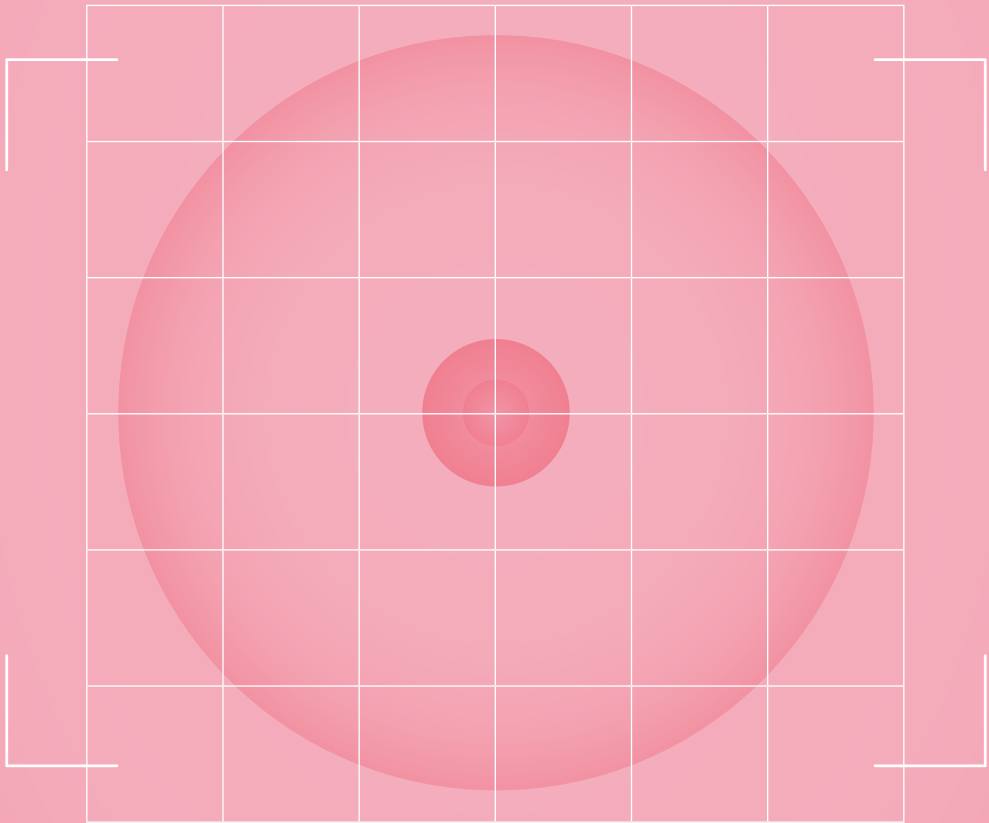


Imagen Médica en Patología Mamaria

Alejandro Tejerina | Álvaro Ruibal | Armando Tejerina



Universidad Complutense de Madrid
Cátedra Extraordinaria de Patología de la Mama
Fundación Tejerina

Cátedra Extraordinaria de Patología de la Mama Fundación Tejerina - Universidad Complutense

La Cátedra Extraordinaria de Patología de la Mama fue constituida en el año 2015 por la Fundación Tejerina y la Universidad Complutense de Madrid (UCM), como resultado del compromiso de ambas entidades para promover la transferencia de conocimiento en esta materia, la investigación, el desarrollo y la innovación en las áreas de diagnóstico y tratamiento médico-quirúrgico de esta enfermedad, así como colaborar en la formación de grado y postgrado en sus vertientes diagnósticas y terapéuticas.

La Cátedra constituye una iniciativa pionera en el contexto académico nacional y aúna las actividades asistenciales de los hospitales universitarios en colaboración con las diversas áreas de Investigación de la Facultad de Medicina de la UCM. Además, cuenta con la participación de un número relevante de expertos en el área de la Patología de la Mama como miembros de su consejo asesor.

Resultado de numerosos años de colaboración entre la Fundación Tejerina y la Universidad Complutense de Madrid, la Cátedra se ha consolidado como un espacio que fomenta la reflexión y el diálogo en torno al pasado, presente y futuro de esta disciplina a través de cursos y seminarios sobre la patología mamaria, así como el desarrollo conjunto de diferentes líneas de I+D+I.

AUTORES.

