicas y radiológicas evaluadas, entre las que se encuentra el RPF. Sunen et al. constataron una reducción del RPF tras la TSP del 30,3% en la CEM y del 18,2% en la RM, y tampoco se asoció estadísticamente con el grado de respuesta tumoral (242). No obstante, es sabido que el RPF disminuye a consecuencia de la TSP, incluso se ha sugerido que puede ser un indicador de la eficacia del tratamiento, especialmente en tumores HER2 (251,252).

Factores técnicos y biológicos podrían explicar en parte las discrepancias (243):

Cada prueba cuenta con diferentes fundamentos físicos y distintos agentes de contraste. La RM se basa en la perfusión dinámica, mientras que la CEM evalúa el realce en imágenes estáticas. Además, los medios de contraste son estructuralmente diferentes y alcanzan el tejido por diferentes mecanismos y duración: el contraste yodado permanece más tiempo en el tejido por difusión, mientras que el contraste basado en gadolinio se elimina más rápidamente, lo que puede influir en la visibilidad del tumor y, por tanto, en el grado de respuesta estimado.

También influyen los cambios secundarios al tratamiento y la heterogeneidad tumoral. La RM podría mostrar una disminución o ausencia del realce tumoral debido a alteraciones vasculares secundarias al tratamiento sin que signifique una mejor respuesta. Por otro lado, la fibrosis, inflamación o necrosis tumoral tras el tratamiento podrían captar contraste en ausencia de células tumorales viables, infraestimando la respuesta.

### **1.2.2. COMPARACIÓN DE LA RESPUESTA TUMORAL ENTRE LAS PRUEBAS DE IMAGEN Y LA AP**

Se encontró un buen grado de concordancia entre la respuesta tumoral de CEM y AP, con un índice Kappa de 0,697. Esta concordancia fue levemente menor

entre la RM y AP (Kappa= 0,600). Esto indica que las pruebas de imagen están de acuerdo con la AP en la mayoría de los casos, pero hay ciertas discrepancias. Las figuras 57-60 muestran algunos ejemplos de pacientes de la muestra.

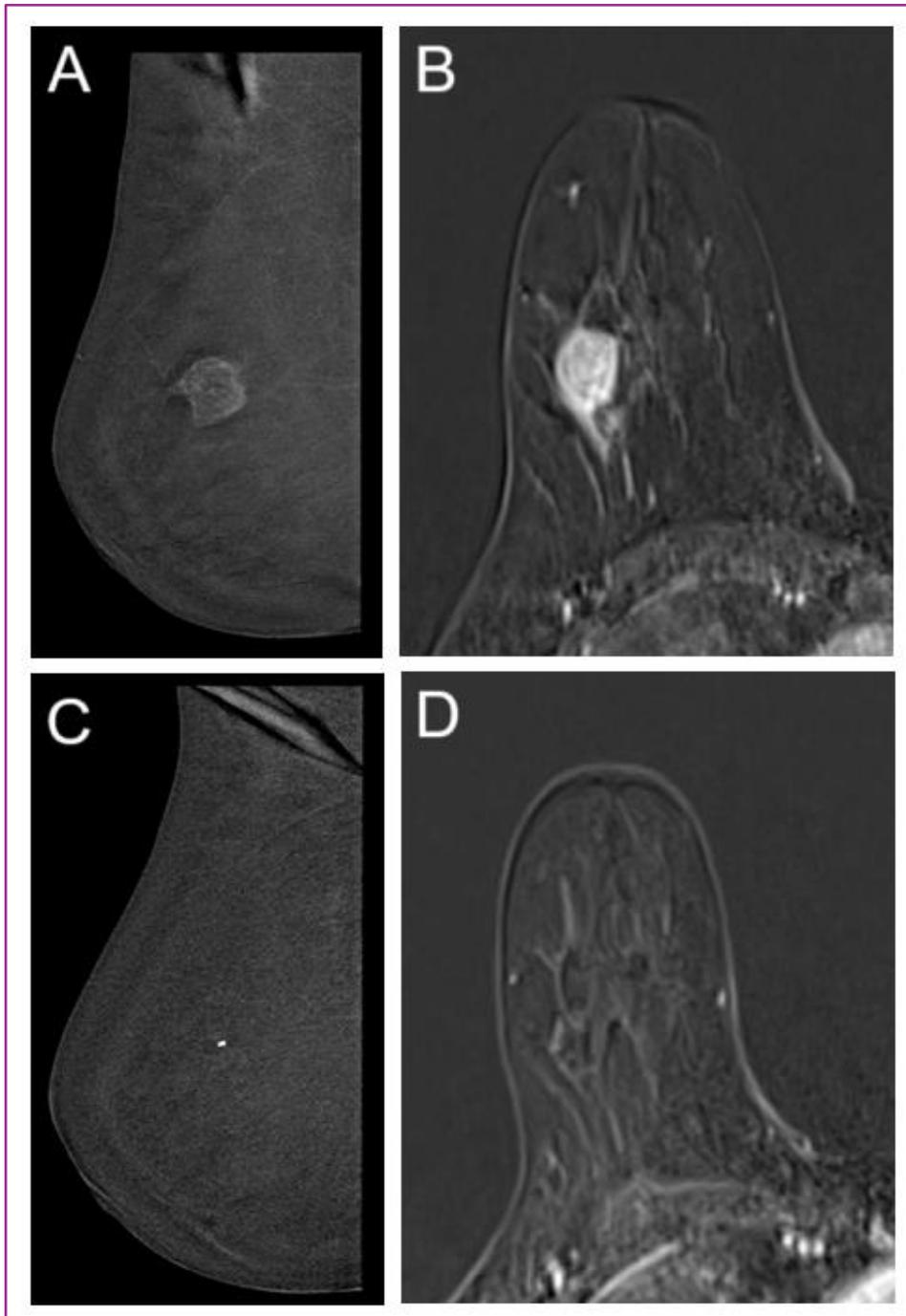


Figura 57. Paciente de la muestra con CDI en la mama derecha con respuesta completa en CEM y RM. Estudios pre-TSP: RI-CEM (A) y RM (B) muestran un nódulo. Estudios post-TSP: RI-CEM (C) y RM (D) muestran RC según criterios RECIST 1.1. Las imágenes de RI-CEM corresponden a la proyección OML y las de RM, al plano axial de la secuencia T1 SG poscontraste iv (sustracción de la primera adquisición). Los hallazgos de imagen fueron concordantes con la AP, que confirmó pCR (ypT0). Fuente: propia.

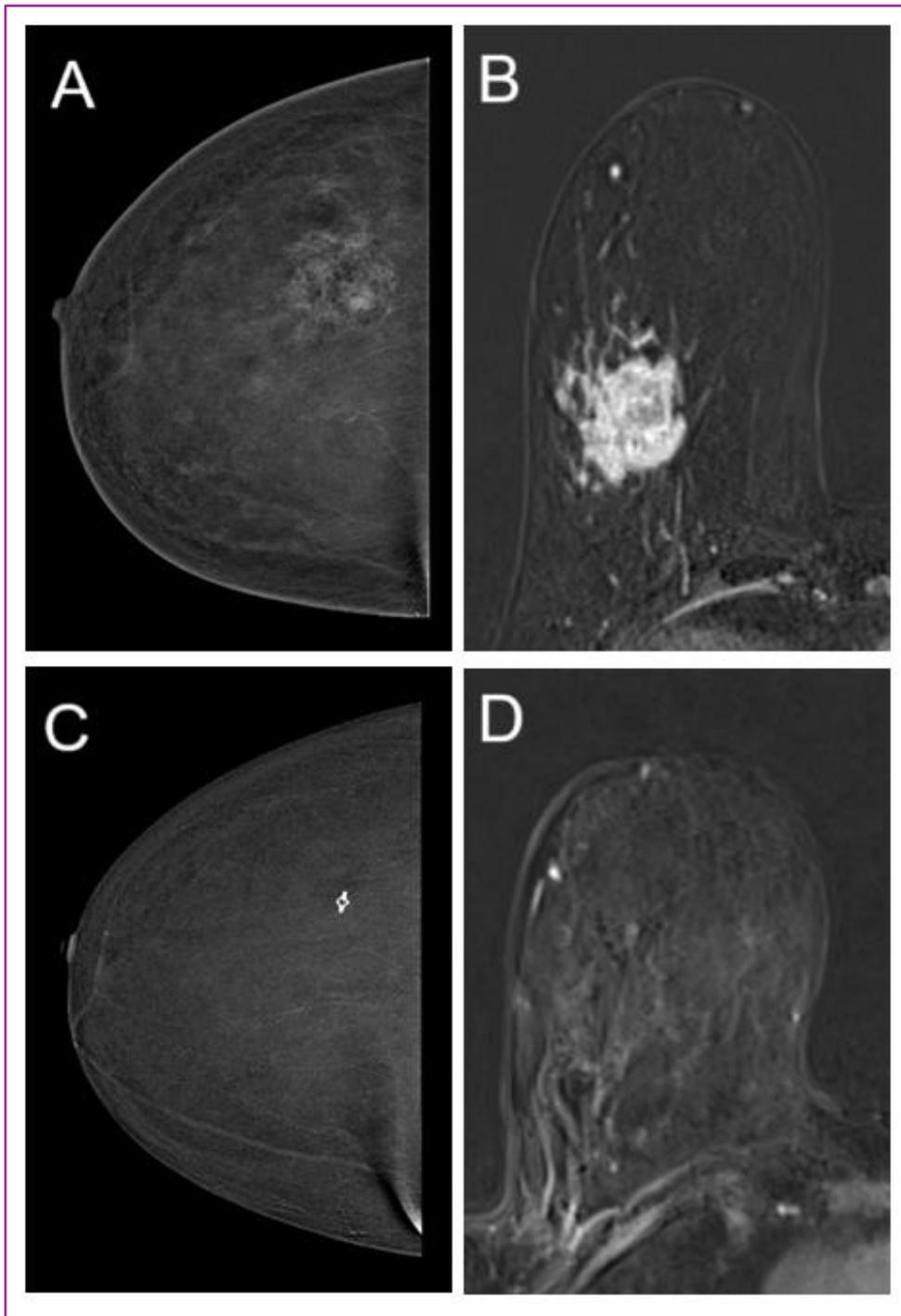


Figura 58. Paciente de la muestra con CDI en la mama derecha con respuesta completa en CEM y RM. Estudios pre-TSP: RI-CEM (A) y RM (B) muestran un nódulo. Estudios post-TSP: RI-CEM (C) y RM (D) muestran RC según criterios RECIST 1.1. Las imágenes de RI-CEM corresponden a la proyección CC y las de RM, al plano axial de la secuencia T1 SG poscontraste iv (sustracción de la primera adquisición). Los hallazgos de imagen fueron concordantes con la AP, que confirmó pCR (ypTis). Fuente: propia.

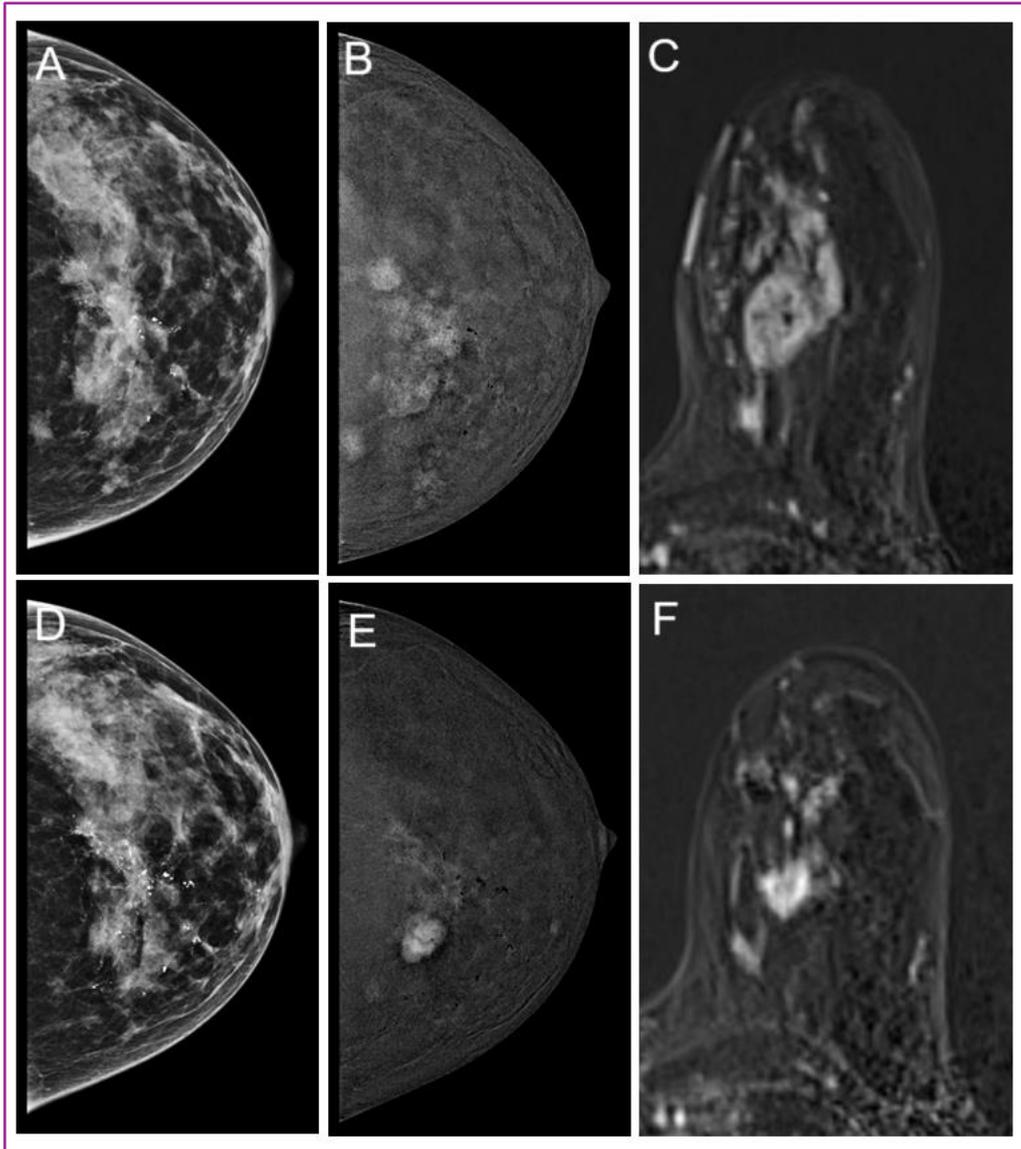


Figura 59. Paciente de la muestra con CDI en la mama izquierda con enfermedad estable en CEM y RM. Estudios pre-TSP: proyección CC de LE-CEM (A) muestra una asimetría con microcalcificaciones; proyección CC de RI-CEM (B), una asimetría con realce; y plano axial de RM (C), un realce no nodular en secuencia T1 SG poscontraste iv (sustracción de la primera adquisición). Estudios post-TSP: LE-CEM (D), RI-CEM (E) y RM (F) evidencian EE según criterios RECIST 1.1. Los hallazgos de imagen fueron concordantes con la AP, que reveló una respuesta G2 según Miller y Payne. Fuente: propia.

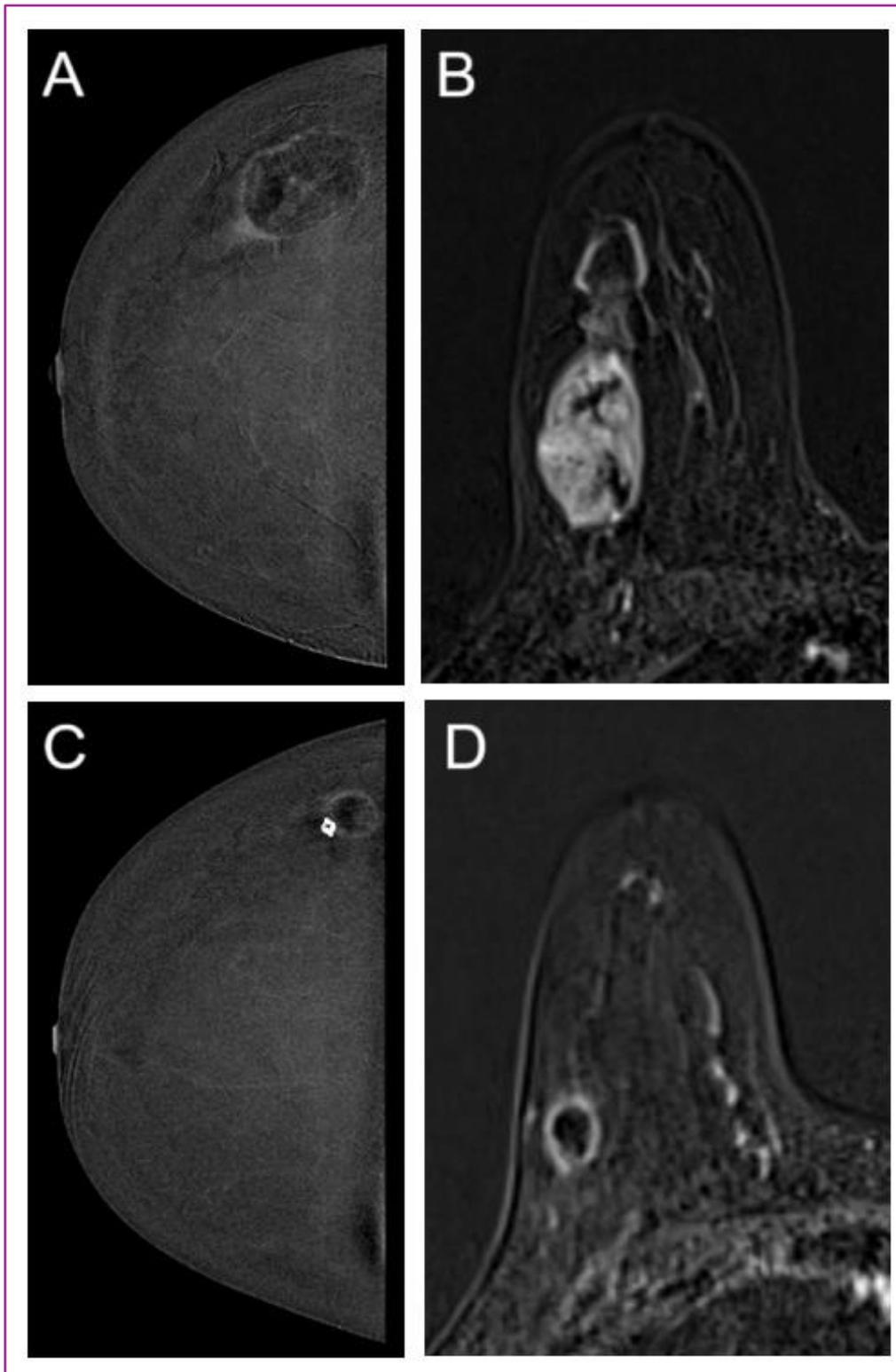


Figura 60. Paciente de la muestra con CDI en la mama derecha con respuesta parcial en CEM y RM. Estudios pre-TSP: RI-CEM (A) y RM (B) muestran un nódulo. Estudios post-TSP: RI-CEM (C) y RM (D) muestran RP según criterios RECIST 1.1. Las imágenes de RI-CEM corresponden a la proyección CC y las de RM, al plano axial de la secuencia T1 SG poscontraste iv (sustracción de la primera adquisición). Los hallazgos de imagen fueron concordantes con la AP, que evidenció una respuesta G3 según Miller y Payne. Fuente: propia.

El grado de concordancia que obtuvimos fue superior al reportado por Sunen et al.: índice de Kappa de 0,5 entre CEM y AP, y de 0,44 entre RM y AP (242). El resto de los artículos no registraron este coeficiente de correlación.

La CEM coincidió con la AP en un mayor número de casos de RC en comparación con la RM. Hubo el mismo número de falsos positivos en CEM y en RM, lo que sugiere que las pruebas de imagen sobreestiman la respuesta tumoral en algunos casos (Figura 61). Mientras que no hubo ningún falso negativo con CEM, con RM hubo cuatro casos, por lo que la RM puede infraestimar la respuesta en algunas ocasiones.

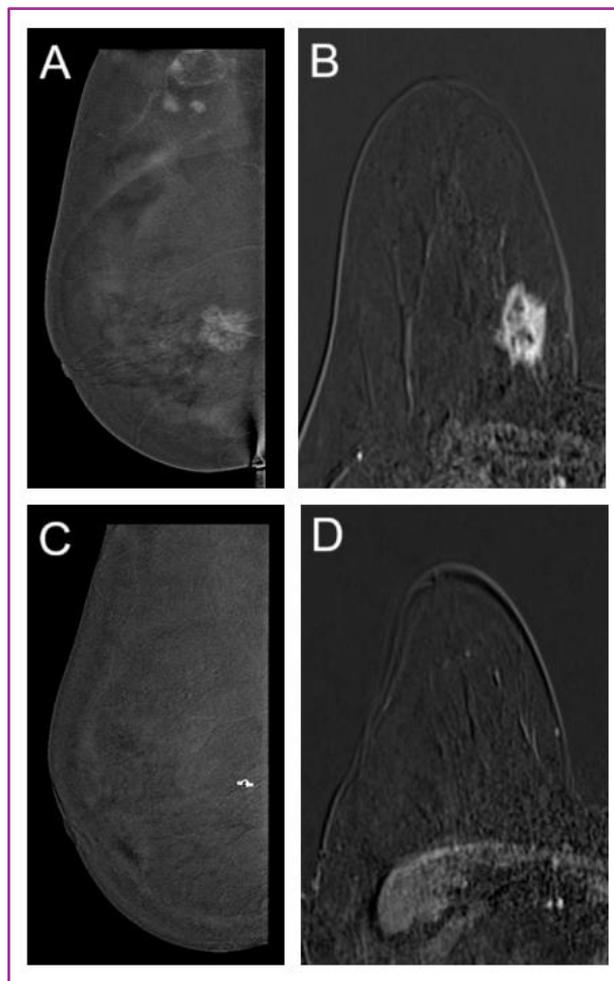


Figura 61. Paciente de la muestra con CDI en la mama derecha con respuesta completa en CEM y RM. Estudios pre-TSP: RI-CEM (A) y RM (B) muestran un nódulo. Estudios post-TSP: RI-CEM (C) y RM (D) muestran RC según criterios RECIST 1.1. Las imágenes de RI-CEM corresponden a la proyección OML y las de RM, al plano axial de la secuencia T1 SG poscontraste iv (sustracción de la primera adquisición). Ambas pruebas de imagen sobreestimaron la respuesta tumoral con respecto a la AP, que reveló una respuesta G4 según Miller y Payne. Fuente: propia.

La CEM presentó un mejor rendimiento diagnóstico que la RM en la detección de la pCR, con mayor S, VPP y VPN, lo que sugiere que, aunque no son equivalentes, la CEM parece ser un buen predictor de pCR y podría ser una alternativa válida para evaluar la respuesta tumoral en pacientes que se someten a TSP.

En la literatura no hay acuerdo en la definición de pCR. En este trabajo se utilizó la clasificación de Miller y Payne, que establece la pCR como la ausencia de carcinoma invasivo, independientemente del CDIS. Acorde con los resultados de este estudio estuvieron Barra, Iglesias, Acar y Sunen (240–243), aunque el único autor que aclaró que empleó la clasificación de Miller y Payne fue Sunen (242). Para Iotti, Patel, Bernardi y Hogan, la pCR consistió en la ausencia de carcinoma invasivo y de CDIS (132,237–239). No obstante, Hogan aportó en su artículo los parámetros de rendimiento diagnóstico de cada prueba con ambas definiciones de pCR (237).