Imagen Médica en Patología Mamaria

■ **EDITORES:** *Alejandro Tejerina, Álvaro Ruibal y Armando Tejerina*

■ **DIRECCIÓN DE LA CÁTEDRA:** *Luis Ortiz Quintana y Miguel Martín Jiménez*

🏠 **Pablo Aguiar Fernández**

Profesor del Área de Radiología y Medicina Física, Universidade de Santiago de Compostela. Investigador del Servicio de Medicina Nuclear, Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS)

🏠 **Javier Arias Díaz**

Catedrático de Cirugía. Decano de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid (UCM)

🏠 **Mónica Caba Cuevas**

Radióloga especialista en Imagen Mamaria en el Centro de Patología de la Mama - Fundación Tejerina

🏠 **María Castillo García**

Profesora colaboradora del Departamento de Radiología, Rehabilitación y Fisioterapia de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid

🏠 **Margarita Chevalier del Río**

Profesora titular del Departamento de Radiología, Rehabilitación y Fisioterapia de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid

🏠 **Ana de Lara González**

Responsable de la Unidad de Consejo Genético y Cáncer Familiar y Oncóloga Médica en el Centro de Patología de la Mama - Fundación Tejerina

🏠 **Alfonso Escalonilla García-Patos**

Médico especialista en Ginecología y Obstetricia en el Centro de Patología de la Mama - Fundación Tejerina

🏠 **Carmen Estrada Blan**

Radióloga especialista en Imagen Mamaria en el Centro de Patología de la Mama - Fundación Tejerina

🏠 **María Cristina Iniesta González**

Radióloga especialista en Imagen Mamaria en el Centro de Patología de la Mama - Fundación Tejerina

🏠 **Ángel Raúl Lucas Escobar**

Jefe de la Unidad de Anatomía Patológica del Centro de Patología de la Mama - Fundación Tejerina

🏠 **Ana Patricia Martínez Aguilar**

Médico Especialista en Anatomía Patológica en el Centro de Patología de la Mama - Fundación Tejerina

🏠 Javier Mosquera Sueiro

Especialista en Radiofísica Hospitalaria. Servicio de Radiofísica y Protección Radiológica del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela

🏠 Juan José Ortiz Zapata

Médico Especialista en Anatomía Patológica en el Centro de Patología de la Mama - Fundación Tejerina

🏠 Manuel Piñeiro Fiel

Investigador Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela

🏠 Miguel Pombar Camean

Jefe de Servicio de Radiofísica y Protección Radiológica. Profesor Titular de la Universidad de Santiago de Compostela. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela

🏠 Carolina Pérez Domínguez

Radióloga especialista en Imagen Mamaria en el Centro de Patología de la Mama - Fundación Tejerina

🏠 José Francisco Rabadán Doreste

Médico especialista en Medicina Nuclear en el Centro de Patología de la Mama - Fundación Tejerina

🏠 Álvaro Ruibal Morell

Médico Emérito del SERGAS. Profesor Emérito Ad Honorem USC. Académico Numerario de la Real Academia de Medicina de Galicia. Catedrático de Radiología y Medicina Física USC. Ex - jefe del Servicio de Medicina Nuclear del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela

🏠 Lizzet Salazar Loroña

Radióloga especialista en Imagen Mamaria en el Centro de Patología de la Mama - Fundación Tejerina

🏠 Alejandro Tejerina Bernal

Jefe del Área de Diagnóstico por Imagen del Centro de Patología de la Mama - Fundación Tejerina

🏠 Antonio Tejerina Bernal

Jefe de la Unidad de Cirugía del Centro de Patología de la Mama - Fundación Tejerina

🏠 Armando Tejerina Gómez

Fundador y Director Científico del Centro de Patología de la Mama. Presidente de la Fundación Tejerina Presidente de la Fundación de Estudios Mastológicos (FEMA)

🏠 María José Zubeldía Luzzi

Médico radiólogo en el Hospital Vithas Valencia 9 de Octubre

ÍNDICE.

Imagen Médica en Patología Mamaria

• 1

Prólogo	12
----------------------	----

✦ *Javier Arias Díaz*

• 2

Bases físicas de las técnicas de imagen	14
--	----

✦ *Javier Mosquera Sueiro y Miguel Pombar Cameán*

1. Rayos X: Mamografía y Tomografía Computarizada (TC)	16
2. Imagen nuclear	28
3. Imagen de ultrasonidos	37
4. Imagen de resonancia magnética	42
5. Dosimetría	49

• 3

Dosimetría de las exploraciones radiológicas de la mama	54
--	----

✦ *Margarita Chevalier del Río y María Castillo García*

1. Dosis glandular promedio (DG)	57
2. Nuevas modalidades de imagen de mama: valores de dosis	61
3. Valores de dosis y densidad de la mama	65
4. Dosimetría con modelos de mama realistas	65

• 4

Bases biológicas de la radiosensibilidad	68
---	----

✦ *Álvaro Ruibal Morell y Armando Tejerina Gómez*

1. El daño en el ADN	71
2. La radiosensibilidad	80

• 5

Bases biológicas y el paisaje genético en la imagen médica	88
---	----

✦ *Álvaro Ruibal Morell y Alejandro Tejerina Bernal*

1. Heterogeneidad tumoral	90
2. Angiogénesis	92
3. Reprogramación metabólica glucídica	96
4. <i>Cancer genome landscape</i>	97

• 6

Bases anatomopatológicas 110

✦ *Ana Patricia Martínez Aguilar, Juan José Ortiz Zapata y Ángel Raúl Lucas Escobar*

1. Histología de la mama 112
2. Histopatología de la mama 114
3. Correlación entre las imágenes radiológicas y las anatomopatológicas 120

• 7

Bases terapéuticas del cáncer de mama 124

✦ *Antonio Tejerina Bernal y Ana de Lara González*

1. Epidemiología 125
2. Conceptos generales 126
3. Guías de tratamiento 134
4. Largas supervivientes 135

• 8

Técnicas de imagen 138

• 8.1

Historia del diagnóstico mamario por imagen (mamografía y ecografía) 138

✦ *José Francisco Rabadán Doreste y Armando Tejerina Gómez*

• 8.2

Tipos de estudios de imagen de mama, protocolos y guías clínicas 148

✦ *Mónica Caba Cuevas*

1. Tipos de estudios de mama 151
2. Protocolos y guías clínicas 155

• 8.3

Mamografía y tomosíntesis 164

✦ *Carmen Estrada Blan*

1. Técnica 168
2. Indicaciones básicas de la mamografía 170
3. Sistemática de lectura de mamografía e informe radiológico 170
4. Hallazgos y semiología radiológica 171

• 8.4

La densidad mamaria: implicaciones 178

✦ *Alejandro Tejerina Bernal y Carmen Estrada Blan*

1. La densidad mamográfica mamaria 180
2. Métodos de medición de densidad mamográfica 181

3. Densidad mamaria y riesgo de cáncer de mama	185
4. Valor de los métodos de imagen complementarios a la mamografía	187
5. La mama densa y sus implicaciones sociales y legales	189

• 8.5

Ecografía de mama	192
--------------------------------	-----

✦ *Lizzet Salazar Loroña*

1. Indicaciones	194
2. Equipamiento y avances	198
3. Técnica	201
4. Interpretación de las imágenes	202

• 8.6

Resonancia magnética de mama	208
---	-----

✦ *Carolina Pérez Domínguez*

1. Técnica	210
2. Semiología BI-RADS	211
3. Indicaciones de la RM	214
4. Protocolo abreviado de RM	219

• 8.7

Mamografía con contraste	222
---------------------------------------	-----

✦ *María José Zubeldía Luzzi*

1. Consideraciones técnicas	224
2. Informe radiológico	226
3. Indicaciones - Aplicaciones clínicas	227
4. Comparación entre técnicas. Ventajas e inconvenientes	231
5. Rendimiento diagnóstico	233

• 8.8

Intervencionismo mamario	236
---------------------------------------	-----

✦ *Alejandro Tejerina Bernal y Alfonso Escalonilla García-Patos*

1. Punción citológica (PAAF)	239
2. Biopsia con aguja gruesa (BAG)	240
3. Biopsia asistida por vacío (BAV)	242
4. Sistemas para tratamiento percutáneo de lesiones mamarias. Biopsia escisional percutánea (BEP)	249
5. Sistema de marcado de lesiones mamarias	250

• 8.9

Marcajes preoperatorios	252
--------------------------------------	-----

✦ *José Francisco Rabadán Doreste*

1. Marcado de lesiones	254
------------------------------	-----

2. Métodos de guiado.....	257
3. Marcado mediante ecografía intraoperatoria.....	262

• 8.10

Diagnóstico por imagen en patología benigna y lesiones de riesgo (B3)	264
--	------------

✦ *Alejandro Tejerina Bernal y Armando Tejerina Gómez*

1. Patología benigna de mama	266
2. Lesiones de riesgo B3	274
3. Consideraciones generales de manejo terapéutico en lesiones B3	278

• 8.11

Diagnóstico por imagen en patología maligna	280
--	------------

✦ *María Cristina Iniesta González*

1. Clasificación histopatológica: implicaciones en la imagen	282
2. Estadificación: clasificación TNM	285
3. Situaciones especiales en el cáncer de mama.....	291

• 8.12

Imagen molecular	294
-------------------------------	------------

✦ *Álvaro Ruibal Morell y Alejandro Tejerina Bernal*

1. BSGI	296
2. PETS de mama.....	296
3. PET de cuerpo entero.....	297
4. Resultados de la ¹⁸ F-PET en patología mamaria	300
5. Otras opciones PET	303
6. Inmuno-PET y PET de inhibidores de los receptores tirosina cinasa	308
7. Teragnosis	311
8. Futuro.....	312

• 8.13

Radiómica en patología mamaria	314
---	------------

✦ *Manuel Piñeiro Fiel y Pablo Aguiar Fernández*

1. ¿En qué consiste un estudio radiómico en oncología?.....	316
2. Radiómica en cáncer de mama.....	319
3. Principales limitaciones	321



1

PRÓLOGO

La imagen médica es una herramienta fundamental en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades de la mama. Su evolución ha sido vertiginosa en las últimas décadas, incorporando nuevas técnicas y aplicaciones que han mejorado la precisión y la seguridad de los procedimientos.