La tasa de pCR en este estudio fue del 45,2%, superior a la del resto de publicaciones, que oscilan entre el 17% y el 33,3% (Anexo XII), probablemente debido a la falta de estandarización de la definición de pCR.

En el presente estudio se definió la sensibilidad como la capacidad de la prueba de imagen para identificar correctamente a las pacientes con pCR, y la especificidad, la capacidad para detectar enfermedad residual. Iotti, Patel, Bernardi y Acar establecieron estas mismas definiciones (132,238–240), mientras que Barra, Hogan e Iglesias utilizaron las definiciones opuestas (237,241,243). No obstante, en los estudios de Hogan e Iglesias, al aportar los datos necesarios en sus publicaciones, fue posible recalcular estos parámetros de rendimiento diagnóstico siguiendo nuestros mismos criterios, permitiendo así la comparación.

Obtuvimos una sensibilidad del 100% en CEM y del 89,50% en RM, una especificidad del 71,70% en ambas, un VPP del 74,50% en CEM y del 72,30% en RM, un VPN del 100% en CEM y del 89,20% en RM y una exactitud del 84,50% en CEM y del 79,80% en RM. Los resultados obtenidos fueron muy similares a los de Sunen (242), probablemente debido a que la población de ambos es española, se empleó una metodología similar y se utilizó la misma definición de pCR.

Por tanto, según los resultados obtenidos, la CEM fue capaz de detectar todos los casos de pCR, lo cual tiene una gran implicación en el manejo terapéutico, puesto que estas pacientes podrían evitar someterse a intervenciones quirúrgicas innecesarias.

La CEM presentó una capacidad bastante alta de identificación de enfermedad residual, similar a la RM, mediante la detección de realce.

Cuando la CEM predijo una respuesta completa, fue más probable que esa predicción fuera correcta, en comparación con la RM.

La CEM predijo todos los casos de enfermedad residual.

No estuvo exenta de falsos positivos, es decir, pacientes con enfermedad residual identificadas como respuesta completa en la imagen debido a la ausencia de realce. Presentó la misma tasa de falsos positivos que la RM (28,30%).

A diferencia de la RM, no presentó falsos negativos, es decir, pacientes con pCR identificadas como enfermedad residual en la imagen.

Los valores de sensibilidad documentados en la literatura oscilan entre el 76 y el 100% para CEM y entre el 68,8 y el 100% para RM; de especificidad entre el 63,9 y el 90,3% para CEM y entre el 60 y el 86% para RM; de VPP entre 50 y el 95% para CEM y entre el 32 y el 92% para RM; y de VPN entre el 53,8 y el 100% para CEM y entre el 75 y el 100% para RM (Anexo XIII).

Hay disponibles dos metaanálisis sobre la mayoría de los artículos publicados hasta la fecha. El más reciente del año 2023 obtuvo una sensibilidad y especificidad global del 93% y 68% para CEM, y del 84 y 80% para RM, respectivamente (231) (Anexo XIV).

El metaanálisis de Kaiyin et al. reveló que la alta sensibilidad de CEM fue independiente de las características clínicas y tecnológicas (231).

Como hemos comentado, la CEM mostró mayor exactitud diagnóstica que la RM y mejor probabilidad para determinar la enfermedad residual ante la presencia de realce. La captación de contraste indicó nulas posibilidades de pCR en CEM y una probabilidad del 11% en RM, mientras que la ausencia de realce en CEM

aumentó la probabilidad posprueba de pCR del 45,2% al 74,5%, y la RM al 72,3%.

En el metaanálisis de Tang et al., ante una prevalencia de pCR del 30%, el realce en CEM redujo las probabilidades de pCR al 8% y la RM al 11%, mientras que la ausencia de captación aumentó la probabilidad posprueba de pCR al 69% en CEM y al 68% en RM (253).

En el metaanálisis de Kaiyin et al., partieron de una probabilidad preprueba del 28%. Ante la captación de contraste en las pruebas de imagen, la probabilidad posprueba de pCR fue del 4% en CEM y del 7% en RM, y ante la ausencia de realce, fue del 53% en CEM y del 62% en RM (231).

La tasa de pCR en este estudio fue superior a la de los metaanálisis de Tang y Kaiyin, que usaron la mediana de la tasa de pCR de los estudios que analizaron (231,253). Esto podría deberse a que incluimos una mayor proporción de subtipos tumorales respondedores con respecto al resto de estudios. Además, la definición de pCR también podría ser un factor influyente, debido a que la inclusión de CDIS como pCR aumentaría los casos incluidos como respondedores.

En conjunto, los resultados de los distintos estudios indican que la captación de contraste en las pruebas de imagen se asocia con una reducción significativa de la probabilidad de alcanzar la pCR. En el presente estudio, esta asociación fue especialmente marcada en la CEM, en la que la presencia de realce descartó por completo la posibilidad de pCR, dado que no se registraron falsos negativos (es decir, casos con realce que presentaran pCR en la AP). Los falsos negativos pueden deberse a la presencia de estroma fibroso en el lecho tumoral, que capta contraste (240). En estos casos, sería recomendable el uso combinado de diferentes pruebas de imagen y biomarcadores moleculares (231).

Por el contrario, la ausencia de realce se relacionó con una elevada probabilidad de pCR, alcanzando un valor superior al descrito en los metaanálisis previos. La presencia de falsos positivos podría explicarse por la presencia de células residuales en el lecho tumoral que reciben aporte nutritivo por difusión, en lugar de perfusión vascular, por lo que no realzarían en la CEM (254).

A partir de los resultados obtenidos en el presente estudio, la CEM constituye una alternativa comparable a la RM en la evaluación tumoral tras la TSP en pacientes con carcinoma invasivo de mama. Podría servir como alternativa a la RM, siempre que abarque la totalidad del tumor y que no haya afectación ganglionar en la cadena mamaria interna.

Se propone su uso en la práctica clínica diaria, con alta sensibilidad y VPN, de tal manera que la ausencia de realce permite asumir pCR. La RM quedaría relegada a pacientes con tumores que no se incluyan en el campo de visión de la CEM y en pacientes con alergia al contraste yodado. Además, el uso creciente de marcadores magnéticos, como Magseed®, puede generar artefactos de señal en la RM, lo que dificulta la adecuada visualización de determinadas zonas de la mama y la axila. En este contexto, disponer de la CEM, que ha demostrado una sensibilidad del 100%, permite mantener una alta precisión diagnóstica incluso en presencia de estos artefactos.

Dado que no hay suficiente evidencia con las pruebas de imagen para evitar la cirugía, se considera esencial realizar una BAV en los casos de RC por imagen para asegurar la ausencia de células tumorales (230). Para ello, se debe marcar el lecho tumoral con clip para su posterior exéresis en casos de RC. La BAV como sustituta de la cirugía se podría asumir ante tumores pequeños y que no sean multifocales, multicéntricos ni inflamatorios. La sustitución de la cirugía por la BAV, no evitaría la radioterapia adyuvante.

La inteligencia artificial también podría contribuir a realizar una predicción más precisa de la RC. Se ha sugerido una innovadora herramienta matemática para valorar la respuesta a la TSP con CEM, la cual determina la variación en la intensidad del realce, presentando resultados alentadores (255).

La radiómica también ha emergido como herramienta no invasiva para valorar la respuesta a la TSP, siendo capaz de analizar características en la región intratumoral y peritumoral, como la textura, la intensidad del realce y la complejidad. De tal manera que tumores más heterogéneos reflejan mayor actividad tumoral y responden mejor al tratamiento (139,140). La radiómica está mostrando una buena capacidad para predecir la pCR, lo que podría facilitar la

selección de tratamientos más personalizados y menos agresivos para cada paciente (256).

Es fundamental realizar futuros estudios, como ensayos clínicos aleatorizados de no inferioridad y análisis costo-efectivos, para validar la CEM como prueba sustitutiva de la RM y como única modalidad de imagen para valorar la respuesta patológica a la TSP.

Dado que la CEM ya se utiliza en casos en los que la RM está contraindicada, proponemos su implantación en la valoración de la respuesta tumoral a la TSP. Además de las ventajas ya mencionadas, es preferida por las pacientes por ser un procedimiento más breve, menos ansiógeno y más comfortable (257).

## **2. COMPARACIÓN DE LA RESPUESTA TUMORAL EN FUNCIÓN DEL INMUNOFENOTIPO**

### **2.1. PREVALENCIA DE LOS INMUNOFENOTIPOS**

El orden descendente de frecuencia de los subtipos tumorales fue: luminal B, luminal-HER2, HER2, TN y luminal A. Este patrón contrasta con la distribución habitual descrita en la literatura, donde el inmunofenotipo más prevalente es el luminal A (118). Esta discrepancia podría explicarse por el tipo de muestra incluida: a diferencia de las cohortes de cribado poblacional, en las que predominan los tumores luminal A de bajo grado y diagnóstico precoz, la población incluida en este estudio estuvo compuesta exclusivamente por pacientes con indicación de TSP, en quienes suelen observarse tumores localmente avanzados y con subtipos moleculares más agresivos. Además, debe tenerse en cuenta que la división entre luminal A y luminal B depende de los puntos de corte utilizados para los receptores hormonales, el Ki-67 y el HER2, por lo que casos considerados como luminal A bajo nuestro criterio pueden clasificarse como luminal B en otros estudios. Incluso algunos autores no reportan la frecuencia de luminal-HER2. Otro factor que considerar es la diversidad étnica y genética, que podría influir en la epidemiología del carcinoma de mama. No obstante, en los artículos publicados que comparan la respuesta a la TSP mediante CEM y RM, el subtipo molecular mayoritario también fue el

luminal B, coincidiendo con nuestros resultados, probablemente debido a una selección similar de pacientes de la muestra (238,243).

## **2.2. TASAS DE RESPUESTA DE LOS INMUNOFENOTIPOS**

Los subtipos que mejor respondieron a la TSP fueron el HER2 y el luminal-HER2, con tasas de pCR del 87,5% y del 57,1%, respectivamente. Y los subtipos que peor respondieron, el TN (tasa de pCR del 50%) y los luminales (16,7% en los luminales B y 0% en los luminales A). En la literatura se reportan mejores tasas de respuesta en los TN (tasa de pCR del 37%) y HER2 (35%) que en los luminales (16% en luminal B y 6% en luminal A) (258). Las diferencias entre el presente estudio y el de Prat et al. puede deberse a que se evaluaron subtipos clínicos, mientras que estos autores se basaron en la expresión génica. Además, se incluyeron a pacientes tratadas con terapia biológica en los HER2 positivos, a diferencia de estos investigadores. El tamaño de la muestra también es un factor que considerar, puesto que fue muy superior en el estudio de Prat et al., y reunieron una mayor proporción de tumores TN y HER2.

## **2.3. CORRELACIÓN DE RESPUESTAS RADIOLÓGICAS Y PATOLÓGICAS DE LOS INMUNOFENOTIPOS**

Los resultados obtenidos mostraron que la respuesta tumoral varía según el inmunofenotipo. Asimismo, sugieren que la concordancia entre la respuesta radiológica y la respuesta patológica no es uniforme entre los distintos subtipos tumorales, lo que indica que la capacidad predictiva de las pruebas de imagen depende del perfil molecular del tumor.

En el subtipo luminal A no se pudo calcular la asociación entre la respuesta radiológica en cada técnica de imagen y la respuesta patológica debido a la ausencia de casos con pCR en este inmunofenotipo.

En los subtipos luminal B y TN, las respuestas radiológicas tuvieron una buena concordancia con la respuesta patológica.

En el inmunofenotipo HER2, hubo diferencias importantes entre las respuestas que mostraron las pruebas de imagen y la respuesta patológica.

Estas diferencias fueron mayores en el caso de la RM, que no reflejó adecuadamente la respuesta real del tumor observada en la AP.

En el subtipo luminal-HER2, la CEM fue más precisa.

Los subtipos moleculares del cáncer de mama presentan distintas manifestaciones morfológicas y funcionales en las pruebas de imagen debido a sus particularidades biológicas. Además, muestran diferentes sensibilidades a los tratamientos. Esto influye en la capacidad de las técnicas para analizarlos (259):

Los tumores luminales suelen presentarse como realces no masa, que tras la TSP tienden a reducirse de forma dispersa (Figura 62). Por su parte, los HER2 tienden a ser multifocales con un patrón de respuesta variable a la TSP (ausencia de realce, reducción uniforme o dispersa) (Figura 63). En cambio, los TN suelen estar mejor definidos con una reducción homogénea tras la neoadyuvancia (171,260) (Figura 64). Estas diferentes formas de respuesta entre los distintos subtipos también se demostraron en un estudio de AP que analizó los patrones de enfermedad residual en especímenes quirúrgicos tras la TSP (261). En dicho trabajo, los tumores luminales y los HER2 mostraron mayoritariamente un patrón de reducción disperso, mientras que los TN presentaron una distribución más equilibrada entre el patrón circunscrito y el disperso, con un ligero predominio del primero.

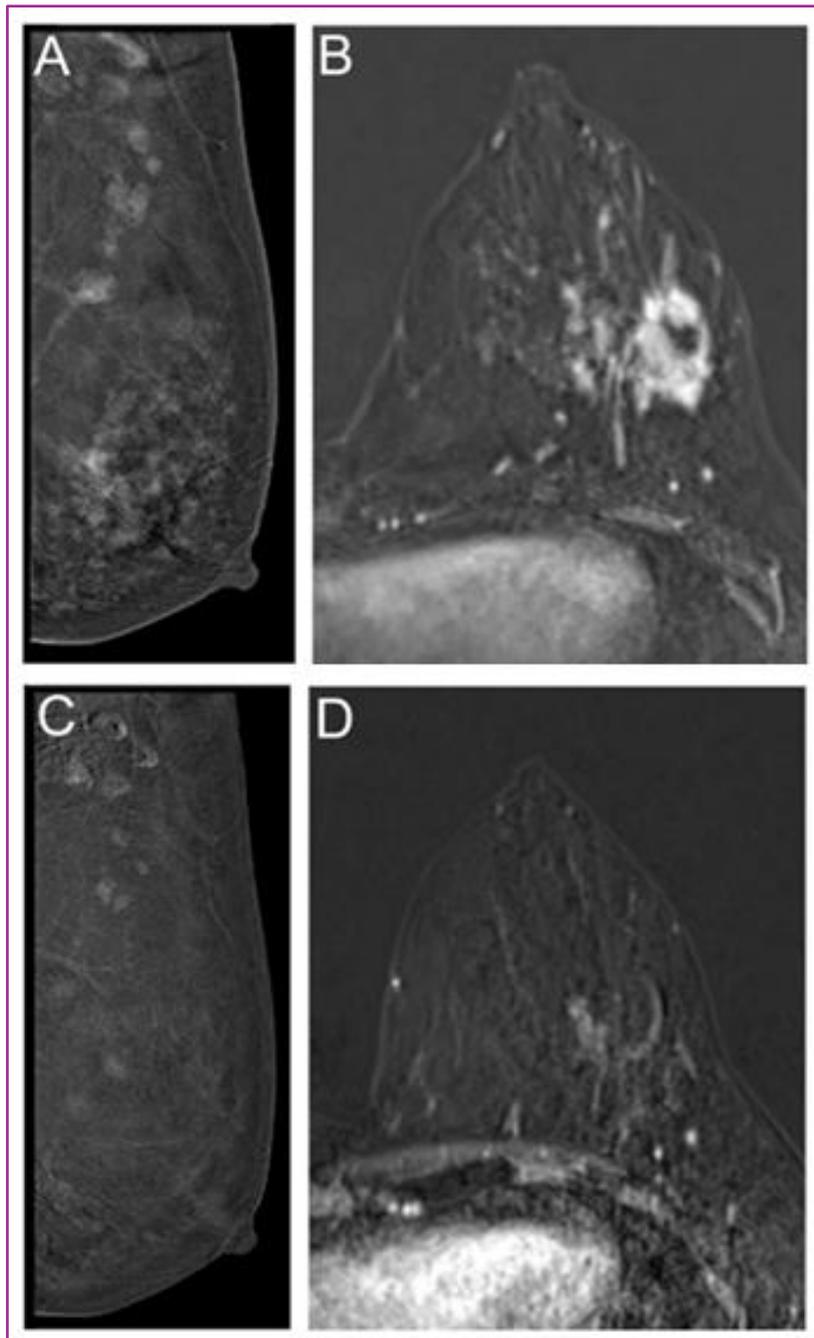


Figura 62. Paciente de la muestra con carcinoma de mama Luminal A en la mama izquierda. Estudios pre-TSP: proyección OML de RI-CEM (A) muestra un realce no masa; y plano axial de RM (B), un realce no nodular en la secuencia T1 SG poscontraste iv (sustracción de la primera adquisición). Estudios post-TSP: RI-CEM (C) y RM (D) evidencian respuesta parcial según criterios RECIST 1.1. Fuente: propia.

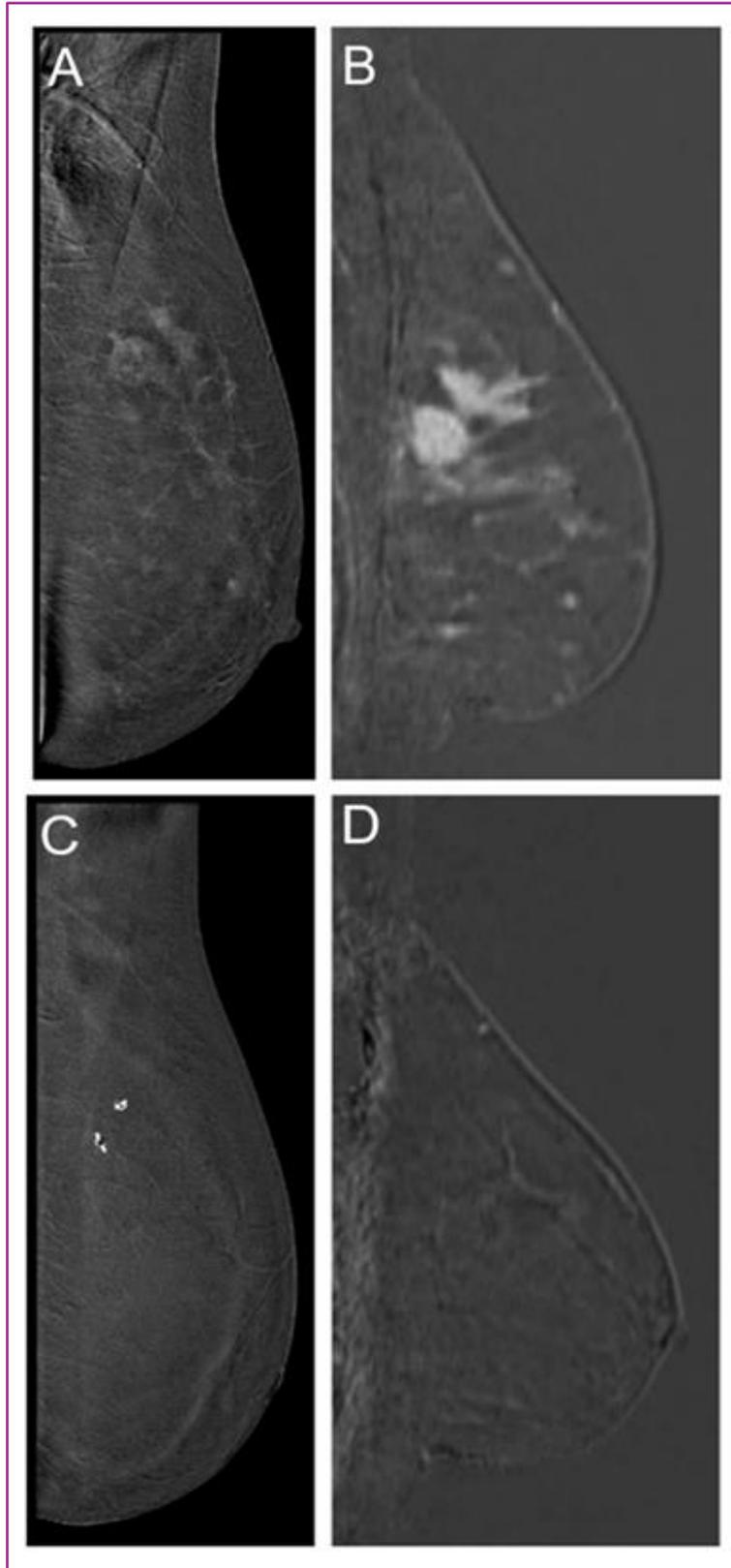


Figura 63. Paciente de la muestra con carcinoma de mama HER2 en la mama izquierda. Estudios pre-TSP: tumor multifocal en la RI-CEM (A) y en la RM (B). Estudios post-TSP: RI-CEM (C) y RM (D) evidencian respuesta completa según criterios RECIST 1.1. Las imágenes de RI-CEM corresponden a la proyección OML y las de RM, al plano sagital de la secuencia T1 SG poscontraste iv (sustracción de la primera adquisición). Fuente: propia.

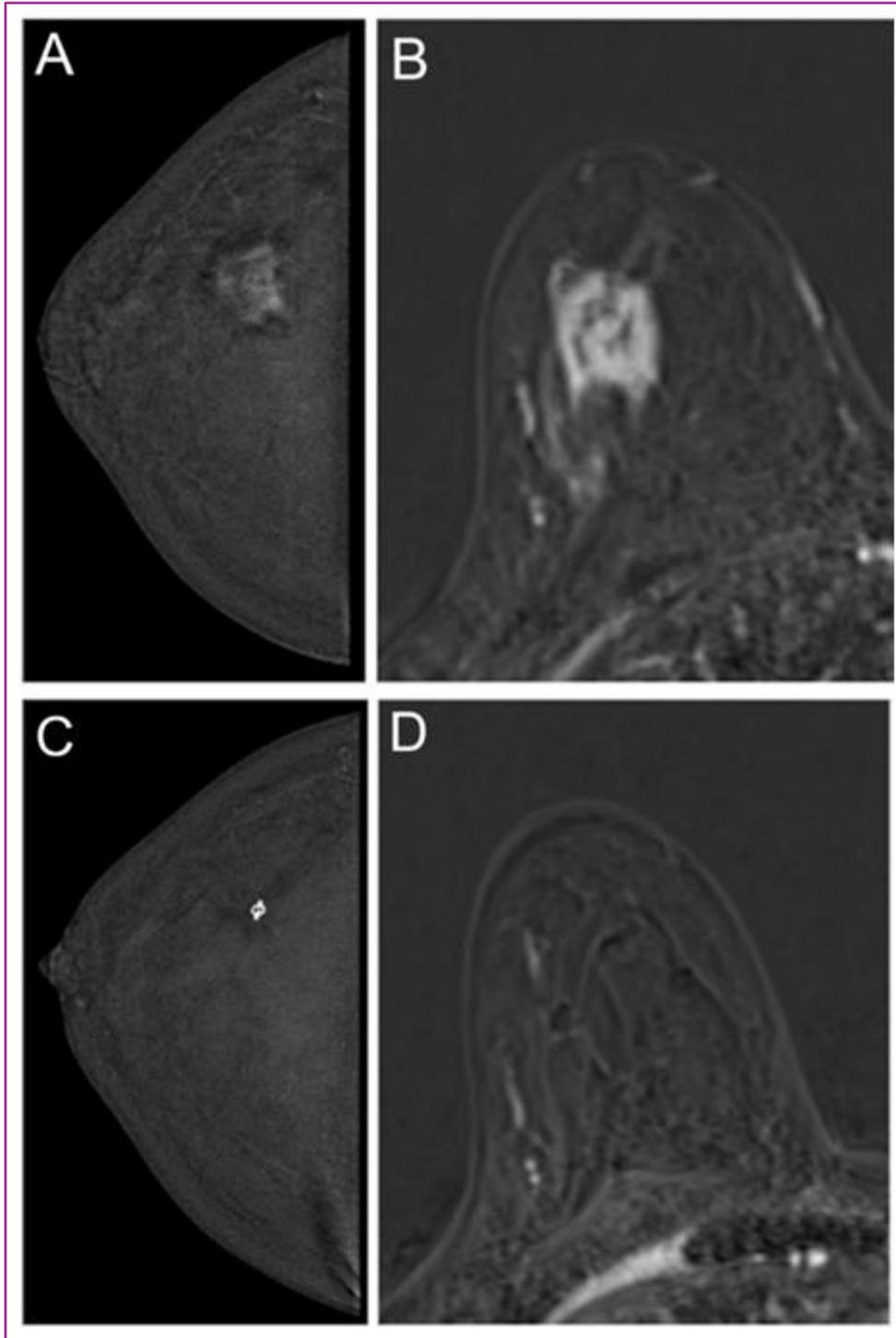


Figura 64. Paciente de la muestra con carcinoma de mama TN en la mama derecha. Estudios pre-TSP: masa en la RI-CEM (A) y nódulo en la RM (B). Estudios post-TSP: RI-CEM (C) y RM (D) evidencian respuesta completa según criterios RECIST 1.1. Las imágenes de RI-CEM corresponden a la proyección CC y las de RM, al plano axial de la secuencia T1 SG poscontraste iv (sustracción de la primera adquisición). Fuente: propia.