Por otro lado, la patología mamaria es un campo que requiere de un enfoque multidisciplinario y actualizado. El diagnóstico y tratamiento de las enfermedades de la mama han evolucionado notablemente en las últimas décadas gracias al progreso tecnológico y a la integración de diversas disciplinas médicas. En este contexto, la imagen médica se ha convertido en una herramienta esencial para el abordaje de estas patologías, permitiendo una detección temprana, una evaluación precisa y una planificación terapéutica individualizada.

Supone por tanto una gran satisfacción para mí presentar el libro “Imagen Médica en Patología Mamaria”, resultado del arduo trabajo realizado por la Cátedra Extraordinaria de Patología de la Mama de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense. Este proyecto cuenta con el patrocinio y apoyo invaluable de la Fundación Tejerina, una institución dedicada a la docencia e investigación sobre el tratamiento de las enfermedades de la mama. Es un honor poder colaborar en la promoción de esta obra, que brinda una perspectiva integral sobre el uso de la imagen médica en el ámbito de la patología mamaria.

El lector encontrará en estas páginas una obra rigurosa, didáctica y práctica, en la que se tratan de manera exhaustiva los fundamentos físicos, biológicos y clínicos de las técnicas de imagen utilizadas en el estudio de la patología mamaria. Los capítulos abordan desde las bases teóricas hasta las aplicaciones prácticas, incluyendo aspectos fundamentales como la dosimetría de las exploraciones radiológicas de la mama, las bases biológicas de la radiosensibilidad, el uso de la imagen molecular y la radiómica, entre otros temas relevantes.

Cuenta con la participación de reconocidos expertos en el campo, quienes comparten su experiencia y conocimientos en cada uno de los capítulos. Agradezco especialmente a los editores, Alejandro Tejerina Bernal, Álvaro Ruibal Morell y Armando Tejerina Gómez, por su incansable labor en la compilación y organización de este valioso material.

Es importante destacar que este libro no solo se dirige a especialistas en radiología o patología mamaria, sino que también busca ser un práctico libro de consulta para estudiantes de Medicina y un manual de referencia para todos aquellos profesionales de la salud involucrados en el manejo de las enfermedades de la mama. La colaboración interdisciplinaria entre cirujanos, radiólogos, patólogos y oncólogos es fundamental para una atención integral y de calidad.

Quiero felicitar a los editores y a los autores por su excelente labor y agradecerles su generosa colaboración. Espero que este libro sea un referente para todos los interesados en la imagen médica en patología mamaria y que contribuya a mejorar el cuidado de las pacientes con esta enfermedad.

Prof. Javier Arias Díaz

Catedrático de Cirugía. Decano de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid (UCM)



2

BASES FÍSICAS DE LAS TÉCNICAS DE IMAGEN



Javier Mosquera Sueiro
Miguel Pombar Cameán

La imagen médica ha vivido durante las últimas décadas un desarrollo espectacular. La aparición de técnicas novedosas, por un lado, y los importantes avances tecnológicos introducidos en las técnicas tradicionales, por otro, han permitido que el clínico tenga hoy en día una importante gama de modalidades de imagen a su disposición.

Cada una de estas modalidades se basa en distintos principios físicos o en diferentes aplicaciones tecnológicas, por lo que cada una de ellas presenta o resalta una determinada característica o funcionalidad de los órganos y tejidos. En otras palabras, las distintas técnicas presentan visiones parciales del problema clínico, por lo que, además de contemplar las ventajas relativas de cada una de ellas, se deben aprovechar las posibilidades de complementariedad mutua. Este hecho explica la tendencia creciente a la utilización de procedimientos y/o equipos que integran más de una modalidad de imagen, dando lugar así al término "multimodalidad". El rápido desarrollo de los distintos tipos de imagen y su gran variedad de formatos están haciendo del análisis de imagen multimodal una herramienta indispensable en la práctica clínica.

El objetivo del presente capítulo es ofrecer al lector una visión genérica de los fundamentos físicos que sustentan las principales técnicas de imagen médica. Lejos de poder abarcar en el espacio disponible todos los aspectos relativos a esta cuestión, el presente texto se centra básicamente en la descripción del proceso físico subyacente en cada modalidad, el tipo de información contenida en la imagen producida y las características de esta. Bajo este planteamiento se abordan en los siguientes epígrafes la imagen de rayos X, la imagen de medicina nuclear, la imagen de ultrasonidos y la imagen de resonancia magnética nuclear. El contenido del capítulo se completa con un último epígrafe en el que se abordan aspectos dosimétricos concernientes a las dos primeras modalidades, en las que está presente la radiación ionizante.

1 | RAYOS X: MAMOGRAFÍA Y TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA (TC)

Una radiografía es una imagen en la que se registra la radiación de transmisión de un haz de rayos X a través de un paciente. El principio físico de formación de la imagen no es otro que la diferente atenuación de los haces de rayos X en las distintas estructuras ana-

tómicas. Esta diferencia origina un determinado patrón de intensidad en el haz transmitido que, a través del receptor oportuno (en esencia un detector de radiación), se traduce en una determinada imagen de la zona explorada.

Formación de la imagen radiológica

En base a lo expuesto anteriormente, una imagen radiográfica es el resultado de tres procesos físicos independientes: la generación de un determinado haz de rayos X, la interacción de este haz con el medio a explorar y el registro del haz resultante transmitido en un determinado soporte.

Generación del haz de rayos X

Un tubo de rayos X es un dispositivo compuesto por una ampolla de vidrio en cuyo interior hay un alto nivel de vacío. En los extremos opuestos del tubo se disponen dos electrodos: un cátodo y un ánodo. El cátodo, electrodo negativo, es un filamento de tungsteno que al ser calentado desprende electrones por

efecto termoiónico. El ánodo, electrodo positivo, está formado por un soporte de un material conductor, como el cobre o una aleación de molibdeno-grafito, en cuyo extremo se encuentra el blanco, habitualmente también de tungsteno, aunque puede ser de otros materiales. Cuando se aplica una alta diferencia de potencial entre el ánodo y el cátodo, los electrones desprendidos desde el filamento se aceleran hacia el ánodo, adquiriendo gran velocidad antes de colisionar con el blanco. Los rayos X son el producto de la interacción de este haz energético de electrones con los átomos del blanco (**Fig. 1.1**).

La interacción de este haz de electrones con los átomos del blanco

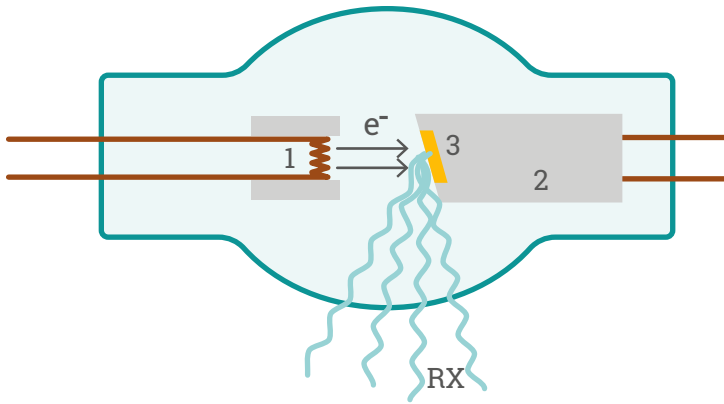


Fig. 1.1: componentes fundamentales de un tubo de rayos X de ánodo fijo: 1. cátodo, 2. ánodo, 3. blanco

produce fundamentalmente calor (99 % de las colisiones), que obliga a la presencia de un sistema de refrigeración. Pero, además de estos procesos térmicos, hay una pequeña parte de los electrones incidentes que interactúan con los átomos del blanco a través de procesos que originan emisión secundaria de radiación electromagnética (fotones), radiación que denominamos rayos X.

El haz de rayos X generado tiene una doble componente: parte de él proviene de desexcitaciones de los átomos del blanco (radiación característica) y parte de procesos de interacción de los electrones incidentes con los núcleos atómicos (radiación de frenado). La radiación característica tiene un espectro discreto que dependerá únicamente del material del blanco,

mientras que la radiación de frenado presenta un espectro continuo con un máximo determinado por la alta tensión (kV) aplicada al tubo.

En resumen, el haz de rayos X estará constituido por una superposición de fotones de múltiples energías, cuya distribución será función, por un lado, del voltaje de operación del tubo, y por otro, de la filtración aplicada. Un aumento del voltaje de operación o la filtración originan una mayor energía media del haz, o, en otras palabras, un endurecimiento del mismo.

Para un voltaje de operación y una filtración dados, la intensidad del haz dependerá de la carga generada en el tubo (mAs), que a su vez será función de la corriente del tubo (mA) y el tiempo del disparo(s).

Interacción de los rayos X con el medio

Si se hace incidir un haz de rayos X sobre un medio material uno puede observar experimentalmente que se producen tres fenómenos simultáneos:

- La atenuación del haz incidente, es decir, el haz transmitido en la dirección de incidencia es menos intenso.
- Generación de radiación dispersa, que emerge del medio en cualquier dirección.
- Ionización del medio de interacción.