Los tumores TN y HER2 presentan mayor neoangiogénesis y grado de proliferación, así como mejor respuesta a tratamientos específicos que los luminales, lo que determina la diferente capacidad de las técnicas para detectarlos. Esto también se traduce en tasas de pCR variables: los tumores más agresivos tienen mayor probabilidad de alcanzar la pCR, mientras que los luminales tienen baja probabilidad, al ser menos sensibles al tratamiento (171), como demostraron nuestros resultados.

El tamaño del tumor residual también es un factor determinante, ya que los tumores luminales presentan mayor discrepancia en la estimación del tamaño en comparación con los subtipos TN y HER2 (170), lo que se traduce en una menor correlación con el diámetro medido en la AP (262). Este hallazgo se relaciona con el hecho de que los tumores de mayor tamaño tienden a responder de manera dispersa (261).

La influencia del inmunofenotipo en la respuesta evaluada por las pruebas de imagen ha sido ampliamente demostrada:

En estudios sobre la RM, se ha encontrado una correlación estadísticamente significativa entre la RC y la pCR en función del subtipo molecular (174). Fukuda et al. demostraron esta asociación con los tumores luminales, HER2 y TN, pero no con los luminales-HER2. En el presente trabajo tampoco se encontró correlación con los luminales-HER2, ni con los HER2. A diferencia de ellos, no se analizaron los casos discordantes entre la RM y la AP. Estos autores concluyeron que la RM era una buena predictora de la pCR en los TN, pero que la RC en los luminales sobreestimaba la respuesta. Por su parte, McGuire et al. evidenciaron una mejor predicción de la pCR en subtipos agresivos (HER2 y TN) que en luminales, acorde a la mayor tasa de pCR que presentan dichos tumores (170).

Un estudio de Medicina Nuclear que comparó la MBI con la AP también evidenció que la respuesta tumoral dependía del subtipo molecular, siendo el TN el que presentó mayor tasa de pCR (205). El 50% de los tumores TN y el 37% de los HER2 lograron la pCR. Sin embargo, los luminales respondieron peor al tratamiento. Menes et al. concluyeron que la MBI presentó buen rendimiento para TN y HER2, comparable al de la RM.

La CEM también ha demostrado diferenciar los subtipos moleculares del cáncer de mama (263). En estudios de diagnóstico, Luczynska et al. relacionaron el tumor y el parénquima mamario con el inmunofenotipo. Encontraron mayor realce relativo en los tumores HER2, reflejando así su mayor agresividad, y menor RPF en tumores luminales, probablemente asociado a mujeres más añosas con menor tejido fibroglandular. De la información que se extrae de este artículo se puede deducir que los diferentes subtipos moleculares muestran patrones de vascularización y permeabilidad distintos en CEM, lo que puede influir en cómo se visualiza su respuesta al tratamiento, como se ha evaluado en estudios de RM.

## **2.4. RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DE LAS PRUEBAS DE IMAGEN SEGÚN EL INMUNOFENOTIPO**

En la evaluación de la respuesta a la TSP, tanto la CEM como la RM mostraron alta sensibilidad para detectar la pCR en todos los inmunofenotipos, salvo en el luminal A, donde no se pudo calcular por la ausencia de casos con pCR. La CEM mantuvo una sensibilidad global del 100% en los subtipos evaluables, mientras que la de la RM fue del 89,5%, con variabilidad entre subtipos: 85,7% en HER2, 91,7% en luminal-HER2 y 100% en luminal B y TN. Esto refleja que ambas técnicas, especialmente la CEM, clasifican correctamente como RC aquellos inmunofenotipos que alcanzan la pCR. La sensibilidad de la RM fue menor en los subtipos luminal-HER2 y HER2.

El VPN también fue excelente en la mayoría de los inmunofenotipos. En la CEM, fue del 100% en todos los subtipos excepto en el luminal A (no evaluable), mientras que en la RM mostró variaciones relevantes, siendo bajo en HER2 (33%), moderado en luminal-HER2 (80%) y alto en los restantes (100%). Por tanto, la CEM en todos los inmunofenotipos y la RM en luminales y TN, predicen enfermedad residual ante la presencia de realce.

Una posible explicación para la menor sensibilidad de la RM para detectar la pCR y su menor VPN para predecir enfermedad residual en los tumores HER2 y luminal-HER2 podría estar relacionada con el efecto antiangiogénico de la terapia dirigida, que se traduce en una menor captación de contraste del tumor,

afectando más a la RM que a la CEM, debido a diferencias farmacocinéticas entre los agentes de contraste y las particularidades técnicas de cada una, lo que podría favorecer un mayor número de falsos positivos en la RM.

Respecto a la especificidad, se observaron variaciones entre técnicas y subtipos. Ambas pruebas alcanzaron valores más altos en tumores TN (85,7%) y luminal B (84% en CEM y 80% en RM), mientras que fueron más bajos en HER2 (50% en ambas) y luminal-HER2 (44,4% en ambas). En el luminal A, la RM superó a la CEM (66,7% frente a 33,3%).

Los VPP fueron similares globalmente (74,50% en CEM y 72,30% en RM) como por subtipos, destacando valores altos en HER2 (93,3% en CEM y 92,3% en RM) y TN (87,5% en ambas), mientras que fueron moderados en luminal-HER2 (70,6% y 68,8%, respectivamente) y luminal B (55,6% y 50%), y nulos en luminal A. Por tanto, ambas pruebas, especialmente la CEM, presentan buena capacidad para predecir la pCR en los subtipos HER2 y TN.

En resumen, la CEM mostró en general un mejor rendimiento diagnóstico que la RM para evaluar la respuesta tumoral según el inmunofenotipo. Únicamente la RM superó a la CEM en detectar enfermedad residual en el subtipo luminal A.

#### **2.4.1. RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DE LA RM SEGÚN EL INMUNOFENOTIPO**

El rendimiento diagnóstico de la RM en la evaluación de la TSP según el subtipo molecular del cáncer de mama ha sido ampliamente estudiado. En la literatura, se han reportado tasas variables de respuesta completa. En el estudio de Negrão et al., registraron una tasa de pCR del 39% y de RC en RM del 35%, siendo las obtenidas en el presente estudio superiores, del 45,2% y del 56%, respectivamente (260). Estos autores establecieron la misma definición de pCR que la utilizada en este trabajo, que consiste en la resolución del componente invasivo, independientemente del CDIS, aunque emplearon una clasificación diferente a la de Miller y Payne. Sin embargo, la RM parece presentar alta seguridad en identificar la pCR, independientemente de la clasificación patológica que se emplee (264).

La exactitud de la RM para predecir la pCR varía según el subtipo molecular del cáncer de mama, siendo más precisa en los tumores TN y luminales (259). En el metaanálisis de Janssen et al., la sensibilidad de la RM fue superior en los tumores TN (67%), seguida de los HER2 (65%), luminal-HER2 (60%) y luminales (55%). La especificidad fue mayor en los luminales (88%), seguida de los TN (85%), HER2 (81%) y luminal-HER2 (74%). En cuanto al VPP, los TN presentaron el más elevado (75%), seguido de los HER2 (69%), luminal-HER2 (47%) y luminales (37%). El VPN fue alto en los luminales (97%), seguido de luminal-HER2 (91%), TN (89%) y HER2 (85%).

En este estudio, los valores de sensibilidad obtenidos para la RM fueron superiores a los reportados por Janssen et al., probablemente debido al empleo de un equipo de 3 teslas, que ofrece mayor resolución espacial y mejor relación señal-ruido (259), así como al uso de una definición más permisiva de pCR, que considera como tal únicamente la ausencia de carcinoma invasivo aunque persista CDIS. Al igual que en dicho metaanálisis, la mayor sensibilidad se observó en los tumores TN, alcanzando en nuestro caso el 100%. Sin embargo, a diferencia de sus resultados, en este trabajo la menor sensibilidad se registró en los tumores HER2, con un valor del 85,7%.

La especificidad mostró una distribución comparable a la del metaanálisis, siendo mayor en los TN (85,70%), luminal B (80%) y luminal A (66,70%), y menor en los HER2 (50%) y luminal-HER2 (44,40%).

De igual forma, la distribución de los valores del VPP fue similar al de Janssen et al., siendo más alto en los HER2 (92,30%) y TN (87,50%), y más bajo en los luminales (0% en luminal A y 50% en luminal B).

En cuanto al VPN, obtuvimos unos resultados excelentes en los luminales y TN (100%) e inferior en los HER2 (33%).

En resumen, los resultados obtenidos coinciden con los del metaanálisis de Janssen et al. en las tendencias generales del rendimiento diagnóstico de la RM por subtipos moleculares: mayor sensibilidad en TN, mayor especificidad en TN y luminales, mayor VPP en TN y HER2 y mayor VPN en luminales.

Los datos son consistentes en que la RM parece ser más precisa para detectar y predecir la pCR en los TN por su mayor sensibilidad y VPP.

En ambos estudios, los luminales presentaron mayor especificidad y VPN, lo que refleja la capacidad de la RM para descartar adecuadamente la pCR en este subtipo molecular.

En los tumores HER2, se encontró mayor VPP, pero menor VPN en comparación con los valores de Janssen et al. Esta discrepancia podría atribuirse a variaciones en las características de la muestra, a diferencias en las terapias anti-HER2 utilizadas y a las distintas tasas de pCR observadas, que condicionan la probabilidad pre-prueba y, en consecuencia, el VPP.

El luminal-HER2 representó el subtipo con la menor especificidad y VPP, lo que sugiere que la RM tiende a sobreestimar la enfermedad residual en este inmunofenotipo.

En definitiva, no se evidenciaron discordancias relevantes entre ambos estudios, sino diferencias en la magnitud de los valores esperables debidas a aspectos metodológicos y poblacionales. En conjunto, los resultados confirman que la RM es más precisa para detectar y predecir la pCR en los tumores TN, mientras que en los luminales resulta especialmente útil para descartar enfermedad residual.

#### **2.4.2. RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DE LA CEM SEGÚN EL INMUNOFENOTIPO**

Mientras que la RM ha sido ampliamente investigada, hasta donde sabemos, el único estudio que ha evaluado la capacidad de la CEM en la predicción de la pCR tras la TSP en función del inmunofenotipo fue el de Vidali et al. en el año 2024 (265). Estos autores también emplearon los criterios RECIST 1.1 y definieron la pCR como la ausencia de carcinoma invasivo, independientemente del CDIS.

Estos autores reportaron una tasa de pCR del 36,8%, inferior a la del presente estudio (45,2%). Según el inmunofenotipo, los TN alcanzaron en su serie una tasa de pCR del 57,1%, seguidos de los HER2 (55,9%) y los luminales (13,8%). En el presente estudio, los TN presentaron una tasa de pCR similar (50%), aunque, a diferencia de los resultados de Vidali et al., no constituyeron el subtipo con mayor respuesta. En el presente trabajo, los tumores HER2 lideraron la tasa de pCR, alcanzando el 87,5%. Con respecto a los luminales, las tasas de

pCR en la cohorte fueron variables: 57,1% en luminal-HER2, 16,7% en luminal B y 0% en luminal A. En ambos trabajos se observa, en línea con lo descrito en la literatura, una tendencia clara: los tumores con comportamiento biológico más agresivo, como los HER2 y TN, presentan mejores tasas de respuesta a la TSP, mientras que los subtipos luminales se asocian con una menor probabilidad de alcanzar la pCR.

En su artículo reportaron una tasa global de RC en CEM del 40,2%, mientras que en el presente estudio fue superior, del 60,7%. El desglose de la RC en cada subtipo molecular fue del 54,3% en los TN, del 54,2% en los HER2 y del 23,8% en los luminales. En esta cohorte se alcanzó una tasa de RC en CEM del 93,8% en los HER2, del 81% en los luminal-HER2, del 66,7% en los luminales A, del 57,1% en los TN y del 30% en los luminales B. La tasa de RC en CEM en los TN fue similar a la de Vidali et al. Sin embargo, la tasa de RC en CEM en el subtipo HER2 fue muy superior a la de estos autores. Con respecto a los luminales, en ambos trabajos se obtuvo la peor tasa de RC en CEM. A diferencia de Vidali et al., en el presente trabajo se diferenciaron los luminales en A y B, y también se incluyó a los luminales-HER2.

Al igual que en este estudio, Vidali et al. encontraron que la asociación entre la RC y la pCR varió significativamente en función del subtipo molecular, siendo mayor en los tumores HER2 y TN, y menor en los luminales. En el presente trabajo, los tumores TN también mostraron una asociación estadísticamente significativa entre la respuesta en CEM y la respuesta patológica. Sin embargo, a diferencia de Vidali et al., en los tumores HER2 no se observó una concordancia significativa. Por el contrario, en los subtipos luminal B y luminal-HER2 sí se evidenció una asociación entre la respuesta radiológica y patológica.

Estos autores calcularon los parámetros de rendimiento diagnóstico de la CEM, obteniendo unos valores de sensibilidad y VPP superiores en los TN (70% y 73,7%, respectivamente), seguidos de los HER2 (69,7% y 71,9%, respectivamente) y los luminales (54,5% y 31,6%, respectivamente). En cambio, la especificidad y el VPN fueron mayores en los luminales (80,9% y 91,7%, respectivamente) que en los TN (66,7% y 62,5%, respectivamente) y en los HER2 (65,4% y 63%, respectivamente).

En el presente estudio, el VPP también fue mayor en los HER2 (93,3%) y TN (87,50%). En contraste, obtuvimos la misma sensibilidad y VPN del 100% en todos los subtipos (excepto en el luminal A, no evaluable por ausencia de casos con pCR), y una especificidad más alta en los TN (85,7%), seguidos de los luminal B (84%), HER2 (50%), luminal-HER2 (44,40%) y luminal A (33,30%).

En general, obtuvimos mayores valores de los parámetros de rendimiento diagnóstico que Vidali et al. en todos los subtipos. Las diferencias pueden atribuirse a factores relacionados con las características de la población incluida y la metodología empleada. Vidali et al. reunieron un mayor tamaño muestral con 174 pacientes, lo que resulta en una distribución más amplia de los subtipos tumorales, cada uno con una tasa distinta de pCR y, por tanto, variando la probabilidad pre-prueba. Se usaron diferentes mamógrafos (en su estudio participaron dos centros con distintos equipos; y en el presente, solo uno), por lo que la calidad de las imágenes y el protocolo y el tiempo de adquisición pueden influir en la detección de tumor residual. Aunque se empleó la misma definición de pCR y se estableció la AP como el patrón de oro, diferencias en el procesado de los especímenes quirúrgicos y en la interpretación por parte de los patólogos puede contribuir a las discrepancias entre los estudios. Asimismo, la administración de distintos regímenes de TSP, no especificados en el artículo de Vidali et al., pueden afectar al patrón de respuesta del tumor y a su manifestación en las pruebas (265).

## **2.5. COMPARACIÓN GLOBAL DE LAS PRUEBAS DE IMAGEN SEGÚN EL INMUNOFENOTIPO**

En definitiva, las respuestas arrojadas tanto por la CEM como por la RM están influenciadas por el inmunofenotipo tumoral. La alta correlación entre la RC y la pCR en la CEM la convierte en una valiosa exploración en evaluar la respuesta al tratamiento y en revelar el comportamiento biológico tumoral.

En base a los resultados obtenidos, contrastados con los de la literatura, en poblaciones con características similares a la de esta cohorte, se propone a la CEM como sustituta de la RM en la evaluación de la TSP, tanto de manera global como dependiendo del subtipo tumoral. Esto es especialmente aplicable a

tumores TN, luminal B y luminal-HER2. En los tumores luminal A, en cambio, sería conveniente completar el estudio con RM debido a la menor precisión de la CEM en este subtipo. Además, se debe tener especial precaución en la evaluación de los tumores HER2, debido al efecto angioangiogénico de los fármacos dirigidos contra este receptor.

En los tumores luminal A, las pruebas de imagen son útiles para descartar la pCR ante la presencia de realce, especialmente la RM.

En el subtipo luminal B, tanto la CEM como la RM suelen identificar los casos de pCR y predecir la enfermedad residual ante la captación de contraste.

En los inmunofenotipos luminal-HER2, HER2 y TN, la CEM permite detectar los casos de pCR y predecir aquellos con enfermedad residual. Además, en los HER2, predice con bastante seguridad la pCR ante la ausencia de realce.

Hasta donde tenemos conocimiento, la presente tesis doctoral constituye el primer estudio que analiza la CEM en la evaluación de la respuesta a la TSP en función del inmunofenotipo y la compara tanto con la RM como con la AP en la misma muestra. Los artículos previamente discutidos que compararon la respuesta a la TSP entre CEM y RM con respecto a la AP no realizaron ningún análisis específico para evaluar diferencias estadísticamente significativas en función del inmunofenotipo tumoral. Por otra parte, otros estudios publicados analizaron por separado la respuesta tumoral en CEM o RM según el subtipo molecular. El actual trabajo podría servir de base para futuras e interesantes líneas de investigación en este campo. Sería conveniente que dichos estudios recluten un número balanceado de los subtipos moleculares del cáncer de mama y establezcan criterios estandarizados para validar los resultados.

Se considera relevante su estudio en profundidad, puesto que la elección de la TSP se basa, entre otros factores, en el subtipo molecular del cáncer de mama. En este sentido, seleccionar la prueba de imagen más adecuada para evaluar la respuesta a la neoadyuvancia en función del inmunofenotipo podría contribuir a optimizar el manejo posterior. Identificar con precisión la respuesta completa permitiría incluso plantear evitar la cirugía en ciertos subtipos moleculares. Sin embargo, hasta la fecha, ninguna prueba de imagen por sí sola tiene la suficiente capacidad de asegurar la respuesta tumoral como la AP. Un método aceptable

sería combinarla con un procedimiento mínimamente invasivo. Por ejemplo, en los tumores luminales se podría considerar la BAV ante una RC en CEM. Si la BAV indicara enfermedad residual, ésta podría asumirse debido al buen pronóstico de estos tumores, sin recurrir necesariamente a la cirugía, o aplicando terapias adyuvantes. Sin embargo, esto no podría aplicarse a fenotipos más agresivos, debido a que la enfermedad residual aumenta el riesgo de recaída y disminuye la supervivencia, por lo que no sería seguro omitir la cirugía en estos casos (259).

Otro aspecto clave a integrar sería la radiómica (266). La determinación de ciertos parámetros podría ofrecer información complementaria sobre la biología tumoral y ayudar a predecir la respuesta a la neoadyuvancia. Por tanto, su implementación en la evaluación de la respuesta a la TSP según el inmunofenotipo podría suponer un avance hacia una medicina más personalizada.

En resumen, clasificar el carcinoma de mama en sus diferentes subtipos moleculares ayuda a comprender la variabilidad en la respuesta tumoral, lo que repercute en el tratamiento de las pacientes y sirve de apoyo hacia una medicina individualizada.

### **3. EVALUACIÓN DE LA DETECCIÓN DE CDIS ENTRE CEM Y RM**

En el presente estudio se empleó la definición de pCR de la clasificación de Miller y Payne, que se fundamenta en la ausencia de carcinoma invasivo, aunque persista CDIS (ypT0/is). El 26,20% de las pacientes de la muestra presentaron CDIS. Únicamente el 3,6% tuvo un estadio ypTis. La tasa de CDIS fue inferior a la reportada en la literatura, que ronda el 45% (267).

El único hallazgo que se evaluó en la RM para poder analizar el CDIS fue el tipo de realce en el estudio inicial y la persistencia de este tras la neoadyuvancia. En cambio, la CEM presenta la ventaja sobre la RM de poder visualizar posibles microcalcificaciones sospechosas en la imagen de baja energía, y de comprobar si captan contraste en la imagen recombinada (Figuras 65 y 66).

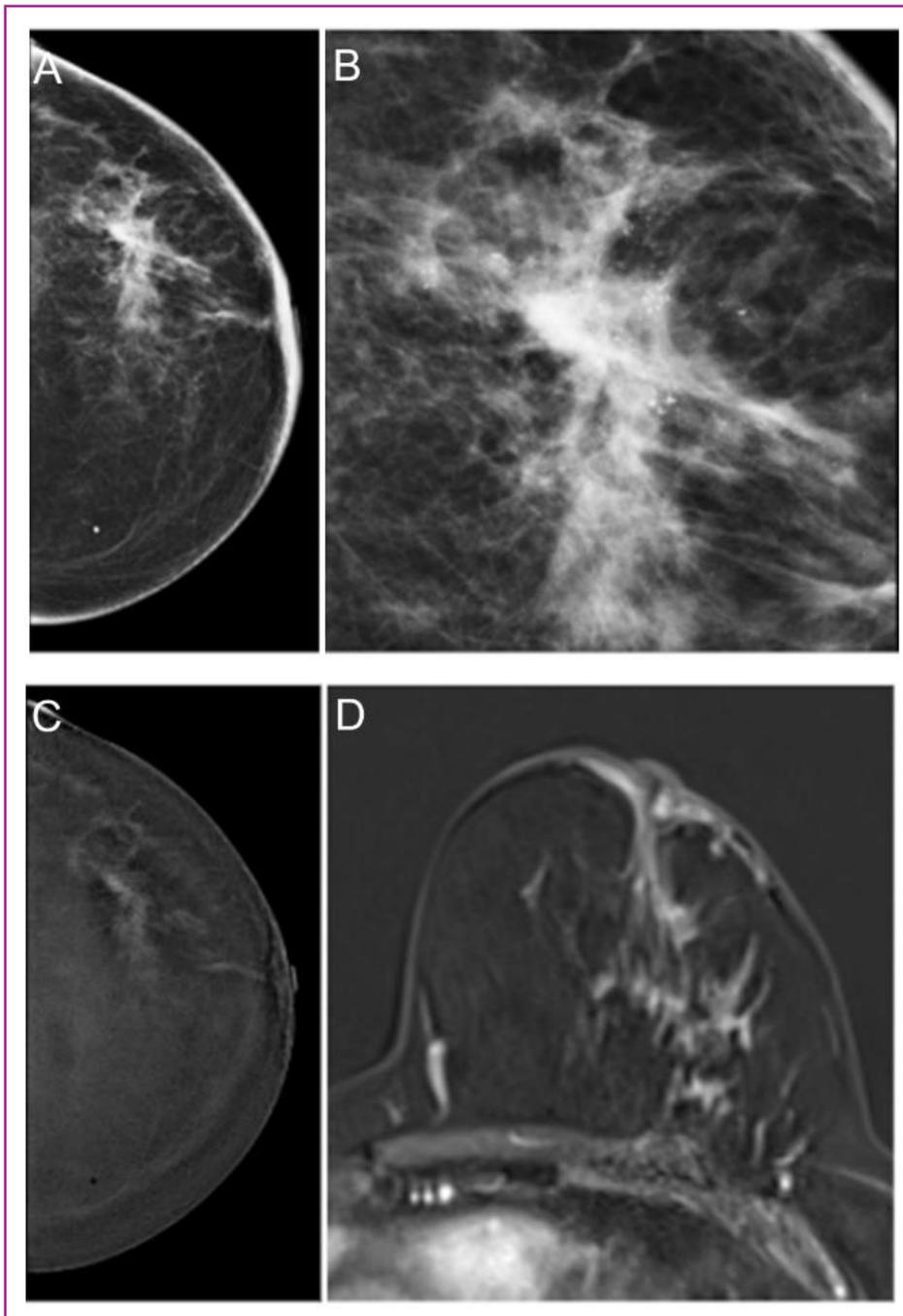


Figura 65. Imágenes pre-TSP en una paciente de la muestra con CDIS en la AP. A) Microcalcificaciones sospechosas en la proyección CC de la LE-CEM. B) Imagen ampliada de las microcalcificaciones sospechosas. C) Realce no masa de las microcalcificaciones sospechosas en la proyección CC de la RI-CEM. D) Realce no nodular en la RM (plano axial de la secuencia T1 SG poscontraste iv, sustracción de la primera adquisición). Fuente: propia.

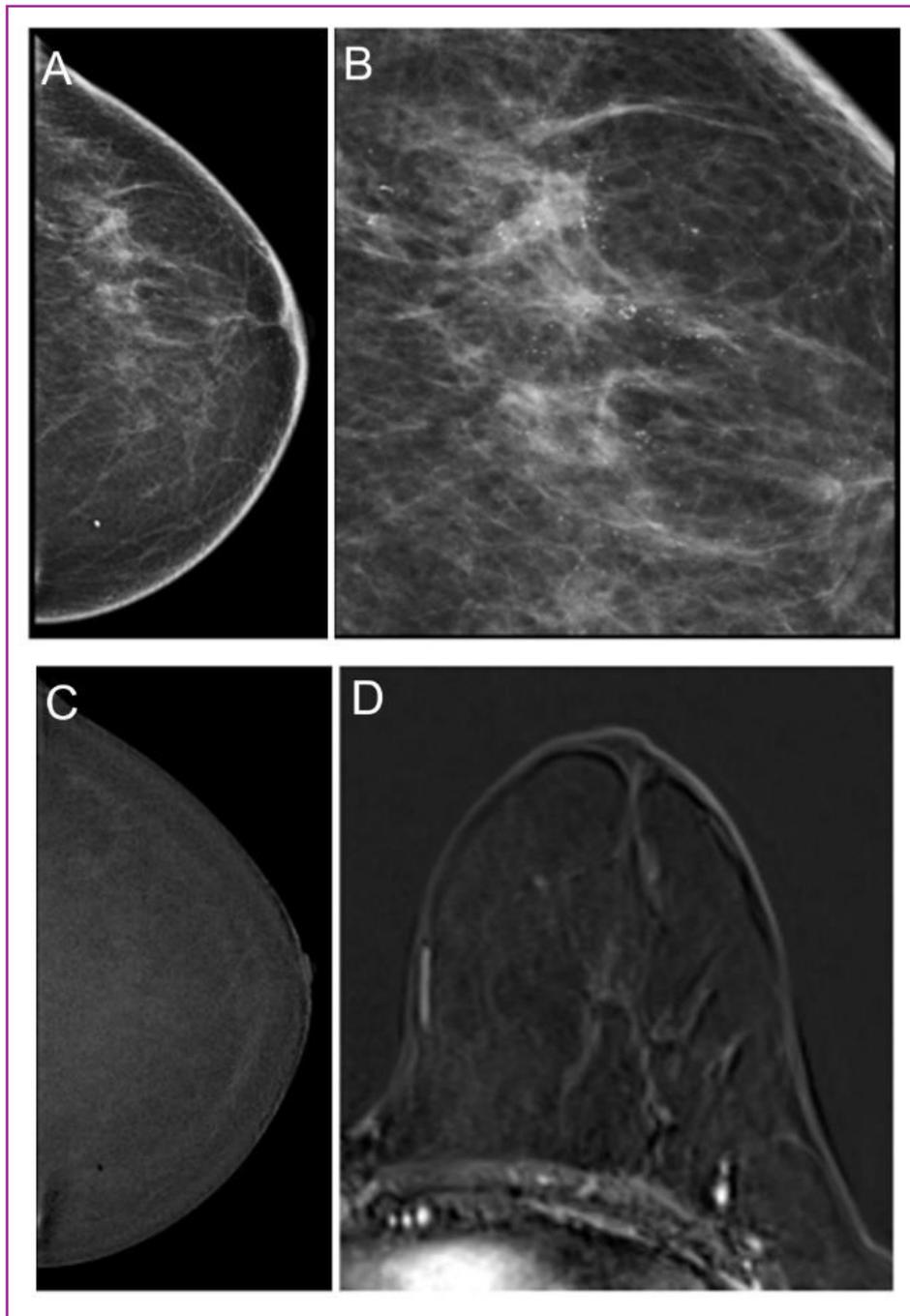


Figura 66. Evaluación del CDIS post-TSP en la misma paciente que la Figura 65. A) Persistencia de las microcalcificaciones sospechosas en la proyección CC de la LE-CEM. B) Imagen ampliada de las microcalcificaciones sospechosas. C) Ausencia de realce de las microcalcificaciones sospechosas en la proyección CC de la RI-CEM. D) Ausencia de realce en la RM (plano axial de la secuencia T1 SG poscontraste iv, sustracción de la primera adquisición). Fuente: propia.

### **3.1. EVALUACIÓN DEL CDIS PRE-TSP**

#### **3.1.1. EVALUACIÓN DEL CDIS EN LA CEM PRE-TSP**

En un alto porcentaje de casos, el hallazgo principal del CDIS son las microcalcificaciones (52). No obstante, un 25% de los CDIS no presentan microcalcificaciones en la mamografía (267). En la muestra, el 48,80% de las pacientes presentaron microcalcificaciones sospechosas en la CEM. La presencia de microcalcificaciones se asoció con una mayor probabilidad de presentar CDIS al diagnóstico. Si también se tiene en cuenta la captación de contraste de estas, la presencia de realce sugiere CDIS de mayor grado (47,51,52). Según los resultados obtenidos, en el estudio diagnóstico inicial, el CDIS tendió a mostrarse como un realce no masa o una asimetría con realce con microcalcificaciones sospechosas. Además, al valorar conjuntamente los hallazgos en la imagen recombina y de baja energía, respectivamente, el CDI no pareció repercutir en la detección de CDIS. No obstante, se debe tener en cuenta que entre el 45 y el 60% de los CDI presentan CDIS concomitante en la BAG inicial (267).

Según los resultados obtenidos en el presente trabajo:

- Si el hallazgo fue un nódulo y no asoció microcalcificaciones, la sospecha de CDIS fue baja.
- Si el hallazgo fue un nódulo junto a microcalcificaciones, la sospecha de CDIS fue moderada.
- Si el hallazgo fue un realce no masa o una asimetría con realce y no asoció microcalcificaciones, la sospecha de CDIS fue moderada.
- Si el hallazgo fue un realce no masa o una asimetría con realce y asoció microcalcificaciones, la sospecha de CDIS fue alta.

La presencia de microcalcificaciones mostró la mayor sensibilidad (77,30%) y VPN (88,40%) para detectar CDIS en la BAG. El realce no masa o la asimetría con realce junto a las microcalcificaciones presentaron la mayor especificidad (93,50%) y VPP (69,20%).

La importancia de esto radica en que, además de biopsiar el tumor, que constituiría el principal hallazgo sospechoso de CDI, se debería muestrear el

área de microcalcificaciones para analizar la presencia de CDIS concomitante, particularmente si asocian realce no masa o asimetría con realce. Para Depretto et al., la biopsia es mandataria ante microcalcificaciones sospechosas con realce (52). Normalmente, la toma de biopsia tumoral se ejecuta de manera ecoguiada mediante una BAG. En numerosas ocasiones, es posible abarcar también las microcalcificaciones con este método. Sin embargo, la realización de una BAV guiada por estereotaxia constituye una alternativa más efectiva. Por lo tanto, disponer de un mamógrafo, en lugar de un equipo de RM, ofrece la ventaja de poder diagnosticar las microcalcificaciones, de valorar su realce y de poder realizar procedimientos mínimamente invasivos para examinar los hallazgos (77).

### **3.1.2. EVALUACIÓN DEL CDIS EN LA RM PRE-TSP**

En la RM diagnóstica inicial, si el hallazgo fue un realce no nodular, hubo mayor probabilidad de encontrar CDIS en la BAG, al igual que en el caso de la CEM en el presente estudio y conforme a los resultados de RM en la literatura (268). No obstante, el CDI actuó como variable confusora debido a que ambos se presentaron simultáneamente con el mismo aspecto morfológico y funcional.

El realce no nodular en la RM presentó unos parámetros de rendimiento diagnóstico similares a la combinación de microcalcificaciones con realce en la CEM. Mostró la misma especificidad (93,50%) y unos valores levemente inferiores de sensibilidad (36,40% versus 40,90%), VPP (66,70% versus 69,20%) y VPN (80,60% versus 81,70%). Estos resultados contrastan con la literatura, donde se reporta una sensibilidad de la RM del 92%, superior a la mamografía (269). No obstante, en los artículos publicados, no ha sido comparada con la CEM en la misma población. En caso de emplear RM, se recomienda examinar el CDIS en equipos de 3 teslas por su mayor resolución espacial (269), al igual que se realizó en el presente estudio.

Los resultados obtenidos sugieren que la CEM es una técnica comparable, incluso superior, a la RM para predecir el componente *in situ* en el estudio inicial, con una exactitud del 79,80%, en comparación con el 78,60% de la RM. Ambas pruebas ayudan particularmente a confirmar el CDIS por su elevada especificidad.

## **3.2. EVALUACIÓN DEL CDIS POST-TSP**

### **3.2.1. EVALUACIÓN DEL CDIS EN LA CEM POST-TSP**

Mientras que la presencia de microcalcificaciones se asoció con una mayor probabilidad de presentar CDIS al diagnóstico, tras el tratamiento neoadyuvante se observó una tendencia a la asociación sin alcanzar la significación estadística. Todas las pacientes de la muestra con microcalcificaciones al diagnóstico las mantuvieron tras la TSP, acorde a lo descrito en la literatura (267). En general, las microcalcificaciones no desaparecen con la neoadyuvancia, aunque el CDIS responda al tratamiento, y además es independiente del inmunofenotipo (270). Una posible explicación de que persistan las microcalcificaciones tras la TSP en ausencia de CDIS, es que estas sean residuales a los depósitos de calcio que el CDIS produjo en el sistema ductal sin que representen tejido tumoral viable. Otra posibilidad es que, en caso de persistir escasa cantidad de componente intraductal, este no sea detectado en los cortes histológicos. Además, en hasta el 22% de las pacientes, las microcalcificaciones se correlacionan con hallazgos benignos (135), y no es posible diferenciarlas de forma segura de las malignas (271). En la literatura se reporta que el estadio ypTis suele presentar microcalcificaciones en comparación con el ypT0, pero también es posible que haya CDIS en la pieza quirúrgica sin microcalcificaciones previas en la mamografía (267).

Sin embargo, al tener en cuenta el realce de las microcalcificaciones tras la TSP, éste aumentó la probabilidad de encontrar CDIS en la pieza quirúrgica en comparación con aquellos casos que no presentaron microcalcificaciones ni realce. En consecuencia, la captación de contraste en el área de microcalcificaciones sugiere persistencia de tejido tumoral activo. No obstante, puede haber falsos positivos debido a los cambios inflamatorios en el lecho tumoral secundarios a la respuesta al tratamiento. Además, se debe tener en cuenta que el CDIS suele presentar una respuesta variable a la QT en comparación con el carcinoma invasivo, al depender de la difusión de los agentes quimioterápicos más que de la perfusión, al carecer de vascularización propia. De hecho, según los resultados obtenidos, el realce por sí solo tras la TSP no fue un predictor independiente del CDIS, sino que estuvo influenciado en gran

medida por la presencia de CDI concomitante. Sin embargo, al valorar conjuntamente el realce y las microcalcificaciones, el CDI no pareció actuar como variable confusora. Por otra parte, el CDIS residual no siempre realza. Aunque hay estudios que han demostrado que el CDIS responde a la TSP, la mayoría se centran en la valoración del CDI, por lo que se requieren más investigaciones al respecto (267).

La presencia conjunta de microcalcificaciones con realce clasificó correctamente a la mayoría de las pacientes, con una exactitud del 80% para discriminar entre pacientes con y sin CDIS en la pieza quirúrgica. Esta combinación mostró una alta sensibilidad (75%), especificidad (82,80%), VPP (70,60%) y VPN (85,70%). La presencia aislada de realce presentó un VPN ligeramente superior (86,50%). Las microcalcificaciones individualmente mostraron la misma sensibilidad que el realce (68,20%) y una menor especificidad (58,10% versus 72,60%), VPP (36,60% versus 46,90%) y VPN (83,70%). Por lo tanto, las microcalcificaciones pueden generar más falsos positivos, al igual que demostraron Hogan et al. (237).

Hay escasos estudios publicados sobre la evaluación del CDIS mediante la CEM. Iotti et al. demostraron que la valoración combinada de las microcalcificaciones y el realce incrementa la sensibilidad y la precisión diagnóstica (272), en línea con nuestros resultados. Se considera fundamental profundizar en el estudio de esta técnica a través de trabajos específicamente diseñados para este contexto.

### **3.2.2. EVALUACIÓN DEL CDIS EN LA RM POST-TSP**

En la RM realizada tras la TSP, la presencia de realce se asoció con una mayor probabilidad de persistencia del CDIS. No obstante, dado que el CDIS se suele presentar concomitantemente con el CDI, el realce también podría deberse a la persistencia de CDI activo. De hecho, se comprobó que el CDI actuó como variable confusora. En la literatura se reporta una tasa de CDIS con realce en la RM del 57,4% (267).

La persistencia de realce en la RM presentó un rendimiento para predecir CDIS similar a la valoración exclusiva del realce en la imagen recombinada de la CEM, incluso levemente superior, con una sensibilidad del 72,70% (68,20% en la

CEM), especificidad del 72,60% (igual que en la CEM), VPP del 48,50% (46,90% en la CEM) y VPN del 88,20% (86,50% en la CEM). No obstante, fue inferior a la capacidad predictiva conjunta de las microcalcificaciones con realce en la CEM. El metaanálisis de Ploumen et al. determinó una sensibilidad global del 83%, superior a la registrada en este trabajo, y una especificidad del 69%, inferior a la calculada en esta muestra (267). Los resultados obtenidos sugieren que la RM es la técnica con mayor capacidad para excluir CDIS, dado que presenta el VPN más elevado.

### **3.3. COMPARACIÓN DE LA DETECCIÓN DE CDIS ENTRE CEM Y RM**

Estudios previos demostraron que combinar la mamografía con la RM, valorando las microcalcificaciones en la primera y el realce en la segunda, mejora la detección de enfermedad residual, en comparación con el uso exclusivo de alguna de ellas (271,273). La CEM es capaz de analizar ambos hallazgos en una única exploración, tal y como apuntan nuestros resultados, por lo que ofrece la ventaja de ser más eficiente.

El inconveniente de la RM con respecto a la CEM se basa en la imposibilidad de discernir si el realce corresponde exclusivamente a CDI o si también hay CDIS, mientras que la CEM posee la ventaja de detectar las microcalcificaciones asociadas al CDIS.

Puesto que la clasificación de Miller y Payne considera como pCR la ausencia de CDI con la posibilidad de persistir CDIS, es posible que las pacientes con pCR sigan teniendo CDIS, que puede o no captar contraste y, por tanto, ser detectado o no por las pruebas de imagen.

En la literatura se reporta que las pacientes con CDIS tienen menos probabilidades de alcanzar la pCR que las que solo tienen CDI, en torno al 31% (272). Por el contrario, en la muestra, el 59,1% de los casos con CDIS respondió al tratamiento. La menor respuesta del componente intraductal a la TSP, junto con un realce variable en caso de que persista, dificulta su diagnóstico.

En el presente estudio, 22 pacientes presentaron CDIS. Los tres únicos casos con ypTis fueron detectados como RC en la CEM y uno de ellos como RP

en la RM (falso negativo). Sin embargo, no cambió la conducta pues la mastectomía estaba indicada al ser un tumor multicéntrico. De manera similar a nuestros resultados, en el estudio de Iotti et al., 20 pacientes de un total de 46 presentaron CDIS en la pieza quirúrgica. Solo tres de ellas no mostraron CDI concomitante: dos fueron correctamente clasificadas como RC en CEM y RM, y la otra como RC en RM y enfermedad residual en CEM (238). En el estudio de Bernardi et al., 12 pacientes presentaron ypTis, de las cuales la RM detectó realce en 8 y la CEM, en 7 (132).

Varios estudios han analizado el impacto de la definición de la pCR (con o sin CDIS) en la precisión diagnóstica de las pruebas de imagen. La presente tesis doctoral se basó exclusivamente en la clasificación de Miller y Payne, al ser la utilizada en la práctica clínica diaria en el hospital de referencia.

En la evaluación de la RM, el metaanálisis de Ploumen et al. mostró que la descripción de pCR como ypT0 (sin CDI ni CDIS en la pieza quirúrgica) aumentó la especificidad (del 61 al 69%), al usar un criterio más estricto, mientras que al considerar ypT0/is (sin CDI, pero aceptando CDIS en el espécimen de AP) la sensibilidad fue mayor (del 83 al 85%) al ser un criterio más permisivo (267). No obstante, las diferencias son insignificantes. El metaanálisis previo de Marinovich et al. mostró una modificación similar de la especificidad entre ambas definiciones, mejorando cuando se excluye el CDIS (71% versus 60%). En cambio, la sensibilidad se mantuvo en un 92% con ambas definiciones (274).

De manera similar a los estudios sobre RM, Vidali et al. también encontraron una mayor sensibilidad de la CEM al considerar el CDIS como enfermedad residual (265). En los resultados de otros autores la definición de pCR no influyó en la sensibilidad ni especificidad de la CEM (231,237). En cambio, Hogan et al. evaluaron la capacidad diagnóstica de ambas pruebas con las dos definiciones de pCR y no encontraron diferencias estadísticamente significativas, por lo que el rendimiento fue independiente de los criterios de la pCR (237). Esto sugiere que la presencia de CDIS tiene un impacto clínico y diagnóstico que podría ser relevante dependiendo de cómo se definan los objetivos del estudio o las decisiones quirúrgicas.

Las pacientes con CDIS residual tienen mejor pronóstico que aquellas con enfermedad invasiva residual (272). No obstante, la ausencia de ambos

componentes tiene una supervivencia libre de enfermedad superior a la del CDIS residual (237). El CDIS residual se asocia a una mayor recurrencia local, especialmente axilar (270), además de ser un precursor no obligado del CDI. Por lo tanto, cualquier tejido tumoral, ya sea invasivo o intraductal, debe ser extirpado (272). En base a ello, las pruebas de imagen deben ser capaces de identificarlo para que la planificación quirúrgica sea la adecuada (243,265). El tipo de cirugía depende, entre otros factores, del tamaño del tumor y de la extensión de las microcalcificaciones. Como hemos comentado, las microcalcificaciones suelen permanecer, aunque el CDIS responda al tratamiento. Sin embargo, pueden persistir focos tumorales aislados que no realcen y las pruebas de imagen no los identifiquen. Además, se ha investigado el papel de la hidroxiapatita de las microcalcificaciones en la infiltración y en la progresión tumoral al aumentar la expresión de la metaloproteinasa de la matriz 1 (270). En consecuencia, se sigue recomendando la extirpación completa de las microcalcificaciones residuales incluso ante la pCR, por seguridad oncológica (270). Además, Krischer et al. demostraron que la ausencia de microcalcificaciones tras la BAV por estereotaxia no pudo descartar CDIS en la pieza quirúrgica y una alta proporción de CDIS de alto grado evolucionó a CDI (275). Sin embargo, este estudio se realizó en el momento diagnóstico, no tras la neoadyuvancia.

Se requieren de futuros estudios que amplíen el conocimiento en este campo para poder plantear la vigilancia activa, en lugar de la cirugía, en caso de pCR identificada mediante pruebas de imagen. Hasta que éstas no sean lo suficientemente seguras, una alternativa razonable sería la realización de una BAV del lecho tumoral con microcalcificaciones, siempre que su extensión y las condiciones de la paciente lo permitan. De esta manera, se extirparía el lecho tumoral y se analizaría mediante AP, que continúa siendo el patrón de oro. En caso de demostrar ausencia de tumor residual invasivo e intraductal, podría plantearse evitar la cirugía y aplicar radioterapia. En caso contrario, se procedería a la intervención quirúrgica.

Este estudio presenta ciertas limitaciones que deben tenerse en cuenta. En primer lugar, todas las pruebas de CEM y RM se realizaron con el mismo equipo, lo que impidió evaluar posibles variaciones entre distintos fabricantes y la extrapolación de los resultados a otras marcas comerciales. En segundo lugar, el reducido número de casos de CLI limitó la aplicabilidad de los hallazgos a este tipo histológico, menos sensible a la TSP y más difícil de valorar por imagen que el CDI. Por último, la desigual distribución de los inmunofenotipos tumorales en la muestra limita la representatividad de los resultados en subtipos menos frecuentes y reduce la potencia estadística para realizar comparaciones concluyentes entre ellos. Además, aunque se obtuvieron resultados prometedores según el inmunofenotipo, la escasez de estudios con los que contrastar nuestros hallazgos dificulta su validación.

Este trabajo presenta varias fortalezas que merecen destacarse. En primer lugar, aunque se llevó a cabo en un único centro, corresponde a un hospital de tercer nivel que atiende a una parte representativa de la población femenina murciana. En segundo lugar, la participación de radiólogos con distintos niveles de experiencia en mama aportó representatividad a la práctica clínica habitual. Todos ellos aplicaron los mismos criterios diagnósticos de forma ciega, lo que permitió alcanzar una excelente concordancia interobservador y reforzó la fiabilidad de los resultados obtenidos. Por último, a pesar de no haberse incluido una proyección tardía en el protocolo de CEM, ésta demostró una mayor capacidad para detectar el CDIS en comparación con la RM. Este hallazgo plantea una base sólida para futuras investigaciones que profundicen en su optimización sin aumentar significativamente la dosis de radiación.

Como perspectivas de futuro, se requiere la validación externa multicéntrica de los resultados obtenidos, mediante cohortes amplias y representativas que incluyan la heterogeneidad clínica, biológica y tecnológica propia de la práctica asistencial. Además, se propone el desarrollo de un modelo predictivo integral, basado en análisis multivariantes avanzados, radiómica y/o inteligencia artificial, que integre los hallazgos de imagen, anatomopatológicos y biomarcadores moleculares, con especial atención al inmunofenotipo tumoral y a la presencia

de CDIS. Dicho modelo podría constituir la base de un algoritmo de actuación clínica personalizado para la toma de decisiones terapéuticas en la mama y la axila tras la TSP, con el objetivo último de optimizar la precisión diagnóstica, reducir la agresividad terapéutica innecesaria y avanzar hacia una medicina individualizada. En este sentido, la integración de la BAV del lecho tumoral guiada por CEM como alternativa a la cirugía en pacientes con pCR podría sustentar la desescalada terapéutica en pacientes cuidadosamente seleccionadas, siempre que se valide su seguridad oncológica.