La explicación de este comportamiento radica en los modos de interacción de los fotones del haz incidente con los átomos del medio, que en el rango de energía del diagnóstico médico son básicamente dos: interacción fotoeléctrica e interacción Compton. En el primero de ellos, el fotón incidente interacciona con un electrón atómico cediéndole toda su energía y provocando su expulsión del átomo. La consecuencia de este tipo de interacción es doble: absorción total del fotón incidente e ionización del medio. En la interacción Compton

el fotón incidente interacciona también con un electrón atómico y provoca su salida del átomo, pero se genera adicionalmente un fotón disperso de menor energía que el primario. Este tipo de proceso provocará, por tanto, absorción parcial de radiación (transformación en radiación menos energética), ionización y generación de radiación dispersa (**Fig. 1.2**).

El principio de formación de la imagen radiológica no es otro que el diferente comportamiento de los haces de rayos X por la atenuación de los diferentes tejidos. Este diferente comportamiento es tanto cuantitativo como cualitativo. Así, la probabilidad de interacción total (por uno u otro mecanismo) depende tanto del rango energético del haz como de la composición de los tejidos, siendo también diferente la proporción relativa de uno u otro modo de interacción.

Resumiendo, el haz de rayos X transmitido a través del paciente tendrá una determinada distribución espacial de intensidad, reflejo de la diferente atenuación espacial experimentada, lo que constituirá la base de la imagen posterior. Pero no debemos olvidar dos efectos importantes que el proceso ha acarreado paralelamente:

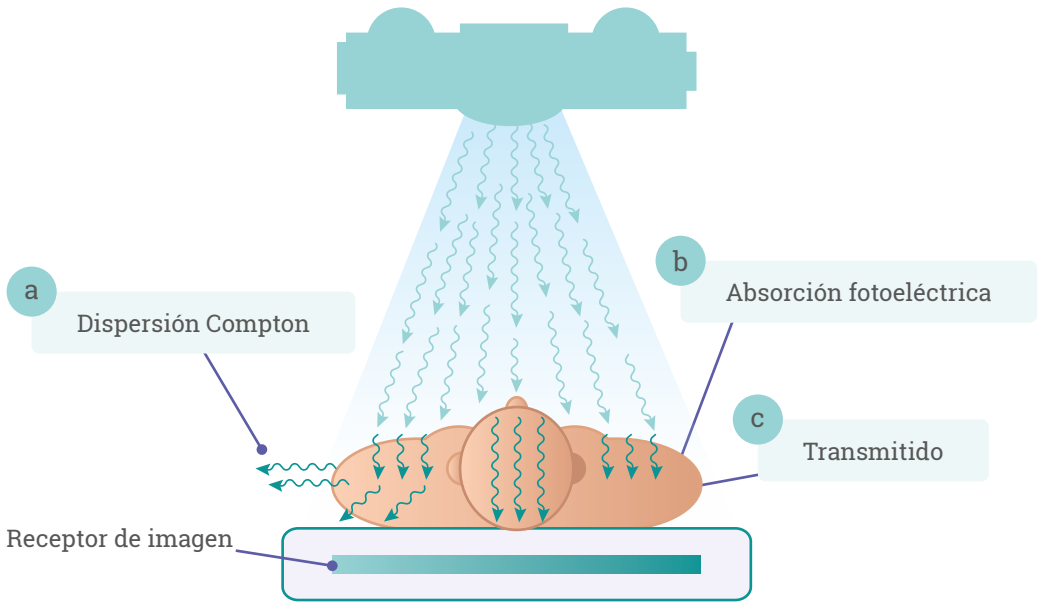


Fig. 1.2: transmisión, absorción y dispersión del haz de rayos X en el paciente (Adaptado de Bushong¹)

- La generación de radiación dispersa, que obligará a la adopción de medidas de protección radiológica.
- Asunción de un determinado nivel de dosis absorbida por el paciente, consecuencia del carácter ionizante de los rayos X.

Registro de la imagen

El proceso de formación de la imagen radiológica termina con el registro del haz de rayos X transmitido en un detector adecuado. Teniendo en cuenta que en el paciente se ha generado también radiación dispersa (sin información