# CONCLUSIONES



## CONCLUSIONES

1. La CEM presentó una concordancia excelente con la RM en la clasificación radiológica de la respuesta tumoral a la TSP. En comparación con la RM, la CEM mostró una mejor correlación con la respuesta patológica del carcinoma invasivo de mama a la neoadyuvancia. La tasa de detección de pCR mediante la CEM fue superior a la obtenida con la RM, con un mejor rendimiento diagnóstico.

2a. La concordancia interobservador fue excelente en la medición del tamaño tumoral entre radiólogos con distintos niveles de experiencia en ambas pruebas de imagen, tanto antes como tras la TSP.

2b. La correlación entre las respuestas radiológicas de ambas pruebas de imagen y la respuesta patológica en los tumores TN y luminal B fue buena, y también en el subtipo luminal-HER2 en la CEM. La CEM mostró un mejor rendimiento diagnóstico que la RM en predecir la pCR en todos los subtipos moleculares, excepto en el luminal A.

3. La CEM presentó mayor exactitud que la RM para predecir el CDIS en la AP, tanto al diagnóstico como tras la TSP. Aunque la RM mostró un mayor VPN, la capacidad de la CEM para valorar simultáneamente las microcalcificaciones y el realce tumoral en una única exploración la convierte en la técnica preferente para la detección del CDIS.



# REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AECC Observatorio. Dimensiones del cáncer [Internet]. [citado 2024 jul 17]. Disponible en: <https://observatorio.contraelcancer.es/explora/dimensiones-del-cancer>
2. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Cáncer de mama [Internet]. 2019 [citado 2024 jul 17]. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cancer-de-mama?showall=1&showall=1>
3. International Agency for Research on Cancer (IARC). [Internet]. [citado 2024 jul 16]. Disponible en: <https://www.iarc.who.int/>
4. Instituto Nacional de Estadística (INE). Defunciones por causas (lista reducida), sexo y edad [Internet]. [citado 2024 jul 16]. Disponible en: [https://ine.es/jaxi/Datos.htm?tpx=55779#\\_tabs-grafico](https://ine.es/jaxi/Datos.htm?tpx=55779#_tabs-grafico)
5. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). *Perfiles nacionales de cáncer*. París: OECD; 2023.
6. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019 Aug;30(8):1194-220. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz173>.
7. Ministerio de Sanidad. *Informe Anual del Sistema Nacional de Salud 2022* [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2023 [citado 2024 jul 17]. Disponible en: [https://www.sanidad.gob.es/profesionales/prestacionesSanitarias/publicaciones/docs/informeAnualSNS\\_2022.pdf](https://www.sanidad.gob.es/profesionales/prestacionesSanitarias/publicaciones/docs/informeAnualSNS_2022.pdf)
8. Harigopal M, Singh K. Breast development and morphology [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2024 [citado 2024 jul 31]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/breast-development-and-morphology>
9. Piñero Madrona A. *Principios de senología*. 1a ed. Murcia: Editum; 2015.
10. Poortmans PMP. *Manual de práctica clínica en senología*. 4a ed. Valencia: Fundación Española de Senología y Patología Mamaria; 2019. 585 p.

11. Martínez Segura AB, Guzmán Aroca F, Fernández-Villacañas Marín MA. Aportación de la elastosonografía a la ecografía modo B en la valoración de los ganglios linfáticos axilares [trabajo de fin de máster]. Murcia: Universidad de Murcia; 2021.
12. Dauber W. *Feneis Nomenclatura anatómica ilustrada*. 5a ed. Barcelona: Elsevier Masson; 2007. 608 p.
13. Del Cura JL, Pedraza S, Gayete A, Rovira A. *Radiología esencial*. 2a ed. Madrid: Panamericana; 2019.
14. Sickles EA, D'Orsi CJ, Bassett LW, Appleton CM, Berg WA, Burnside ES, et al. *BI-RADS® del ACR: Mamografía*. En: D'Orsi CJ, Sickles EA, Mendelson EB, Morris EA, editores. *Atlas BI-RADS® del ACR: sistema normalizado para la redacción de informes de estudios por imágenes de la mama*. 5ª ed. Reston (VA): American College of Radiology; 2013. Traducción: Ediciones Journal; Buenos Aires: Ediciones Journal SA; 2016.
15. Food and Drug Administration (FDA). *510(k) clearance for GE contrast enhanced spectral mammography (CESM)* [Internet]. Silver Spring (MD): FDA; [citado 2024 ago 8]. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf10/K103485.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf10/K103485.pdf)
16. Dromain C, Balleyguier C, Adler G, Garbay JR, Delalogue S. Contrast-enhanced digital mammography. *Eur J Radiol*. 2009 Jan;69(1):34-42. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2008.07.035>
17. Sogani J, Mango VL, Keating D, Sung JS, Jochelson MS. Contrast-enhanced mammography: past, present, and future. *Clin Imaging*. 2021;69:269-79. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2020.09.003>
18. Van Nijnatten TJA, Morscheid S, Baltzer PAT, Clauser P, Alcantara R, Kuhl CK, et al. Contrast-enhanced breast imaging: current status and future challenges. *Eur J Radiol*. 2024;171:111312. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2024.111312>
19. Neeter LMFH, Raat HPJ, Alcantara R, Robbe Q, Smidt ML, Wildberger JE, et al. Contrast-enhanced mammography: what the radiologist needs to know. *BJR Open*. 2021;3(1):20210034. <https://doi.org/10.1259/bjro.20210034>

- 20.** Zamora K, Allen E, Hermecz B. Contrast mammography in clinical practice: current uses and potential diagnostic dilemmas. *Clin Imaging.* 2021;71:126-35. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2020.11.002>
- 21.** Lee CH, Phillips J, Sung JS, Lewin JM, Newell MS. *Contrast-Enhanced Mammography (CEM): A Supplement to ACR BI-RADS® Atlas – Mammography.* Reston (VA): American College of Radiology; 2022.
- 22.** Francescone MA, Jochelson MS, Dershaw DD, Sung JS, Hughes MC, Zheng J, et al. Low energy mammogram obtained in contrast-enhanced digital mammography (CEDM) is comparable to routine full-field digital mammography (FFDM). *Eur J Radiol.* 2014;83(8):1350-5. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2014.05.015>.
- 23.** Magni V, Cozzi A, Muscogiuri G, Benedek A, Rossini G, Fanizza M, et al. Background parenchymal enhancement on contrast-enhanced mammography: associations with breast density and patient's characteristics. *Radiol Med.* 2024; 129(9):1303-12. <https://doi.org/10.1007/s11547-024-01860-5>
- 24.** Sogani J, Morris EA, Kaplan JB, D'Alessio D, Goldman D, Moskowitz CS, et al. Comparison of background parenchymal enhancement at contrast-enhanced spectral mammography and breast MR imaging. *Radiology.* 2017;282(1):63-73. <https://doi.org/10.1148/radiol.2016160284>
- 25.** Savaridas SL, Taylor DB, Gunawardana D, Phillips M. Could parenchymal enhancement on contrast-enhanced spectral mammography (CESM) represent a new breast cancer risk factor? Correlation with known radiology risk factors. *Clin Radiol.* 2017;72(12):1085.e1-1085.e9. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2017.07.017>
- 26.** Zhao S, Zhang X, Zhong H, Qin Y, Li Y, Song B, et al. Background parenchymal enhancement on contrast-enhanced spectral mammography: influence of age, breast density, menstruation status, and menstrual cycle timing. *Sci Rep.* 2020;10:8608. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-65526-8>
- 27.** Heller SL, Young Lin LL, Melsaether AN, Moy L, Gao Y. Hormonal effects on breast density, fibroglandular tissue, and background parenchymal enhancement. *RadioGraphics.* 2018;38(4):983-96. <https://doi.org/10.1148/rg.2018180035>

- 28.** Sorin V, Yagil Y, Shalmon A, Gotlieb M, Faermann R, Halshtok-Neiman O, et al. Background parenchymal enhancement at contrast-enhanced spectral mammography (CESM) as a breast cancer risk factor. *Acad Radiol.* 2020;27(9):1234-40. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2019.10.034>
- 29.** Kang SS, Ko EY, Han BK, Shin JH, Hahn SY, Ko ES. Background parenchymal enhancement on breast MRI: influence of menstrual cycle and breast composition. *J Magn Reson Imaging.* 2014;39(3):526-34. <https://doi.org/10.1002/jmri.24185>
- 30.** Cozzi A, Magni V, Zanardo M, Schiaffino S, Sardanelli F. Contrast-enhanced mammography: a systematic review and meta-analysis of diagnostic performance. *Radiology.* 2022;302(3):568-81. <https://doi.org/10.1148/radiol.211412>
- 31.** Van Geel K, Kok EM, Krol JP, Houben IPL, Thibault FE, Pijnappel RM, et al. Reversal of the hanging protocol of contrast enhanced mammography leads to similar diagnostic performance yet decreased reading times. *Eur J Radiol.* 2019;117:62-8. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2019.05.013>
- 32.** Łuczyńska E, Niemiec J, Hendrick E, Heinze S, Jaszczyński J, Jakubowicz J, et al. Degree of enhancement on contrast enhanced spectral mammography (CESM) and lesion type on mammography (MG): comparison based on histological results. *Med Sci Monit.* 2016;22:3886-93. <https://doi.org/10.12659/msm.900371>
- 33.** Łuczyńska E, Heinze S, Adamczyk A, Rys J, Mitus JW, Hendrick E. Comparison of the mammography, contrast-enhanced spectral mammography and ultrasonography in a group of 116 patients. *Anticancer Res.* 2016;36(8):4137-42. PMID: 27466557.
- 34.** Deng CY, Juan YH, Cheung YC, Lin YC, Lo YF, Lin G, et al. Quantitative analysis of enhanced malignant and benign lesions on contrast-enhanced spectral mammography. *Br J Radiol.* 2018;91(1086):20170605. <https://doi.org/10.1259/bjr.20170605>
- 35.** Giménez Gallego A. Evaluación cuantitativa y cualitativa de la mamografía con contraste intravenoso (CESM): correlación con patrones histológicos en el

carcinoma infiltrante y concordancia interobservador [trabajo de fin de grado]. Murcia; 2022.

**36.** Rudnicki W, Heinze S, Piegza T, Pawlak M, Kojs Z, Łuczyńska E. Correlation between enhancement intensity in contrast enhancement spectral mammography and types of kinetic curves in magnetic resonance imaging. *Euro Radiol.* 2019;29(11):6220-6. <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06232-6>

**37.** Liu Y, Zhao S, Huang J, Zhang X, Qin Y, Zhong H, et al. Quantitative analysis of enhancement intensity and patterns on contrast-enhanced spectral mammography. *Sci Rep.* 2020;10(1):9807. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-66501-z>

**38.** Patel BK, Ranjbar S, Wu T, Pockaj BA, Li J, Zhang N, et al. Computer-aided diagnosis of contrast-enhanced spectral mammography: a feasibility study. *Eur J Radiol.* 2018;98:207-13. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2017.11.024>

**39.** Perek S, Kiryati N, Zimmerman-Moreno G, Sklair-Levy M, Konen E, Mayer A. Classification of contrast-enhanced spectral mammography (CESM) images. *Int J Comput Assist Radiol Surg.* 2019;14(2):249-57. <https://doi.org/10.1007/S11548-018-1876-6>

**40.** Fanizzi A, Losurdo L, Basile TMA, Bellotti R, Bottigli U, Delogu P, et al. Fully automated support system for diagnosis of breast cancer in contrast-enhanced spectral mammography images. *J Clin Med.* 2019;8(6):891. <https://doi.org/10.3390/jcm8060891>

**41.** Losurdo L, Fanizzi A, Basile TMA, Bellotti R, Bottigli U, Dentamaro R, et al. Radiomics analysis on contrast-enhanced spectral mammography images for breast cancer diagnosis: a pilot study. *Entropy.* 2019;21(11):1110. <https://doi.org/10.3390/e21111110>

**42.** Massafra R, Bove S, Lorusso V, Biafora A, Comes MC, Didonna V, et al. Radiomic feature reduction approach to predict breast cancer by contrast-enhanced spectral mammography images. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(4):684. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11040684>

- 43.** van Nijnatten TJ, Jochelson MS, Pinker K, Keating DM, Sung JS, Morrow M, et al. Differences in degree of lesion enhancement on CEM between ILC and IDC. *BJR Open*. 2019;1(1):20180046. <https://doi.org/10.1259/bjro.20180046>
- 44.** Lalji UC, Houben IPL, Prevos R, Gommers S, van Goethem M, Vanwetswinkel S, et al. Contrast-enhanced spectral mammography in recalls from the Dutch breast cancer screening program: validation of results in a large multireader, multicase study. *Eur Radiol*. 2016;26(12):4371-9. <https://doi.org/10.1007/s00330-016-4336-0>
- 45.** Lorente-Ramos RM, Azpeitia-Armán J, Oliva-Fonte C, Pérez-Bartolomé A, Azpeitia Hernández J. Contrast-enhanced mammography artifacts and pitfalls: tips and tricks to avoid misinterpretation. *RadioGraphics*. 2023;43(10):e230021. <https://doi.org/10.1148/rg.230021>
- 46.** Travieso Aja MDM, Santana López G, Rodríguez Rodríguez M, Luzardo OP. Is contrast-enhanced spectral mammography (CESM) helpful in differentiating diabetic mastopathy from breast carcinoma? *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2016;60(5):639-41. <https://doi.org/10.1111/1754-9485.12446>
- 47.** Cheung YC, Chen K, Yu CC, Ueng SH, Li CW, Chen SC. Contrast-enhanced mammographic features of in situ and invasive ductal carcinoma manifesting microcalcifications only: help to predict underestimation? *Cancers (Basel)*. 2021;13(17):4371. <https://doi.org/10.3390/cancers13174371>
- 48.** Jansen SA, Paunesku T, Fan X, Woloschak GE, Vogt S, Conzen SD, et al. Ductal carcinoma in situ: X-ray fluorescence microscopy and dynamic contrast-enhanced MR imaging reveals gadolinium uptake within neoplastic mammary ducts in a murine model. *Radiology*. 2009;253(2):399-406. <https://doi.org/10.1148/radiol.2533082026>
- 49.** Fallenberg EM, Dromain C, Diekmann F, Engelken F, Krohn M, Singh JM, et al. Contrast-enhanced spectral mammography versus MRI: initial results in the detection of breast cancer and assessment of tumour size. *Eur Radiol*. 2014;24(1):256-64. <https://doi.org/10.1007/s00330-013-3007-7>.
- 50.** Houben IP, Vanwetswinkel S, Kalia V, Thywissen T, Nelemans P, Heuts E, et al. Contrast-enhanced spectral mammography in the evaluation of breast suspicious calcifications: diagnostic accuracy and impact on surgical

management. Acta Radiol. 2019;60(9):1110-7.  
<https://doi.org/10.1177/0284185118822639>

**51.** Liew ALF, Lim HMY, Fok ECM, Loke SC, Tan EY, Chong BK, et al. Can contrast-enhanced spectral mammography (CESM) reduce benign breast biopsy? *Breast J.* 2022;2022:1-9. <https://doi.org/10.1155/2022/7087408>

**52.** Depretto C, D'Ascoli E, Della Pepa G, Irmici G, De Berardinis C, Ballerini D, et al. Assessing the malignancy of suspicious breast microcalcifications: the role of contrast-enhanced mammography. *Radiol Med (Torino).* 2024;129(6):855-63. <https://doi.org/10.1007/S11547-024-01813-Y>

**53.** Cheung YC, Tsai HP, Lo YF, Ueng SH, Huang PC, Chen SC. Clinical utility of dual-energy contrast-enhanced spectral mammography for breast microcalcifications without associated mass: a preliminary analysis. *Eur Radiol.* 2016;26(4):1082-9. <https://doi.org/10.1007/S00330-015-3904-Z>

**54.** Bicchierai G, Nori J, De Benedetto D, Boeri C, Vanzi E, Bianchi S, et al. Follow-up of B3 breast lesions without residual microcalcifications post vacuum-assisted biopsy, can contrast-enhanced digital mammography help? *Breast J.* 2020;26(2):299-302. <https://doi.org/10.1111/tbj.13598>

**55.** Tennant SL, James JJ, Cornford EJ, Chen Y, Burrell HC, Hamilton LJ, et al. Contrast-enhanced spectral mammography improves diagnostic accuracy in the symptomatic setting. *Clin Radiol.* 2016;71(11):1148-55. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2016.05.009>

**56.** Jochelson MS, Dershaw DD, Sung JS, Heerdt AS, Thornton C, Moskowitz CS, et al. Bilateral contrast-enhanced dual-energy digital mammography: feasibility and comparison with conventional digital mammography and MR imaging in women with known breast carcinoma. *Radiology.* 2013;266(3):743-51. <https://doi.org/10-1148/radiol.12121084>

**57.** Klang E, Krosser A, Amitai MM, Sorin V, Halshtok Neiman O, Shalmon A, et al. Utility of routine use of breast ultrasound following contrast-enhanced spectral mammography. *Clin Radiol.* 2018;73(10):908.e11-908.e16. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2018.05.031>.

- 58.** Sorin V, Faermann R, Yagil Y, Shalmon A, Gotlieb M, Halshtok-Neiman O, et al. Contrast-enhanced spectral mammography (CESM) in women presenting with palpable breast findings. *Clin Imaging.* 2020;61:99-105. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2020.01.019>
- 59.** Patel BK, Garza SA, Eversman S, Lopez-Alvarez Y, Kosiorek H, Pockaj BA. Assessing tumor extent on contrast-enhanced spectral mammography versus full-field digital mammography and ultrasound. *Clin Imaging.* 2017;46:78-84. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2017.07.001>
- 60.** Kim EY, Youn I, Lee KH, Yun JS, Park YL, Park CH, et al. Diagnostic value of contrast-enhanced digital mammography versus contrast-enhanced magnetic resonance imaging for the preoperative evaluation of breast cancer. *J Breast Cancer.* 2018;21(4):453. <https://doi.org/10.4048/jbc.2018.21.e62>.
- 61.** Xiang W, Rao H, Zhou L. A meta-analysis of contrast-enhanced spectral mammography versus MRI in the diagnosis of breast cancer. *Thorac Cancer.* 2020;11(6):1423-32. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13400>
- 62.** Lobbes MBI, Lalji U, Houwers J, Nijssen EC, Nelemans PJ, Van Roozendaal L, et al. Contrast-enhanced spectral mammography in patients referred from the breast cancer screening programme. *Eur Radiol.* 2014;24(7):1668-76. <https://doi.org/10.1007/s00330-014-3154-5>
- 63.** Zuley ML, Bandos AI, Abrams GS, Ganott MA, Gizienski TA, Hakim CM, et al. Contrast-enhanced digital mammography (CEDM) helps to safely reduce benign breast biopsies for low to moderately suspicious soft tissue lesions. *Acad Radiol.* 2020;27(7):969-76. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2019.07.020>
- 64.** Houben IPL, Van de Voorde P, Jeukens CRLPN, Wildberger JE, Kooreman LF, Smidt ML, et al. Contrast-enhanced spectral mammography as work-up tool in patients recalled from breast cancer screening has low risks and might hold clinical benefits. *Eur J Radiol.* 2017;94:31-7. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2017.07.004>
- 65.** Tardivel AM, Balleyguier C, Dunant A, Delaloge S, Mazouni C, Mathieu MC, et al. Added value of contrast-enhanced spectral mammography in postscreening assessment. *Breast J.* 2016;22(5):520-8. <https://doi.org/10.1111/tbj.12627>

- 66.** Sung JS, Lebron L, Keating D, D'Alessio D, Comstock CE, Lee CH, et al. Performance of dual-energy contrast-enhanced digital mammography for screening women at increased risk of breast cancer. *Radiology*. 2019;293(1):81-8. <https://doi.org/10.1148/radiol.2019182660>
- 67.** Monticciolo DL, Newell MS, Moy L, Niell B, Monsees B, Sickles EA. Breast cancer screening in women at higher-than-average risk: recommendations from the ACR. *J Am Coll Radiol*. 2018;15(3):408-14. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2017.11.034>.
- 68.** Phillips J, Miller MM, Mehta TS, Fein-Zachary V, Nathanson A, Hori W, et al. Contrast-enhanced spectral mammography (CESM) versus MRI in the high-risk screening setting: patient preferences and attitudes. *Clin Imaging*. 2017;42:193-7. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2016.12.011>
- 69.** Jochelson MS, Pinker K, Dershaw DD, Hughes M, Gibbons GF, Rahbar K, et al. Comparison of screening CEDM and MRI for women at increased risk for breast cancer: a pilot study. *Eur J Radiol*. 2017;97:37-43. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2017.10.001>
- 70.** Cheung YC, Lin YC, Wan YL, Yeow KM, Huang PC, Lo YF, et al. Diagnostic performance of dual-energy contrast-enhanced subtracted mammography in dense breasts compared to mammography alone: interobserver blind-reading analysis. *Eur Radiol*. 2014;24(10):2394-403. <https://doi.org/10.1007/s00330-014-3271-1>
- 71.** Sorin V, Yagil Y, Yosepovich A, Shalmon A, Gotlieb M, Neiman OH, et al. Contrast-enhanced spectral mammography in women with intermediate breast cancer risk and dense breasts. *Am J Roentgenol*. 2018;211(5):W267-74. <https://doi.org/10.2214/AJR.17.19355>
- 72.** Helal MH, Mansour SM, Ahmed HA, Abdel Ghany AF, Kamel OF, Elkholy NG. The role of contrast-enhanced spectral mammography in the evaluation of the postoperative breast cancer. *Clin Radiol*. 2019;74(10):771-81. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2019.06.002>
- 73.** U.S. Food and Drug Administration (FDA). *510(k) Premarket Notification K193334* [Internet]. Silver Spring (MD): FDA; 2020 [citado 2022 feb 16].

Disponibile en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpmn/pmn.cfm?ID=K193334>

**74.** Kowalski A, Arefan D, Ganott MA, Harnist K, Kelly AE, Lu A, et al. Contrast-enhanced mammography-guided biopsy: initial trial and experience. *J Breast Imaging*. 2023;5(2):148-58. <https://doi.org/10.1093/jbi/wbac096>

**75.** Sammarra M, Piccolo CL, Sarli M, Stefanucci R, Tommasiello M, Orsaria P, et al. Contrast-enhanced mammography-guided biopsy: preliminary results of a single-center retrospective experience. *J Clin Med*. 2024;13(4):933. <https://doi.org/10.3390/jcm13040933>

**76.** Alcantara R, Azcona J, Pitarch M, Arenas N, Castells X, Milioni P, et al. Breast radiation dose with contrast-enhanced mammography-guided biopsy: a retrospective comparison with stereotactic and tomosynthesis guidance. *Eur Radiol*. 2024;35:2119–29. <https://doi.org/10.1007/s00330-024-10920-3>

**77.** Alcantara R, Posso M, Pitarch M, Arenas N, Ejarque B, Iotti V, et al. Contrast-enhanced mammography-guided biopsy: technical feasibility and first outcomes. *Eur Radiol*. 2023;33(1):417-28. <https://doi.org/10.1007/S00330-022-09021-W>

**78.** Bhimani C, Li L, Liao L, Roth RG, Tinney E, Germaine P. Contrast-enhanced spectral mammography: Modality-Specific Artifacts and Other Factors Which May Interfere with Image Quality. *Acad Radiol*. 2017;24(1):89-94. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2016.08.024>

**79.** Nori J, Gill MK, Vignoli C, Bicchierai G, De Benedetto D, Di Naro F, et al. Artefacts in contrast-enhanced digital mammography: how can they affect diagnostic image quality and confuse clinical diagnosis? *Insights Imaging*. 2020;11(1):16. <https://doi.org/10.1186/s13244-019-0811-x>

**80.** Hogan MP, Amir T, Mango VL, Morris EA, Jochelson MS. Feasibility of contrast-enhanced mammography in women with breast implants. *Clin Imaging*. 2023;93:31-3. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2022.10.012>

**81.** Eklund G, Busby R, Miller S, Job J. Improved imaging of the augmented breast. *Am J Roentgenol*. 1988;151(3):469-73. <https://doi.org/10.2214/ajr.151.3.469>

- 82.** Patel BK, Gray RJ, Pockaj BA. Potential cost savings of contrast-enhanced digital mammography. *Am J Roentgenol.* 2017;208(6):W231-7. <https://doi.org/10.2214/AJR.16.17239>
- 83.** Jong RA, Yaffe MJ, Skarpathiotakis M, Shumak RS, Danjoux NM, Gunesekara A, et al. Contrast-enhanced digital mammography: initial clinical experience. *Radiology.* 2003;228(3):842-50. <https://doi.org/10.1148/radiol.2283020961>
- 84.** Yuen S, Monzawa S, Gose A, Yanai S, Yata Y, Matsumoto H, et al. Impact of background parenchymal enhancement levels on the diagnosis of contrast-enhanced digital mammography in evaluations of breast cancer: comparison with contrast-enhanced breast MRI. *Breast Cancer.* 2022;29(4):677-87. <https://doi.org/10.1007/s12282-022-01345-1>
- 85.** Yang ML, Bhimani C, Roth R, Germaine P. Contrast-enhanced mammography: focus on frequently encountered benign and malignant diagnoses. *Cancer Imaging.* 2023;23(1):10. <https://doi.org/10.1186/s40644-023-00526-1>
- 86.** American College of Radiology (ACR) Committee on Drugs and Contrast Media. *ACR manual on contrast media.* 2024.
- 87.** Zanardo M, Cozzi A, Trimboli RM, Labaj O, Monti CB, Schiaffino S, et al. Technique, protocols and adverse reactions for contrast-enhanced spectral mammography (CESM): a systematic review. *Insights Imaging.* 2019;10:76. <https://doi.org/10.1186/s13244-019-0756-0>
- 88.** Jeukens CRLPN, Lalji UC, Meijer E, Bakija B, Theunissen R, Wildberger JE, et al. Radiation exposure of contrast-enhanced spectral mammography compared with full-field digital mammography. *Invest Radiol.* 2014;49(10):659-65. <https://doi.org/10.1097/RLI.0000000000000068>
- 89.** James JR, Pavlicek W, Hanson JA, Boltz TF, Patel BK. Breast radiation dose with CESM compared with 2D FFDM and 3D tomosynthesis mammography. *Am J Roentgenol.* 2017;208(2):362-72. <https://doi.org/10.2214/AJR.16.16743>
- 90.** Phillips J, Mihai G, Hassonjee SE, Raj SD, Palmer MR, Brook A, et al. Comparative dose of contrast-enhanced spectral mammography (CESM), digital

mammography, and digital breast tomosynthesis. *Am J Roentgenol*. 2018;211(4):839-46. <https://doi.org/10.2214/AJR.17.19036>

**91.** Phillips J, Steinkeler J, Talati K, Brook A, Dialani V, Fishman M, et al. Workflow considerations for incorporation of contrast-enhanced spectral mammography into a breast imaging practice. *J Am Coll Radiol*. 2018;15(6):881-5. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2018.02.012>

**92.** Hobbs MM, Taylor DB, Buzynski S, Peake RE. Contrast-enhanced spectral mammography (CESM) and contrast-enhanced MRI (CEMRI): patient preferences and tolerance. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2015;59(3):300-5. <https://doi.org/10.1111/1754-9485.12296>

**93.** Lee CH, Destounis SV, Friedewald SM, Newell MS. Digital breast tomosynthesis (DBT) guidance. En: *ACR BI-RADS Atlas*. 2013.

**94.** Huang. Comparison of contrast-enhanced digital mammography and contrast-enhanced digital breast tomosynthesis for lesion assessment. *J Med Imaging*. 2019;6(3):1. <https://doi.org/10.1117/1.JMI.6.3.031407>

**95.** Wan CF, Liu XS, Wang L, Zhang J, Lu JS, Li FH. Quantitative contrast-enhanced ultrasound evaluation of pathological complete response in patients with locally advanced breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Radiol*. 2018;103:118-23. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2018.04.005>

**96.** Jia K, Li L, Wu XJ, Hao MJ, Xue HY. Contrast-enhanced ultrasound for evaluating the pathologic response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(4):e14258. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000014258>

**97.** Athanasiou A, Latorre-Ossa H, Criton A, Tardivon A, Gennisson JL, Tanter M. Feasibility of imaging and treatment monitoring of breast lesions with three-dimensional shear wave elastography. *Ultraschall Med*. 2015;38(1):51-9. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1398980>

**98.** Slanetz PJ. MRI of the breast and emerging technologies [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2024 [citado 2024]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/mri-of-the-breast-and-emerging-technologies>

- 99.** Mann RM, Cho N, Moy L. Breast MRI: state of the art. *Radiology*. 2019;292(3):520-36. <https://doi.org/10.1148/radiol.2019182947>
- 100.** Thomassin-Naggara I, Trop I, Lalonde L, David J, Péloquin L, Chopier J. Tips and techniques in breast MRI. *Diagn Interv Imaging*. 2012;93(11):828-39. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2012.06.004>.
- 101.** Kuhl CK, Mielcareck P, Klaschik S, Leutner C, Wardelmann E, Gieseke J, et al. Dynamic breast MR imaging: are signal intensity time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions? *Radiology*. 1999;211(1):101-10. <https://doi.org/10.1148/radiologia.211.1.r99ap38101>
- 102.** Van Goethem M, Schelfout K, Kersschot E, Colpaert C, Weyler J, Verslegers I, et al. Comparison of MRI features of different grades of DCIS and invasive carcinoma of the breast. *JBR-BTR*. 2005;88(5):225-32. <https://doi.org/10.1016/J.CLINIMAG.2006.01.009>
- 103.** Chhetri A, Li X, Rispoli JV. Current and emerging magnetic resonance-based techniques for breast cancer. *Front Med*. 2020;7:175. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00175>
- 104.** Han BK, Schnall MD, Orel SG, Rosen M. Outcome of MRI-guided breast biopsy. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;191(6):1798-804. <https://doi.org/10.2214/AJR.07.2827>.
- 105.** Espinosa LA, Daniel BL, Vidarsson L, Zakhour M, Ikeda DM, Herfkens RJ. The lactating breast: contrast-enhanced MR imaging of normal tissue and cancer. *Radiology*. 2005;237(2):429-36. <https://doi.org/10.1148/radiol.2372040837>
- 106.** Bäuerle T, Saake M, Uder M. Gadolinium-based contrast agents: what we learned from acute adverse events, nephrogenic systemic fibrosis and brain retention. *RöFo*. 2021;193(9):1010-8. <https://doi.org/10.1055/A-1328-3177>
- 107.** Van Der Molen AJ, Quattrocchi CC, Mallio CA, Dekkers IA; European Society of Magnetic Resonance in Medicine and Biology Gadolinium Research and Educational Committee (ESMRMB-GREC). Ten years of gadolinium retention and deposition: ESMRMB-GREC looks backward and forward. *Eur Radiol*. 2023;34(1):600-11. <https://doi.org/10.1007/s00330-023-10281-3>

- 108.** McDonald RJ, McDonald JS, Kallmes DF, Jentoft ME, Paolini MA, Murray DL, et al. Gadolinium deposition in human brain tissues after contrast-enhanced MR imaging in adult patients without intracranial abnormalities. *Radiology*. 2017;285(2):546-54. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017161595>
- 109.** Gulani V, Calamante F, Shellock FG, Kanal E, Reeder SB; International Society for Magnetic Resonance in Medicine. Gadolinium deposition in the brain: summary of evidence and recommendations. *Lancet Neurol*. 2017;16(7):564-70. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30158-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30158-8)
- 110.** Tsai LL. Patient evaluation for metallic or electrical implants, devices, or foreign bodies before magnetic resonance imaging [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2023 [citado 2024]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/patient-evaluation-for-metallic-or-electrical-implants-devices-or-foreign-bodies-before-magnetic-resonance-imaging>
- 111.** Ruskin KJ, Ruskin AC. Anesthesia for magnetic resonance imaging and computed tomography procedures [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2023 [citado 2024]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/anesthesia-for-magnetic-resonance-imaging-and-computed-tomography-procedures>
- 112.** AJCC Cancer Staging Manual. En: *AJCC Cancer Staging Manual* [Internet]. Springer International Publishing; 2017 [citado 2024 May 10]. Disponible en: <https://link.springer.com/deleted>
- 113.** Tan PH, Ellis I, Allison K, Brogi E, Fox SB, Lakhani S, et al. The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast. *Histopathology*. 2020;77(2):181-5. <https://doi.org/10.1111/his.14091>
- 114.** WHO Classification of Tumours Editorial Board. *WHO classification of tumours: breast tumours*. 5th ed. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2019.
- 115.** Cserni G. Histological type and typing of breast carcinomas and the WHO classification changes over time. *Pathologica*. 2020;112(1):25-41. <https://doi.org/10.32074/1591-951X-1-20>

- 116.** Pathology Outlines. Virendrakumar Jain P, Jorns JM. Histologic grading [Internet]. 2023 [citado 2024 Jul 19]. Disponible en: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/breastmalignanthistologic.html>
- 117.** Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol.* 2013;24(9):2206-23. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt303>
- 118.** Alcaide Lucena M, Rodríguez González C, De Reyes Lartategui S, Gallart Aragón R, Sánchez Barrón M, García Rubio J, et al. Molecular classification of breast cancer: treatment and prognosis implications. *Cir Andal.* 2021;32(2):155-9. <https://doi.org/10.37351/2021322.9>
- 119.** Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM classification of malignant tumours*. 8th ed. UK: Wiley-Blackwell; 2017. p. 152-9.
- 120.** Curigliano G, Burstein HJ, Gnant M, Loibl S, Cameron D, Regan MM, et al. Understanding breast cancer complexity to improve patient outcomes: The St Gallen International Consensus Conference for the Primary Therapy of Individuals with Early Breast Cancer 2023. *Ann Oncol.* 2023;34(11):970-86. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.08.017>
- 121.** Taghian A, Merajver S. Overview of the treatment of newly diagnosed invasive non-metastatic breast cancer [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2024 [citado 2024 Jul 17]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-newly-diagnosed-invasive-non-metastatic-breast-cancer>
- 122.** Romero A, Luis J, Valcárcel B, Serna B, de Dios J, Cánovas C, et al. *Componentes de la unidad de mama*. 2021.
- 123.** Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, Crews JR, Denduluri N, Hwang ES, et al. Neoadjuvant chemotherapy, endocrine therapy, and targeted therapy for breast cancer: ASCO guideline. *J Clin Oncol.* 2021;39(13):1485-505. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03399>

- 124.** 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(5):320-7. [https://doi.org/10.1016/S0960-9776\(03\)00106-1](https://doi.org/10.1016/S0960-9776(03)00106-1)
- 125.** Aranda FI, Peiró G, Niveiro M, Seguí J. Neoadyuvancia en cáncer de mama: papel del patólogo. *Rev Esp Patol*. 2010;43(2):90-3. <https://doi.org/10.1016/j.patol.2010.02.007>
- 126.** 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(9938):164-72. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62422-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62422-8)
- 127.** King TA, Morrow M. Surgical issues in patients with breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015;12(6):335-43. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2015.63>
- 128.** Ayala De La Peña F, Antolín Novoa S, Gavilá Gregori J, González Cortijo L, Henao Carrasco F, Martínez Martínez MT, et al. *SEOM-GEICAM-SOLTI clinical guidelines for early-stage breast cancer (2022)*. *Clin Transl Oncol*. 2023;25(9):2647-64. <https://doi.org/10.1007/s12094-023-03215-4>
- 129.** Loibl S, André F, Bachelot T, Barrios CH, Bergh J, Burstein HJ, et al. *Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up*. *Ann Oncol*. 2024;35(2):159-82. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.11.016>
- 130.** Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, et al. Tailoring therapies—improving the management of early breast cancer: *St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015*. *Ann Oncol*. 2015;26(8):1533-46. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv221>
- 131.** Fowler AM, Mankoff DA, Joe BN. Imaging neoadjuvant therapy response in breast cancer. *Radiology*. 2017;285(2):358-75. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017170180>

- 132.** Bernardi D, Vatteroni G, Acquaviva A, Valentini M, Sabatino V, Bolengo I, et al. Contrast-enhanced mammography versus MRI in the evaluation of neoadjuvant therapy response in patients with breast cancer: a prospective study. *Am J Roentgenol.* 2022;219(6):884-94. <https://doi.org/10.2214/AJR.22.27756>
- 133.** Padhani AR, Miles KA. Multiparametric imaging of tumor response to therapy. *Radiology.* 2010;256(2):348-64. <https://doi.org/10.1148/radiol.10091760>
- 134.** Förnvik D, Zackrisson S, Ljungberg O, Svahn T, Timberg P, Tingberg A, et al. Breast tomosynthesis: accuracy of tumor measurement compared with digital mammography and ultrasonography. *Acta Radiol.* 2010;51(3):240-7. <https://doi.org/10.3109/02841850903524447>
- 135.** Adrada BE, Huo L, Lane DL, Arribas EM, Resetkova E, Yang W. Histopathologic correlation of residual mammographic microcalcifications after neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(4):1111-7. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-4113-8>
- 136.** Li JJ, Chen C, Gu Y, Di G, Wu J, Liu G, et al. The role of mammographic calcification in the neoadjuvant therapy of breast cancer imaging evaluation. *PLoS One.* 2014;9(2):e88853. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088853>
- 137.** An YY, Kim SH, Kang BJ. Residual microcalcifications after neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer: comparison of the accuracies of mammography and MRI in predicting pathological residual tumor. *World J Surg Oncol.* 2017;15:198. <https://doi.org/10.1186/s12957-017-1263-8>
- 138.** Um E, Kang JW, Lee S, Kim HJ, Yoon TI, Sohn G, et al. Comparing accuracy of mammography and magnetic resonance imaging for residual calcified lesions in breast cancer patients undergoing neoadjuvant systemic therapy. *Clin Breast Cancer.* 2018;18(5):e1087-91. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2018.03.011>
- 139.** Mao N, Shi Y, Lian C, Wang Z, Zhang K, Xie H, et al. Intratumoral and peritumoral radiomics for preoperative prediction of neoadjuvant chemotherapy effect in breast cancer based on contrast-enhanced spectral mammography. *Eur Radiol.* 2022;32(5):3207-19. <https://doi.org/10.1007/s00330-021-08414-7>
- 140.** Wang Z, Lin F, Ma H, Shi Y, Dong J, Yang P, et al. Contrast-enhanced spectral mammography-based radiomics nomogram for the prediction of

neoadjuvant chemotherapy-insensitive breast cancers. *Front Oncol.* 2021;11:605230. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.605230>

**141.** Arasaki A, Uchiyama N, Kinoshita T. Usefulness of digital breast tomosynthesis (DBT) in evaluation of pathological response after neoadjuvant chemotherapy (NAC) for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33(28\_suppl):119-119. [https://doi.org/10.1200/jco.2015.33.28\\_suppl.19](https://doi.org/10.1200/jco.2015.33.28_suppl.19)

**142.** Uchiyama N, Kinoshita T, Hojo T, Asaga S, Suzuki J, Kawawa Y, et al. Usefulness of adjunction of digital breast tomosynthesis (DBT) to full-field digital mammography (FFDM) in evaluation of pathological response after neoadjuvant chemotherapy (NAC) for breast cancer. *Breast Imaging.* 2012;354-61. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-31271-7\\_46](https://doi.org/10.1007/978-3-642-31271-7_46)

**143.** Murakami R, Tani H, Kumita S, Uchiyama N. Diagnostic performance of digital breast tomosynthesis for predicting response to neoadjuvant systemic therapy in breast cancer patients: a comparison with magnetic resonance imaging, ultrasound, and full-field digital mammography. *Acta Radiol Open.* 2021;10(12):20584601211063746. <https://doi.org/10.1177/20584601211063746>

**144.** Park J, Chae EY, Cha JH, Shin HJ, Choi WJ, Choi YW, et al. Comparison of mammography, digital breast tomosynthesis, automated breast ultrasound, magnetic resonance imaging in evaluation of residual tumor after neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Radiol.* 2018;108:261-8. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2018.09.032>

**145.** Savaridas SL, Vinnicombe SJ, Warwick V, Evans A. Predicting the response to neoadjuvant chemotherapy. Can the addition of tomosynthesis improve the accuracy of contrast-enhanced spectral mammography? A comparison with breast MRI. *Br J Radiol.* 2023;96(1148):20220921. <https://doi.org/10.1259/bjr.20220921>

**146.** Clauser P, Pötsch N, Santonocito A, Ferrara F, Zeitouni L, Hörnig M, et al. Contrast-enhanced digital breast tomosynthesis compared with contrast-enhanced mammography and magnetic resonance imaging in the assessment of breast lesions: a pilot study. *Invest Radiol.* 2024. <https://doi.org/10.1097/RLI.0000000000001138>

- 147.** Savaridas SL, Whelehan P, Warwick VR, Vinnicombe SJ, Evans AJ. Contrast-enhanced digital breast tomosynthesis and breast MRI to monitor response to neoadjuvant chemotherapy: patient tolerance and preference. *Br J Radiol.* 2022;95(1134):20210779. <https://doi.org/10.1259/bjr.20210779>.
- 148.** Lobbes MBI, Houben I. Contrast-enhanced tomosynthesis: the best of both worlds or more of the same? *Eur J Radiol.* 2016;85(2):507-8. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2015.11.024>
- 149.** Chou CP, Lewin JM, Chiang CL, Hung BH, Yang TL, Huang JS, et al. Clinical evaluation of contrast-enhanced digital mammography and contrast-enhanced tomosynthesis--comparison to contrast-enhanced breast MRI. *Eur J Radiol.* 2015;84(12):2501-8. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2015.09.019>
- 150.** Herrada J, Iyer RB, Atkinson EN, Sneige N, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Relative value of physical examination, mammography, and breast sonography in evaluating the size of the primary tumor and regional lymph node metastases in women receiving neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast carcinoma. *Clin Cancer Res.* 1997;3(9):1565-9. PMID: 9815844.
- 151.** Shin HJ, Kim HH, Ahn JH, Kim SB, Jung KH, Gong G, et al. Comparison of mammography, sonography, MRI and clinical examination in patients with locally advanced or inflammatory breast cancer who underwent neoadjuvant chemotherapy. *Br J Radiol.* 2011;84(1003):612-20. <https://doi.org/10.1259/bjr/74430952>
- 152.** Vriens BEPJ, de Vries B, Lobbes MBI, van Gastel SM, van den Berkmortel FWPJ, Smilde TJ, et al. Ultrasound is at least as good as magnetic resonance imaging in predicting tumour size post-neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Eur J Cancer.* 2016 Jan;52:67-76. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.10.010>
- 153.** Chagpar AB, Middleton LP, Sahin AA, Dempsey P, Buzdar AU, Mirza AN, et al. Accuracy of physical examination, ultrasonography, and mammography in predicting residual pathologic tumor size in patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg.* 2006;243(2):257-64. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000197714.14318.6f>

- 154.** Dobruch-Sobczak K, Piotrkowska-Wróblewska H, Klimonda Z, Roszkowska-Purska K, Litniewski J. Ultrasound echogenicity reveals the response of breast cancer to chemotherapy. *Clin Imaging*. 2019;55:41-6. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2019.01.021>
- 155.** Singh G, Kumar P, Parshad R, Seith A, Thulkar S, Hosten N. Role of color Doppler indices in predicting disease-free survival of breast cancer patients during neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Radiol*. 2010;75(2):e158-62. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2009.12.027>
- 156.** Roubidoux MA, LeCarpentier GL, Fowlkes JB, Bartz B, Pai D, Gordon SP, et al. Sonographic evaluation of early-stage breast cancers that undergo neoadjuvant chemotherapy. *J Ultrasound Med*. 2005;24(7):885-95. <https://doi.org/10.7863/jum.2005.24.7.885>
- 157.** Baumgartner A, Tausch C, Hosch S, Papassotiropoulos B, Varga Z, Rageth C, et al. Ultrasound-based prediction of pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Breast*. 2018;39:19-23. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2018.02.028>
- 158.** Stein RG, Wollschläger D, Kreienberg R, Janni W, Wischnewsky M, Diessner J, et al. The impact of breast cancer biological subtyping on tumor size assessment by ultrasound and mammography: a retrospective multicenter cohort study of 6543 primary breast cancer patients. *BMC Cancer*. 2016;16:459. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2426-7>
- 159.** Lee SC, Grant E, Sheth P, Garcia AA, Desai B, Ji L, et al. Accuracy of contrast-enhanced ultrasound compared with magnetic resonance imaging in assessing the tumor response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Ultrasound Med*. 2017;36(5):901-11. <https://doi.org/10.7863/ultra.16.05060>
- 160.** Evans A, Armstrong S, Whelehan P, Thomson K, Rauchhaus P, Purdie C, et al. Can shear-wave elastography predict response to neoadjuvant chemotherapy in women with invasive breast cancer? *Br J Cancer*. 2013;109(11):2798-802. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.660>
- 161.** Falou O, Sadeghi-Naini A, Prematilake S, Sofroni E, Papanicolau N, Iradji S, et al. Evaluation of neoadjuvant chemotherapy response in women with locally

advanced breast cancer using ultrasound elastography. *Transl Oncol.* 2013;6(1):17-24. <https://doi.org/10.1593/tlo.12412>

**162.** Hayashi M, Yamamoto Y, Ibusuki M, Fujiwara S, Yamamoto S, Tomita S, et al. Evaluation of tumor stiffness by elastography is predictive for pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(9):3042-9. <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2343-1>

**163.** Jing H, Cheng W, Li ZY, Ying L, Wang QC, Wu T, et al. Early evaluation of relative changes in tumor stiffness by shear wave elastography predicts the response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *J Ultrasound Med.* 2016;35(8):1619-27. <https://doi.org/10.7863/ultra.15.08052>

**164.** Ma Y, Zhang S, Li J, Li J, Kang Y, Ren W. Comparison of strain and shear-wave ultrasonic elastography in predicting the pathological response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancers. *Eur Radiol.* 2017;27(6):2282-91. <https://doi.org/10.1007/s00330-016-4619-5>

**165.** Wang S, Lan Z, Wan X, Liu J, Wen W, Peng Y. Correlation between baseline conventional ultrasounds, shear-wave elastography indicators, and neoadjuvant therapy efficacy in triple-negative breast cancer. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(20):3178. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13203178>

**166.** Yuan S, Shao H, Na Z, Kong M, Cheng W. Value of shear wave elasticity in predicting the efficacy of neoadjuvant chemotherapy in different molecular types. *Clin Imaging.* 2022;89:97-103. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2022.06.008>

**167.** Lee SH, Chang JM, Han W, Moon HG, Koo HR, Gweon HM, et al. Shear-wave elastography for the detection of residual breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2015;22 Suppl 3:S376-84. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4828-1>

**168.** Evans A, Whelehan P, Thompson A, Purdie C, Jordan L, Macaskill J, et al. Identification of pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: comparison of greyscale ultrasound, shear wave elastography, and MRI. *Clin Radiol.* 2018;73(10):910.e1-910.e6. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2018.05.030>