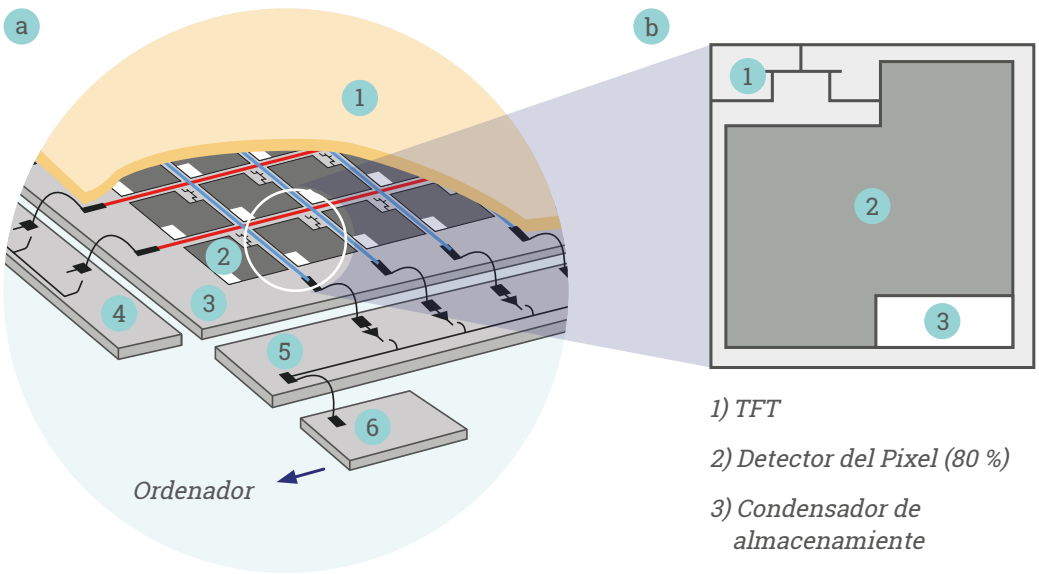
diagnóstica) será preciso minimizar la incidencia de este tipo de radiación sobre el soporte de registro, de cara a no degradar la información del haz primario. Por este motivo, el medio de registro suele ir precedido por un filtro (rejilla antidifusora) especialmente diseñado para este fin.

La placa radiográfica convencional, compuesta básicamente por una emulsión de sales de plata, ha sido durante décadas el soporte fundamental de registro. La propia placa en sí no es demasiado sensible a los rayos X, pero sí a la luz, por lo que ha de utilizarse un material intermedio (cartulina de refuerzo), donde los rayos X sí interaccionan

fuertemente, para transformar estos en luz visible, la que a su vez impresionará la placa en última instancia. Por supuesto, la utilización de este soporte precisará del revelado posterior de la placa.

Desde hace algunos años, la placa radiográfica ha ido paulatinamente cediendo terreno a otro tipo de soportes diseñados para proporcionar una imagen digital. Existen diferentes dispositivos de este tipo, pudiendo agruparse en dos categorías genéricas:

○ **Sistemas indirectos:** también conocidos como CR (*Computerized Radiography*), en los cuales se utilizan chasis similares a los de cartulina-película, pero que contienen como detector un fósforo fotoestimulable. El fósforo expuesto almacena parte de la energía del haz de rayos X incidente como imagen latente y se lee posteriormente iluminándolo mediante un haz láser, produciendo la emisión de energía almacenada en forma de luz, de menor longitud de onda (azul o



- 1) Fósforo de Centelleo
- 2) a-Si
- 3) Sustrato de vidrio
- 4) Controladores de direcciones
- 5) Amplificador/multiplexor
- 6) Convertidor A/D

- 1) TFT
- 2) Detector del Pixel (80 %)
- 3) Condensador de almacenamiento

Fig. 1.3: a) Esquema de un panel detector de silicio amorfo con capa de fósforo de centelleo; b) Detalle de un pixel del panel detector con transistor TFT y condensador de almacenamiento (Adaptado de Bushong¹)

ultravioleta) que la del láser. Esta luz emitida desde cada punto del fósforo se convierte en señal eléctrica (pixel).

- **Sistemas directos:** el haz de rayos X impresiona directamente el panel detector (*flat panel*) generando una imagen digital. En la actualidad existen dos tipos diferentes de radiografía directa con matriz activa. En el primero, una capa de selenio amorfo (a-Se) detecta los rayos X y las cargas generadas se almacenan en un condensador en cada pixel individual, para a continuación leerse usando una matriz de transistores de película delgada (TFT). El otro tipo de radiografía directa utiliza una primera capa de fósforo que al absorber los fotones de rayos X emite luz, que a su vez es detectada por un panel de silicio amorfo fotoconductor (a-Si) y leída por una matriz activa como en el caso anterior. Cada pixel está formado por una capa de a-Si sensible a la luz, un condensador y un TFT.

Mamografía

La mamografía es una técnica radiográfica especial orientada específicamente a la exploración de la glándula mamaria. Las caracterís-

ticas anatómicas de la zona a explorar condicionan el diseño particular de los equipos, las características de los haces empleados, así como los dispositivos de registro utilizados.