- 169.** Scheel JR, Kim E, Partridge SC, Lehman CD, Rosen MA, Bernreuter WK, et al. MRI, clinical examination, and mammography for preoperative assessment of residual disease and pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: ACRIN 6657 Trial. *Am J Roentgenol.* 2018;210(6):1376-85. <https://doi.org/10.2214/AJR.17.18323>
- 170.** 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;18(11):3149-54. <https://doi.org/10.1245/s10434-011-1912-z>
- 171.** Loo CE, Straver ME, Rodenhuis S, Muller SH, Wesseling J, Vrancken Peeters MJTFD, et al. Magnetic resonance imaging response monitoring of breast cancer during neoadjuvant chemotherapy: relevance of breast cancer subtype. *J Clin Oncol.* 2011;29(6):660-6. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.31.1258>
- 172.** Mukhtar RA, Yau C, Rosen M, Tandon VJ, Hylton N, et al.; I-SPY 1 TRIAL and ACRIN 6657 Investigators. Clinically meaningful tumor reduction rates vary by prechemotherapy MRI phenotype and tumor subtype in the I-SPY 1 TRIAL (CALGB 150007/150012; ACRIN 6657). *Ann Surg Oncol.* 2013;20(12):3823-30. <https://doi.org/10.1245/s10434-013-3038-y>
- 173.** Pasquero G, Surace A, Ponti A, Bortolini M, Tota D, Mano MP, et al. Role of magnetic resonance imaging in the evaluation of breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy. *In Vivo.* 2020;34(2):909-15. <https://doi.org/10.21873/invivo.11857>
- 174.** 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. <https://doi.org/10.1186/s40064-016-1800-x>
- 175.** Wasser K, Sinn HP, Fink C, Klein SK, Junkermann H, Lüdemann HP, et al. Accuracy of tumor size measurement in breast cancer using MRI is influenced by histological regression induced by neoadjuvant chemotherapy. *Eur Radiol.* 2003;13(6):1213-23. <https://doi.org/10.1007/S00330-002-1730-6>

- 176.** Kim SY, Cho N, Park IA, Kwon BR, Shin SU, Kim SY, et al. Dynamic contrast-enhanced breast MRI for evaluating residual tumor size after neoadjuvant chemotherapy. *Radiology*. 2018;289(2):327-34. <https://doi.org/10.1148/radiol.2018172868>
- 177.** Denis F, Desbiez-Bourcier AV, Chapiron C, Arbion F, Body G, Brunereau L. Contrast enhanced magnetic resonance imaging underestimates residual disease following neoadjuvant docetaxel based chemotherapy for breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2004;30(10):1069-76. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2004.07.024>
- 178.** Chen JH, Bahri S, Mehta RS, Carpenter PM, McLaren CE, Chen WP, et al. Impact of factors affecting the residual tumor size diagnosed by MRI following neoadjuvant chemotherapy in comparison to pathology. *J Surg Oncol*. 2014;109(2):158-67. <https://doi.org/10.1002/jso.23470>
- 179.** Ah-See MLW, Makris A, Taylor NJ, Harrison M, Richman PI, Burcombe RJ, et al. Early changes in functional dynamic magnetic resonance imaging predict for pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in primary breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2008;14(20):6580-9. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-4310>
- 180.** Dogan BE, Yuan Q, Bassett R, Guvenc I, Jackson EF, Cristofanilli M, et al. Comparing the performances of magnetic resonance imaging size vs pharmacokinetic parameters to predict response to neoadjuvant chemotherapy and survival in patients with breast cancer. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2019;48(3):235-40. <https://doi.org/10.1067/j.cpradiol.2018.03.003>
- 181.** Partridge SC, Zhang Z, Newitt DC, Gibbs JE, Chenevert TL, Rosen MA, et al. Diffusion-weighted MRI findings predict pathologic response in neoadjuvant treatment of breast cancer: the ACRIN 6698 Multicenter Trial. *Radiology*. 2018;289(3):618-27. <https://doi.org/10.1148/radiol.2018180273>
- 182.** Chu W, Jin W, Liu D, Wang J, Geng C, Chen L, et al. Diffusion-weighted imaging in identifying breast cancer pathological response to neoadjuvant chemotherapy: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2018;9(6):7088-100. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23195>

- 183.** Wu LM, Hu JN, Gu HY, Hua J, Chen J, Xu JR. Can diffusion-weighted MR imaging and contrast-enhanced MR imaging precisely evaluate and predict pathological response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer? *Breast Cancer Res Treat.* 2012;135(1):17-28. <https://doi.org/10.1007/S10549-012-2033-5>
- 184.** Hahn SY, Ko EY, Han BK, Shin JH, Ko ES. Role of diffusion-weighted imaging as an adjunct to contrast-enhanced breast MRI in evaluating residual breast cancer following neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Radiol.* 2014;83(2):283-8. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2013.10.023>
- 185.** Gu YL, Pan SM, Ren J, Yang ZX, Jiang GQ. Role of magnetic resonance imaging in detection of pathologic complete remission in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy: a meta-analysis. *Clin Breast Cancer.* 2017;17(4):245-55. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2016.12.010>
- 186.** Reig B, Lewin AA, Du L, Heacock L, Toth HK, Heller SL, et al. Breast MRI for evaluation of response to neoadjuvant therapy. *Radiographics.* 2021;41(3):665-79. <https://doi.org/10.1148/rg.2021200134>
- 187.** Park SH, Moon WK, Cho N, Song IC, Chang JM, Park IA, et al. Diffusion-weighted MR imaging: pretreatment prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *Radiology.* 2010;257(1):56-63. <https://doi.org/10.1148/radiol.10092021>
- 188.** Belli P, Costantini M, Ierardi C, Bufi E, Amato D, Mule' A, et al. Diffusion-weighted imaging in evaluating the response to neoadjuvant breast cancer treatment. *Breast J.* 2011;17(6):610-9. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4741.2011.01160.x>
- 189.** Pickles MD, Gibbs P, Lowry M, Turnbull LW. Diffusion changes precede size reduction in neoadjuvant treatment of breast cancer. *Magn Reson Imaging.* 2006;24(7):843-7. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2005.11.005>
- 190.** Tozaki M, Sakamoto M, Oyama Y, Maruyama K, Fukuma E. Predicting pathological response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer with quantitative <sup>1</sup>H MR spectroscopy using the external standard method. *J Magn Reson Imaging.* 2010;31(4):895-902. <https://doi.org/10.1002/jmri.22118>

- 191.** Meisamy S, Bolan PJ, Baker EH, Bliss RL, Gulbahce E, Everson LI, et al. Neoadjuvant chemotherapy of locally advanced breast cancer: predicting response with in vivo (1)H MR spectroscopy--a pilot study at 4 T. *Radiology*. 2004;233(2):424-31. <https://doi.org/10.1148/radiol.2332031285>
- 192.** Baek HM, Chen JH, Nalcioglu O, Su MY. Proton MR spectroscopy for monitoring early treatment response of breast cancer to neo-adjuvant chemotherapy. *Ann Oncol*. 2008;19(5):1022-4. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn121>
- 193.** Sardanelli F, Carbonaro LA, Montemezzi S, Cavedon C, Trimboli RM. Clinical breast MR using MRS or DWI: who is the winner? *Front Oncol*. 2016;6:217. <https://doi.org/10.3389/fonc.2016.00217>
- 194.** Sheikhabaei S, Trahan TJ, Xiao J, Taghipour M, Mena E, Connolly RM, et al. FDG-PET/CT and MRI for evaluation of pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer: a meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *Oncologist*. 2016;21(8):931-9. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0353>
- 195.** Ghanikolahloo M, Taher HJ, Abdullah AD, Asadi Anar M, Tayebi A, Rahimi R, et al. The role of 18F-FDG PET/MRI in assessing pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Radiat Oncol*. 2024;19(1):164. <https://doi.org/10.1186/s13014-024-02507-5>
- 196.** Tian F, Shen G, Deng Y, Diao W, Jia Z. The accuracy of 18F-FDG PET/CT in predicting the pathological response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer: a meta-analysis and systematic review. *Eur Radiol*. 2017;27(11):4786-96. <https://doi.org/10.1007/s00330-017-4831-y>
- 197.** Wang Y, Zhang C, Liu J, Huang G. Is 18F-FDG PET accurate to predict neoadjuvant therapy response in breast cancer? A meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;131(2):357-69. <https://doi.org/10.1007/S10549-011-1780-Z>
- 198.** Chen S, Ibrahim NK, Yan Y, Wong ST, Wang H, Wong FC. Complete metabolic response on interim 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography to predict long-term survival in patients with

breast cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy. *Oncologist*. 2017;22(5):526-34. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0334>

**199.** Noritake M, Narui K, Kaneta T, Sugae S, Sakamaki K, Inoue T, et al. Evaluation of the response to breast cancer neoadjuvant chemotherapy using 18F-FDG positron emission mammography compared with whole-body 18F-FDG PET: a prospective observational study. *Clin Nucl Med*. 2017;42(3):169-75. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000001497>

**200.** Sasada S, Masumoto N, Goda N, Kajitani K, Emi A, Kadoya T, et al. Dedicated breast PET for detecting residual disease after neoadjuvant chemotherapy in operable breast cancer: a prospective cohort study. *Eur J Surg Oncol*. 2018;44(4):444-8. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.01.014>

**201.** Koyasu H, Goshima S, Noda Y, Nishibori H, Takeuchi M, Matsunaga K, et al. The feasibility of dedicated breast PET for the assessment of residual tumor after neoadjuvant chemotherapy. *Jpn J Radiol*. 2019;37(1):81-7. <https://doi.org/10.1007/s11604-018-0785-5>

**202.** Ming Y, Wu N, Qian T, Li X, Wan DQ, Li C, et al. Progress and future trends in PET/CT and PET/MRI molecular imaging approaches for breast cancer. *Front Oncol*. 2020;10:1301. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01301>

**203.** Ulaner GA, Goldman DA, Corben A, Lyashchenko SK, Gönen M, Lewis JS, et al. Prospective clinical trial of 18F-Fluciclovine PET/CT for determining the response to neoadjuvant therapy in invasive ductal and invasive lobular breast cancers. *J Nucl Med*. 2017;58(7):1037-42. <https://doi.org/10.2967/jnumed.116.183335>

**204.** Hunt KN, Connors AL, Goetz MP, O'Connor MK, Suman V, Kalari K, et al. Comparison of 99mTc-sestamibi molecular breast imaging and breast MRI in patients with invasive breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy. *Am J Roentgenol*. 2019;213(4):932-43. <https://doi.org/10.2214/AJR.18.20628>

**205.** Menes TS, Golan O, Vainer G, Lerman H, Schneebaum S, Klausner J, et al. Assessment of residual disease with molecular breast imaging in patients undergoing neoadjuvant therapy: association with molecular subtypes. *Clin Breast Cancer*. 2016;16(5):389-95. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2016.05.015>

- 206.** Romeo V, Accardo G, Perillo T, Basso L, Garbino N, Nicolai E, et al. Assessment and prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: a comparison of imaging modalities and future perspectives. *Cancers (Basel)*. 2021;13(14):3521. <https://doi.org/10.3390/cancers13143521>
- 207.** Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228-47. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>
- 208.** Schwartz LH, Litière S, de Vries E, Ford R, Gwyther S, Mandrekar S, et al. RECIST 1.1—update and clarification: from the RECIST Committee. *Eur J Cancer*. 2016;62:132-7. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.03.081>
- 209.** Park CC, Mitsumori M, Nixon A, Recht A, Connolly J, Gelman R, et al. Outcome at 8 years after breast-conserving surgery and radiation therapy for invasive breast cancer: influence of margin status and systemic therapy on local recurrence. *J Clin Oncol*. 2000;18(8):1668-75. <https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.8.1668>
- 210.** Kuroi K, Toi M, Tsuda H, Kurosumi M, Akiyama F. Issues in the assessment of the pathologic effect of primary systemic therapy for breast cancer. *Breast Cancer*. 2006;13(1):38-48. <https://doi.org/10.2325/jbcs.13.38>
- 211.** Mamounas EP. Omitting surgery in complete responders after neoadjuvant chemotherapy: the quest continues. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(11):3119-22. <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6678-0>
- 212.** Rea D, Tomlins A, Francis A. Time to stop operating on breast cancer patients with pathological complete response? *Eur J Surg Oncol*. 2013;39(9):924-30. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2013.06.005>
- 213.** Johnson HM, Lin H, Shen Y, Diego EJ, Krishnamurthy S, Yang WT, et al. Patient-reported outcomes of omission of breast surgery following neoadjuvant systemic therapy: a nonrandomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2023;6(9):e2333933. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.33933>
- 214.** Hayashi N, Teruya N, Kuwayama T, Kojima Y, Ohde S, Nakayama S, et al. Abstract PD7-05: A multicenter prospective study to predict pathologic complete

response by vacuum-assisted breast biopsy based on MRI and US findings after neoadjuvant chemotherapy. *Cancer Res.* 2022;82(4 Suppl):PD7-05. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS21-PD7-05>

**215.** Tasoulis MK, Lee HB, Yang W, Pope R, Krishnamurthy S, Kim SY, et al. Accuracy of post-neoadjuvant chemotherapy image-guided breast biopsy to predict residual cancer. *JAMA Surg.* 2020;155(12):e204103. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2020.4103>

**216.** Lee HB, Han W, Kim SY, Cho N, Kim KE, Park JH, et al. Prediction of pathologic complete response using image-guided biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients selected based on MRI findings: a prospective feasibility trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2020;182(1):97-105. <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05678-3>

**217.** Basik M, Cecchini RS, Santos JFDL, Umphrey HR, Julian TB, Mamounas EP, et al. Abstract GS5-05: Primary analysis of NRG-BR005, a phase II trial assessing accuracy of tumor bed biopsies in predicting pathologic complete response (pCR) in patients with clinical/radiological complete response after neoadjuvant chemotherapy to explore the feasibility of breast-conserving treatment without surgery. *Cancer Res.* 2020;80(4 Suppl):GS5-05. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS19-GS5-05>

**218.** Teoh V, MacNeill F, Roche N, Gui G, Pope R, Downey K, et al. Image-guided vacuum-assisted biopsy to assess pathologic complete response in breast cancer patients with exceptional response to neoadjuvant chemotherapy. *J Glob Oncol.* 2019;5(Suppl):39. <https://doi.org/10.1200/JGO.2019.5.suppl.39>

**219.** Hariharan N, Rao TS, Rajappa S, Naidu CCK, Raju KVVN, Koppula V, et al. Accuracy of core biopsy in predicting pathologic complete response in the breast in patients with complete/near complete clinical and radiological response (Complete Responders in the Breast - CRBr): trial design and conduct. *Int J Surg Protoc.* 2019;16:5-8. <https://doi.org/10.1016/j.isjp.2019.05.002>

**220.** Heil J, Sinn P, Richter H, Pfob A, Schaefgen B, Hennigs A, et al. RESPONDER—diagnosis of pathological complete response by vacuum-assisted biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: a multicenter,

confirmative, one-armed, intra-individually controlled, open, diagnostic trial. *BMC Cancer*. 2018;18(1):851. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4760-4>

**221.** Francis A, Herring K, Molyneux R, Jafri M, Trivedi S, Shaaban A, et al. Abstract P5-16-14: NOSTRA PRELIM: a non-randomised pilot study designed to assess the ability of image-guided core biopsies to detect residual disease in patients with early breast cancer who have received neoadjuvant chemotherapy to inform the design of a planned trial. *Cancer Res*. 2017;77(4 Suppl):P5-16-14. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS16-P5-16-14>

**222.** van Loevezijn AA, van der Noordaa MEM, van Werkhoven ED, Loo CE, Winter-Warnars GAO, Wiersma T, et al. Minimally invasive complete response assessment of the breast after neoadjuvant systemic therapy for early breast cancer (MICRA trial): interim analysis of a multicenter observational cohort study. *Ann Surg Oncol*. 2021;28(6):3243-53. <https://doi.org/10.1245/s10434-020-09273-0>

**223.** Rauch GM, Kuerer HM, Adrada B, Santiago L, Moseley T, Candelaria RP, et al. Biopsy feasibility trial for breast cancer pathologic complete response detection after neoadjuvant chemotherapy: imaging assessment and correlation endpoints. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(7):1953-60. <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6481-y>

**224.** Heil J, Kuerer HM, Pfob A, Rauch G, Sinn HP, Golatta M, et al. Eliminating the breast cancer surgery paradigm after neoadjuvant systemic therapy: current evidence and future challenges. *Ann Oncol*. 2020;31(1):61-71. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2019.10.012>

**225.** Rossi EMC, Invento A, Pesapane F, Pagan E, Bagnardi V, Fusco N, et al. Diagnostic performance of image-guided vacuum-assisted breast biopsy after neoadjuvant therapy for breast cancer: prospective pilot study. *Br J Surg*. 2023;110(2):217-24. <https://doi.org/10.1093/bjs/znac391>

**226.** Heil J, Pfob A, Sinn HP, Rauch G, Bach P, Thomas B, et al. Diagnosing pathologic complete response in the breast after neoadjuvant systemic treatment of breast cancer patients by minimal invasive biopsy: oral presentation at the San Antonio Breast Cancer Symposium on Friday, December 13, 2019, program

number GS5-03. Ann Surg. 2022;275(3):576-81.  
<https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000004246>

**227.** Kuerer HM, Smith BD, Krishnamurthy S, Yang WT, Valero V, Shen Y, et al. Eliminating breast surgery for invasive breast cancer in exceptional responders to neoadjuvant systemic therapy: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(12):1517-24. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00613-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00613-1)

**228.** Apte A, Marsh S, Chandrasekharan S, Chakravorty A. Avoiding breast cancer surgery in a select cohort of complete responders to neoadjuvant chemotherapy: the long-term outcomes. *Ann Med Surg (Lond).* 2021;66:102380. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.102380>

**229.** Özkurt E, Sakai T, Wong SM, Tukenmez M, Golshan M. Survival outcomes for patients with clinical complete response after neoadjuvant chemotherapy: is omitting surgery an option? *Ann Surg Oncol.* 2019;26(10):3260-8. <https://doi.org/10.1245/s10434-019-07534-1>

**230.** Jung JJ, Cheun JH, Kim SY, Koh J, Ryu JM, Yoo TK, et al. Omission of breast surgery in predicted pathologic complete response after neoadjuvant systemic therapy: a multicenter, single-arm, non-inferiority trial. *J Breast Cancer.* 2024;27(1):61-71. <https://doi.org/10.4048/jbc.2023.0265>

**231.** Kaiyin M, Lingling T, Leilei T, Wenjia L, Bin J. Head-to-head comparison of contrast-enhanced mammography and contrast-enhanced MRI for assessing pathological complete response to neoadjuvant therapy in patients with breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2023;202(1):1-9. <https://doi.org/10.1007/s10549-023-07034-7>

**232.** Instituto Nacional de Estadística (INE). Censo anual de población 2021-2024 [Internet]. Madrid: INE; 1945– [citado 2025 ene 16]. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?t=68522&L=0>

**233.** Centro Regional de Estadística de Murcia (CREM). Censo de población anual [Internet]. Murcia: CREM; [citado 2025 ene 16]. Disponible en: [https://econet.carm.es/web/crem/inicio/-/crem/sicrem/PU\\_censo/sec0.html](https://econet.carm.es/web/crem/inicio/-/crem/sicrem/PU_censo/sec0.html)

- 234.** Cicchetti DV. Guidelines, criteria, and rules of thumb for evaluating normed and standardized assessment instruments in psychology. *Psychol Assess.* 1994;6(4):284-90. <https://doi.org/10.1037/1040-3590.6.4.284>
- 235.** McBride G. A proposal for strength-of-agreement criteria for Lin's concordance correlation coefficient. Wellington: Ministry of Health; 2005. Report No.: NIWA Client Report: HAM2005-062.
- 236.** Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics.* 1977;33(1):159-74. PMID: 843571.
- 237.** Hogan MP, Horvat JV, Ross DS, Sevilimedu V, Jochelson MS, Kirstein LJ, et al. Contrast-enhanced mammography in the assessment of residual disease after neoadjuvant treatment. *Breast Cancer Res Treat.* 2023;198(2):349-59. <https://doi.org/10.1007/s10549-023-06865-8>
- 238.** Iotti V, Ravaioli S, Vacondio R, Coriani C, Caffarri S, Sghedoni R, et al. Contrast-enhanced spectral mammography in neoadjuvant chemotherapy monitoring: a comparison with breast magnetic resonance imaging. *Breast Cancer Res.* 2017;19(1):106. <https://doi.org/10.1186/s13058-017-0899-1>
- 239.** Patel BK, Hilal T, Covington M, Zhang N, Kosiorek HE, Lobbes M, et al. Contrast-enhanced spectral mammography is comparable to MRI in the assessment of residual breast cancer following neoadjuvant systemic therapy. *Ann Surg Oncol.* 2018;25(5):1350-6. <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6413-x>
- 240.** Acar O, Ekinci F, Açar ÇR, Örgüç İŞ, Şahbazlar M, Erdoğan AP. Comparison of contrast-enhanced mammography and breast magnetic resonance in the evaluation of response to neoadjuvant chemotherapy [Preprint]. 2024 [citado 2024 May 13]. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-4073077/v1>
- 241.** Barra FR, Sobrinho AB, Barra RR, Magalhães MT, Aguiar LR, Albuquerque GFLD, et al. Contrast-enhanced mammography (CEM) for detecting residual disease after neoadjuvant chemotherapy: a comparison with breast magnetic resonance imaging (MRI). *Biomed Res Int.* 2018;2018:1-9. <https://doi.org/10.1155/2018/8531916>
- 242.** Sunen I, Isabel Garcia Barrado A, Cruz Ciria S, Garcia Maroto J, Gros Bañeres B, Garcia Mur C. Is contrast-enhanced mammography (CEM) an

alternative to MRI in assessing the response to primary systemic therapy of breast cancer? *Eur J Radiol.* 2024;170:111270. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2023.111270>

**243.** Iglesias López Á, Bouzón Alejandro A, Abelairas López L, Mosquera Osés JJ, Varela Romero JR, Vega Chaves A. Precisión diagnóstica de la mamografía con contraste vs RM en la valoración de la respuesta del cáncer de mama tratado con quimioterapia neoadyuvante. *Rev Senol Patol Mamar.* 2023;36(1):100415. <https://doi.org/10.1016/j.senol.2022.04.001>

**244.** Patel BK, Lobbes MBI, Lewin J. Contrast-enhanced spectral mammography: a review. *Semin Ultrasound CT MRI.* 2018;39(1):70-9. <https://doi.org/10.1053/J.sult.2017.08.005>

**245.** Youn I, Choi S, Choi YJ, Moon JH, Park HJ, Ham SY, et al. Contrast-enhanced digital mammography versus magnetic resonance imaging for accurate measurement of the size of breast cancer. *Br J Radiol.* 2019;20180929. <https://doi.org/10.1259/bjr.20180929>

**246.** Sánchez García D, García Redondo MJ, Jiménez López MA, Bueno Zamora O, Olcoz Monreal F, García Laborda E, et al. Comparación entre los hallazgos de mamografía con contraste y resonancia magnética mamaria: nuestra experiencia. Póster presentado en: 37 Congreso Nacional SERAM; 2024, Barcelona, España. Disponible en: <https://piper.espacio-seram.com/index.php/seram/article/view/10588>.

**247.** Jabbari S, Shadan M, Eltayeb Y, Salim OEF, Afaq N, Haider R, et al. Diagnostic dilemma of lobular carcinoma: a mini-review of imaging modalities and the role of artificial intelligence and radiomics. *Front Oncol.* 2025;15:1515037. <https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1515037>

**248.** Wessling D, Männlin S, Schwarz R, Hagen F, Brendlin A, Olthof SC, et al. Background enhancement in contrast-enhanced spectral mammography (CESM): are there qualitative and quantitative differences between imaging systems? *Eur Radiol.* 2022;33(4):2945-53. <https://doi.org/10.1007/s00330-022-09238-9>

**249.** Boughey JC, Wagner J, Garrett BJ, Harker L, Middleton LP, Babiera GV, et al. Neoadjuvant chemotherapy in invasive lobular carcinoma may not improve

rates of breast conservation. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(6):1606-11. <https://doi.org/10.1245/S10434-009-0402-Z>

**250.** Xing D, Mao N, Dong J, Ma H, Chen Q, Lv Y. Quantitative analysis of contrast-enhanced spectral mammography grey value for early prediction of pathological response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy. *Sci Rep*. 2021;11(1):5892. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85353-9>

**251.** Rella R, Bufi E, Belli P, Petta F, Serra T, Masiello V, et al. Association between background parenchymal enhancement and tumor response in patients with breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy. *Diagn Interv Imaging*. 2020;101(10):649-55. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2022.04.004>

**252.** Dong JM, Wang HX, Zhong XF, Xu K, Bian J, Feng Y, et al. Changes in background parenchymal enhancement in HER2-positive breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy: association with pathologic complete response. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(43):e12965. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012965>

**253.** Tang S, Xiang C, Yang Q. The diagnostic performance of CESM and CE-MRI in evaluating the pathological response to neoadjuvant therapy in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Br J Radiol*. 2020;93:20200301. <https://doi.org/10.1259/bjr.20200301>

**254.** ElSaid NAE, Mahmoud HGM, Salama A, Nabil M, ElDesouky ED. Role of contrast-enhanced spectral mammography in predicting pathological response of locally advanced breast cancer post neoadjuvant chemotherapy. *Egypt J Radiol Nucl Med*. 2017;48(2):519-27. <https://doi.org/10.1016/j.ejrn.2017.03.022>

**255.** Moustafa AFI, Kamal RM, Gomaa MMM, Mostafa S, Mubarak R, El-Adawy M. Quantitative mathematical objective evaluation of contrast-enhanced spectral mammogram in the assessment of response to neoadjuvant chemotherapy and prediction of residual disease in breast cancer. *Egypt J Radiol Nucl Med*. 2019;50(1):44. <https://doi.org/10.1186/s43055-019-0041-8>

**256.** Zhang K, Lin J, Lin F, Wang Z, Zhang H, Zhang S, et al. Radiomics of contrast-enhanced spectral mammography for prediction of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J X-Ray Sci Technol*. 2023;31(4):669-83. <https://doi.org/10.3233/XST-221349>

- 257.** Pires-Gonçalves L, Henriques Abreu M, Ferrão A, Guimarães Dos Santos A, Aguiar AT, Gouvêa M, et al. Patient perspectives on repeated contrast-enhanced mammography and magnetic resonance during neoadjuvant chemotherapy of breast cancer. *Acta Radiol.* 2023;64(5):1816-22. <https://doi.org/10.1177/02841851221144021>
- 258.** Prat A, Fan C, Fernández A, Hoadley KA, Martinello R, Vidal M, et al. Response and survival of breast cancer intrinsic subtypes following multi-agent neoadjuvant chemotherapy. *BMC Med.* 2015;13(1):303. <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0540-z>
- 259.** Janssen LM, Den Dekker BM, Gilhuijs KGA, Van Diest PJ, Van Der Wall E, Elias SG. MRI to assess response after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer subtypes: a systematic review and meta-analysis. *NPJ Breast Cancer.* 2022;8(1):107. <https://doi.org/10.1038/s41523-022-00475-1>
- 260.** Negrão EMS, Souza JA, Marques EF, Bitencourt AGV. Breast cancer phenotype influences MRI response evaluation after neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Radiol.* 2019;120:108701. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2019.108701>
- 261.** Pastorello RG, Laws A, Grossmith S, King C, McGrath M, Mittendorf EA, et al. Clinico-pathologic predictors of patterns of residual disease following neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Mod Pathol.* 2021;34(5):875-82. <https://doi.org/10.1038/s41379-020-00714-5>
- 262.** Loo CE, Straver ME, Rodenhuis S, Muller SH, Wesseling J, Vrancken Peeters MJTFD, et al. Magnetic resonance imaging response monitoring of breast cancer during neoadjuvant chemotherapy: relevance of breast cancer subtype. *J Clin Oncol.* 2011;29(6):660-6. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.31.1258>
- 263.** Luczynska E, Piegza T, Szpor J, Heinze S, Popiela T, Kargol J, et al. Contrast-enhanced mammography (CEM) capability to distinguish molecular breast cancer subtypes. *Biomedicines.* 2022;10(10):2384. <https://doi.org/10.3390/biomedicinas10102384>
- 264.** Santamaría G, Bargalló X, Ganau S, Alonso I, Muñoz M, Mollà M, et al. Multiparametric MR imaging to assess response following neoadjuvant systemic treatment in various breast cancer subtypes: comparison between different

definitions of pathologic complete response. *Eur J Radiol.* 2019;117:132-9. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2019.06.009>

**265.** Vidali S, Irmici G, Depretto C, Bellini C, Pugliese F, Incardona LA, et al. Performance of contrast-enhanced mammography (CEM) for monitoring neoadjuvant chemotherapy response among different breast cancer subtypes. *Cancers (Basel).* 2024;16(15):2694. <https://doi.org/10.3390/cancers16152694>

**266.** Nicosia L, Bozzini AC, Ballerini D, Palma S, Pesapane F, Raimondi S, et al. Radiomic features applied to contrast enhancement spectral mammography: possibility to predict breast cancer molecular subtypes in a non-invasive manner. *Int J Mol Sci.* 2022;23(23):15322. <https://doi.org/10.3390/ijms232315322>

**267.** Ploumen RAW, de Mooij CM, Gommers S, Keymeulen KBMI, Smidt ML, van Nijnatten TJA. Imaging findings for response evaluation of ductal carcinoma in situ in breast cancer patients treated with neoadjuvant systemic therapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2023;33(8):5423-35. <https://doi.org/10.1007/s00330-023-09547-7>

**268.** Rosen EL, Smith-Foley SA, DeMartini WB, Eby PR, Peacock S, Lehman CD. BI-RADS MRI enhancement characteristics of ductal carcinoma in situ. *Breast J.* 2007;13(6):545-50. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4741.2007.00513.x>

**269.** Greenwood HI, Wilmes LJ, Kelil T, Joe BN. Role of breast MRI in the evaluation and detection of DCIS: opportunities and challenges. *J Magn Reson Imaging.* 2020;52(3):697-709. <https://doi.org/10.1002/jmri.26985>

**270.** Lee J, Park NJY, Park HY, Kim WW, Kang B, Keum H, et al. Oncologic necessity for the complete removal of residual microcalcifications after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Sci Rep.* 2022;12(1):21535. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-24757-7>

**271.** Felicano Y, Mamtani A, Morrow M, Stempel MM, Patil S, Jochelson MS. Do calcifications on mammography after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer always need to be excised? *Ann Surg Oncol.* 2017;24(6):1492-8. <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5741-y>

**272.** Iotti V, Ragazzi M, Besutti G, Marchesi V, Ravaioli S, Falco G, et al. Accuracy and reproducibility of contrast-enhanced mammography in the assessment of

response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients with calcifications in the tumor bed. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(3):435. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11030435>

**273.** Jochelson MS, Lampen-Sachar K, Gibbons G, Dang C, Lake D, Morris EA, et al. Do MRI and mammography reliably identify candidates for breast conservation after neoadjuvant chemotherapy? *Ann Surg Oncol*. 2015;22(5):1490-5. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4502-7>

**274.** Marinovich ML, Houssami N, Macaskill 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(5):321-33. <https://doi.org/10.1093/jnci/djs528>

**275.** Krischer B, Forte S, Singer G, Kubik-Huch RA, Leo C. Stereotactic vacuum-assisted breast biopsy in ductal carcinoma in situ: residual microcalcifications and intraoperative findings. *Breast Care (Basel)*. 2020;15(4):386-91. <https://doi.org/10.1159/000502944>

# ANEXOS



# ANEXOS

**Anexo I.** Aprobación del estudio por el Comité de Ética e Investigación del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.



Dña. Rosario García Gómez  
Secretaría del CEIm Hospital Virgen de la Arrixaca

## CERTIFICA

Que el CEIm Hospital Virgen de la Arrixaca en su reunión del día 30/11/2021, acta 10/2021 ha evaluado la propuesta de los investigadores **Dra. Florentina Guzmán Aroca** y **Dr. Antonio Piñero Madrona** referida al estudio:

**Título:** Evaluación de la mamografía con contraste en la valoración de la respuesta patológica a la terapia sistémica primaria en el carcinoma invasor de mama y su comparación con la resonancia magnética nuclear. REsonancia y MAMografía con contraste en NEOadyuvancia

**Código Promotor:** REMANEO **Código Interno:** 2021-11-7-HCUVA

**Versión Protocolo Evaluada:** 1.0 29/10/2021

**Versión Hoja Información al Paciente Evaluada:** 1.0 29/10/2021

### 1º. Considera que

- El ensayo se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

2º. Por lo que este CEIm emite un **DICTAMEN FAVORABLE** y acepta que dicho estudio sea realizado por la **Dra. Florentina Guzmán Aroca** y **Dr. Antonio Piñero Madrona** como investigadores principales en el *Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca*.

Lo que firmo en Murcia, a 30 de noviembre de 2021

Fdo:

Dña. Rosario García Gómez  
Secretaría del CEIm Hospital Virgen de la Arrixaca

Anexo II.

| Focalidad     | Cirugía      |             |
|---------------|--------------|-------------|
|               | Conservadora | Mastectomía |
| Unifocal      | 35           | 30          |
| Multifocal    | 5            | 5           |
| Multicéntrico | 0            | 9           |
| Estadístico   | Chi cuadrado | p= 0,01     |

| T (CEM)     | Cirugía      |             |
|-------------|--------------|-------------|
|             | Conservadora | Mastectomía |
| T1b         | 0            | 1           |
| T1c         | 6            | 3           |
| T2          | 34           | 25          |
| T3          | 0            | 9           |
| T4d         | 0            | 6           |
| Estadístico | Chi cuadrado | p= 0,0011   |

| T (RM)      | Cirugía      |             |
|-------------|--------------|-------------|
|             | Conservadora | Mastectomía |
| T1b         | 1            | 1           |
| T1c         | 5            | 3           |
| T2          | 34           | 25          |
| T3          | 0            | 9           |
| T4d         | 0            | 6           |
| Estadístico | Chi cuadrado | p= 0,0022   |

Tablas de contingencia y estadísticos con valores de significación de la focalidad tumoral y de las categorías T de CEM y de RM en la comparación en el tipo de cirugía mamaria.

### Anexo III.

| Comparación                                       | Estadístico de Wilcoxon | p-valor |
|---------------------------------------------------|-------------------------|---------|
| <b>CEM vs. RM pre-TSP</b>                         | 1035,5                  | 0,224   |
| <b>CEM vs. RM post-TSP</b>                        | 185,5                   | 0,089   |
| <b>CEM post-TSP vs. AP de la pieza quirúrgica</b> | 430,5                   | 0,608   |
| <b>RM post-TSP vs. AP de la pieza quirúrgica</b>  | 448,5                   | 0,152   |

Resultados de la prueba de Wilcoxon para muestras pareadas. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las comparaciones del tamaño tumoral entre las pruebas de imagen, ni entre éstas y la AP ( $p > 0,05$ ).

### Anexo IV.

| VARIABLE                       | ESTADISTICO             | VALOR P |          |
|--------------------------------|-------------------------|---------|----------|
|                                |                         | PRE-TSP | POST-TSP |
| <b>Edad</b>                    | U Mann-Whitney          | 0,929   | 0,154    |
| <b>Menopausia</b>              | Prueba exacta de Fisher | 0,443   | 0,062    |
| <b>Carcinoma invasivo</b>      | Prueba exacta de Fisher | 1       | 0,182    |
| <b>Focalidad</b>               | U Mann-Whitney          | 0,698   | 0,033    |
| <b>Tipo de hallazgo en CEM</b> | Chi-cuadrado            | 0,073   | 0,000    |
| <b>Tipo de hallazgo en RM</b>  | Chi-cuadrado            | 0,013   | 0,868    |
| <b>Hallazgo CEM vs. RM</b>     | Test de McNemar         | 0,000   | 1        |
| <b>Microcalcificaciones</b>    | Prueba exacta de Fisher | 0,259   | 0,478    |
| <b>RPF en CEM</b>              | U Mann-Whitney          | 1       | 0,827    |
| <b>RPF en RM</b>               | U Mann-Whitney          | 0,399   | 0,638    |
| <b>RPF CEM vs. RM</b>          | Test de Wilcoxon        | 0,083   | 0,157    |
| <b>Inmunofenotipo</b>          | Chi-cuadrado            | 0,162   | 0,000    |

Pruebas estadísticas empleadas y los valores de significación obtenidos en las comparaciones realizadas entre las pacientes discordantes y el resto de la muestra en la medición tumoral mediante CEM y RM, tanto antes como tras la TSP. También se incluye la comparación del tipo de hallazgo y del RPF entre ambas pruebas en las pacientes discordantes.

## Anexo V.

| VARIABLE                    | ESTADISTICO             | VALOR P |       |
|-----------------------------|-------------------------|---------|-------|
|                             |                         | CEM     | RM    |
| <b>Edad</b>                 | U Mann-Whitney          | 0,398   | 0,068 |
| <b>Menopausia</b>           | Prueba exacta de Fisher | 0,199   | 0,046 |
| <b>Carcinoma invasivo</b>   | Prueba exacta de Fisher | 0,422   | 0,073 |
| <b>Focalidad</b>            | U Mann-Whitney          | 0,442   | 0,263 |
| <b>Microcalcificaciones</b> | Prueba exacta de Fisher | 0,126   | NA    |
| <b>Inmunofenotipo</b>       | Chi-cuadrado            | 0,027   | 0,111 |

Pruebas estadísticas empleadas y los valores de significación obtenidos en las comparaciones realizadas entre las pacientes discordantes y el resto de la muestra en la medición tumoral entre las pruebas de imagen y la AP.

## Anexo VI.

| VARIABLE                | ESTADISTICO             | VALOR P |
|-------------------------|-------------------------|---------|
| Edad                    | U Mann-Whitney: 257,0   | 0,846   |
| Menopausia              | Prueba exacta de Fisher | 1       |
| Focalidad               | U Mann-Whitney: 344,0   | 0,101   |
| Tipo de hallazgo en CEM | Chi-cuadrado: 2,713     | 0,258   |
| Tipo de hallazgo en RM  | Prueba exacta de Fisher | 0,33    |
| RPF en CEM post-TSP     | U Mann-Whitney: 330,5   | 0,26    |
| RPF en RM post-TSP      | U Mann-Whitney: 284,0   | 0,75    |
| RPF CEM vs. RM post-TSP | U Mann-Whitney: 323,5   | 0,304   |
| Inmunofenotipo          | Chi-cuadrado: 5,635     | 0,232   |
| Microcalcificaciones    | Prueba exacta de Fisher | 1       |

Pruebas estadísticas empleadas y los valores de significación obtenidos en las comparaciones realizadas entre las pacientes con discrepancia en la respuesta tumoral entre CEM y RM y el resto de la muestra.

## Anexo VII.

|                     |                       | <b>CEM vs AP</b> | <b>RM vs AP</b> |
|---------------------|-----------------------|------------------|-----------------|
|                     | <b>Estadístico</b>    | <b>Valor p</b>   | <b>Valor p</b>  |
| <b>Global</b>       | Test exacto de Fisher | < 0,0001         | < 0,0001        |
| <b>Luminal A</b>    | Test exacto de Fisher | NA               | NA              |
| <b>Luminal B</b>    | Test exacto de Fisher | 0,0009           | 0,0018          |
| <b>Luminal-HER2</b> | Test exacto de Fisher | 0,0211           | 0,1194          |
| <b>HER2</b>         | Test exacto de Fisher | 0,125            | 0,35            |
| <b>TN</b>           | Test exacto de Fisher | 0,0047           | 0,0047          |

Pruebas estadísticas empleadas y los valores de significación obtenidos en la comparación de las respuestas agrupadas entre CEM y AP y entre RM y AP, con respecto al inmunofenotipo.

## Anexo VIII.

|                     |                         | <b>ESTADÍSTICO</b>    | <b>VALOR P</b> |
|---------------------|-------------------------|-----------------------|----------------|
| <b>CEM PRE-TSP</b>  | <b>Tipo de hallazgo</b> | Test exacto de Fisher | 0,0073         |
|                     | <b>Micros</b>           | Test exacto de Fisher | 0,0026         |
| <b>CEM POST-TSP</b> | <b>Micros</b>           | Chi cuadrado          | 0,062          |
|                     | <b>Realce</b>           | Chi cuadrado          | 0,0018         |
| <b>RM PRE-TSP</b>   | <b>Tipo de hallazgo</b> | Chi cuadrado          | 0,0107         |
| <b>RM POST-TSP</b>  | <b>Realce</b>           | Test exacto de Fisher | 0,00014        |

Pruebas estadísticas empleadas y los valores de significación obtenidos en las variables evaluadas en CEM y RM, antes y tras la TSP, en la detección de CDIS.

## Anexo IX.

| Tamaño medio (mm) | PRE                |      | POST |       |      |
|-------------------|--------------------|------|------|-------|------|
|                   | CEM                | RM   | CEM  | RM    | AP   |
| <b>Tesis</b>      | 36,68              | 37,5 | 9,18 | 10,02 | 8,2  |
| <b>Iotti</b>      | 43                 | 42   | 16   | 12    | 20   |
| <b>Barra</b>      | NA                 | NA   | 24   | 36    | 16   |
| <b>Patel</b>      | 38 (no especifica) |      | 14,6 | 14,2  | 19,6 |
| <b>Bernardi</b>   | NA                 | NA   | 10,3 | 10,6  | 8,1  |
| <b>Hogan</b>      | NA                 | 40   | 20   | 19    | 12   |
| <b>Acar</b>       | 37,2               | 38,4 | 10,7 | 13,3  | 11,4 |
| <b>Sunen</b>      | 38,6               | 35,9 | 14,8 | 12,4  | 11,9 |
| <b>Iglesias</b>   | NA                 | NA   | 18,2 | 16,9  | 18,7 |

Comparación del tamaño tumoral medio en los diferentes estudios, tanto en CEM como en RM pre y post-TSP, como en AP.

## Anexo X.

|                 | Correlación tamaños | CEM-RM PRE | CEM-RM POST | CEM-AP    | RM-AP      |
|-----------------|---------------------|------------|-------------|-----------|------------|
| <b>Tesis</b>    | CCC                 | 0,955      | 0,937       | 0,428     | 0,403      |
| <b>Iotti</b>    | CCC                 | 0,96       | 0,76        | 0,81      | 0,59       |
| <b>Barra</b>    | CCC                 | NA         | 0,7         | 0,7       | 0,4        |
| <b>Patel</b>    | CCC                 | NA         | 0,89        | 0,75      | 0,76       |
| <b>Bernardi</b> | Spearman            | NA         | NA          | 0,795     | 0,755      |
| <b>Hogan</b>    | Tau                 | NA         | NA          | 0,47      | 0,41       |
| <b>Acar</b>     | CCC                 | 0,92       | 0,85        | 0,77      | 0,65       |
| <b>Sunen</b>    | CCC                 | 0,95       | NA          | 0,73      | 0,91       |
| <b>Iglesias</b> | CCI / Spearman      | NA         | NA          | 0,9 / 0,7 | 0,7 / 0,83 |

Correlación de la medición del tamaño tumoral entre pruebas de imagen y AP en nuestro estudio y en los trabajos publicados.

## Anexo XI.

|                 | CEM-AP | RM-AP |
|-----------------|--------|-------|
| <b>Tesis</b>    | 0,98   | 1,83  |
| <b>Iotti</b>    | -4,1   | -7,5  |
| <b>Barra</b>    | 8      | 18    |
| <b>Patel</b>    | -4,97  | -5,41 |
| <b>Bernardi</b> | 0,8    | 1,2   |
| <b>Hogan</b>    | 8      | 7     |
| <b>Acar</b>     | -0,7   | 1,9   |
| <b>Sunen</b>    | 2,87   | 0,51  |
| <b>Iglesias</b> | -0,5   | -1,8  |

Diferencias medias (en mm) en la medición del tamaño tumoral entre pruebas de imagen y AP, en nuestro estudio y en los trabajos publicados.

## Anexo XII.

|                 | pCR (n y %)  |
|-----------------|--------------|
| <b>Tesis</b>    | 38/84= 45,2% |
| <b>Iotti</b>    | 8/46= 17%    |
| <b>Barra</b>    | 8/33= 24,2%  |
| <b>Patel</b>    | 20/65= 30,8% |
| <b>Bernardi</b> | 16/51= 31,4% |
| <b>Hogan</b>    | 32/115= 28%  |
| <b>Acar</b>     | 23/74 = 31%  |
| <b>Sunen</b>    | 11/33= 33,3% |
| <b>Iglesias</b> | 12/43= 27,9% |

Tasas de pCR de los estudios disponibles que comparan CEM y RM.

### Anexo XIII.

|           |     | TESIS | IOTTI | BARRA | PATEL | BERNARDI | HOGAN                  | IGLESIAS | ACAR | SUNEN |
|-----------|-----|-------|-------|-------|-------|----------|------------------------|----------|------|-------|
|           |     |       |       |       |       |          | CDIS=no-pCR / CDIS=pRC |          |      |       |
| S         | CEM | 100   | 100   | 76    | 95    | 81       | 93,8 / 87,2            | 83,3     | 91,3 | 100   |
|           | RM  | 89,5  | 87    | 92    | 95    | 100      | 68,8 / 69,2            | 91,7     | 73,9 | 90,9  |
| E         | CEM | 71,7  | 84    | 87,5  | 66,7  | 83       | 63,9 / 65,8            | 90,3     | 70,6 | 72,7  |
|           | RM  | 71,7  | 60    | 75    | 68,9  | 86       | 73,5 / 77,6            | 74,2     | 74,5 | 72,7  |
| VPP       | CEM | 74,5  | 57    | 95    | 55,9  | 68       | 50 / 56,7              | 76,9     | 58,3 | 64,7  |
|           | RM  | 72,3  | 32    | 92    | 57,6  | 76       | 50 / 61,4              | 57,9     | 56,7 | 62,5  |
| VPN       | CEM | 100   | 100   | 53,8  | 96,7  | 91       | 96,4 / 90,9            | 93,3     | 94,7 | 100   |
|           | RM  | 89,2  | 96    | 75    | 96,9  | 100      | 85,9 / 83,1            | 95,8     | 86,4 | 94,1  |
| EXACTITUD | CEM | 84,5  | NA    | NA    | NA    | 82       | 72,2 / 73              | 88,4     | 77   | 81,8  |
|           | RM  | 79,8  | NA    | NA    | NA    | 90       | 72,2 / 74,8            | 79,1     | 74,3 | 78,8  |

Parámetros de rendimiento diagnóstico de los artículos publicados que evalúan la respuesta a la TSP en CEM y RM de forma comparativa, expresados en porcentaje.

### Anexo XIV.

|     |     | TANG | KAIYIN                          |
|-----|-----|------|---------------------------------|
|     |     |      | Global / CDIS=no-pCR / CDIS=pRC |
| S   | CEM | 83   | 93 / 93 / 95                    |
|     | RM  | 77   | 84 / 90 / 60                    |
| E   | CEM | 82   | 68 / 68 / 71                    |
|     | RM  | 82   | 80 / 78 / 90                    |
| AUC | CEM | 0,89 | 0,85                            |
|     | RM  | 0,86 | 0,85                            |

Parámetros de rendimiento diagnóstico de los metaanálisis publicados que evalúan la respuesta a la TSP en CEM y RM de forma comparativa, expresados en porcentajes