Aparte del diseño mecánico de los equipos (**Fig. 1.4**), la diferencia fundamental entre un mamógrafo y un equipo convencional de rayos X radica en las características físicas de los haces empleados. El tejido glandular y el adiposo poseen números atómicos efectivos y densidades másicas similares, por lo que el espectro de



Fig. 1.4: imagen de un mamógrafo en el que se observan sus componentes fundamentales: alojamiento del tubo, compresor y bucky (sistema que integra la rejilla y el sistema de registro de la imagen). **a)** Tubo de RX; **b)** Compresor; **c)** Detector

rayos X de estos equipos deberá favorecer la absorción diferencial en estos tejidos. Así, en mamografía se utiliza un rango de kilovoltajes (o lo que es lo mismo, energía) sensiblemente inferior al resto de técnicas radiográficas (25-35 kV frente a 50-150 kV), pero también se usan blancos y filtros específicos de esta técnica. La razón de ello radica en la singularidad de la zona a explorar, compuesta toda ella de diferentes tejidos blandos, es decir, de atenuación parecida. La utilización de energías bajas favorece la interacción por efecto fotoeléctrico frente al Compton, lo que se traduce en un aumento del contraste de la imagen que permitirá discernir estructuras de densidades parecidas. La utilización de haces poco energéticos conlleva un precio, su escaso poder de penetración, lo que a su vez obliga a aumentar la intensidad del haz (es decir, la dosis) de cara a tener señal suficiente para formar la imagen. La utilización de blancos y filtros específicos también obedece a la necesidad de optimizar calidad de imagen y dosis absorbida.

La mamografía es, por supuesto, una imagen de proyección, por lo que la realización de al menos dos proyecciones distintas (craneocaudal y oblicuamediolateral) es una

práctica habitual de cara a disponer de una información tridimensional de la zona explorada. En mamas muy densas, en las que el tejido glandular normal puede enmascarar lesiones irregulares o simular falsos positivos, la “tomosíntesis” permite reducir o eliminar la superposición del tejido y diferenciar estructuras en diferentes planos.

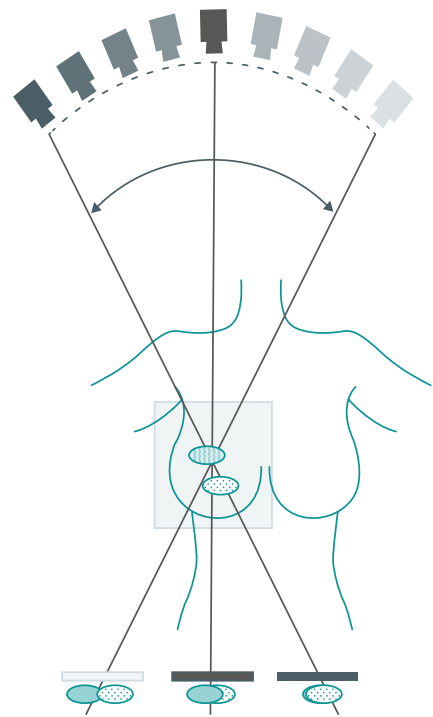


Fig. 1.5: esquema del funcionamiento de la tomosíntesis

El principal objetivo de la tomosíntesis de mama es eliminar la superposición de tejidos, lo que se consigue mediante la adquisición de una serie de exposiciones con

diferentes ángulos. Los datos generados son procesados para generar un volumen de imágenes que componen la totalidad de la mama y que son visualizados como múltiples imágenes de diferentes planos de la mama. En la tomosíntesis el tubo se mueve para adquirir imágenes en múltiples ángulos (desde 15° a 50° dependiendo del fabricante), mientras el tubo de rayos X se está moviendo o al llegar al ángulo de adquisición, se para y realiza la adquisición antes de moverse al ángulo siguiente, lo que permite que todas las adquisiciones se realicen sin movimiento del tubo.

Después de la adquisición, la información se reconstruye para

ser visualizada en distintos planos. La distancia entre un plano y el siguiente es crítica para la visualización de las estructuras más pequeñas y suele ser de 0,5 o 1 mm. La visualización puede hacerse también por bloques de planos. La visualización en bloques ayuda a la caracterización de grupos de microcalcificaciones, ya que da una imagen real del número de calcificaciones que forman el grupo.

La imagen sintetizada tiene la finalidad de proporcionar al radiólogo una imagen de visualización 2D, cuya principal misión es poder comparar con las imágenes anteriores de la paciente.

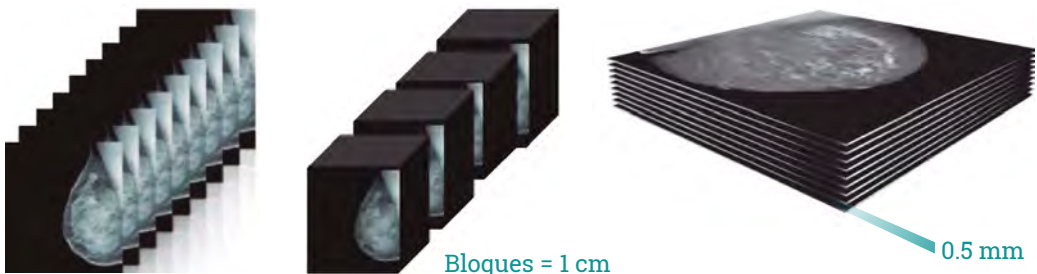


Fig. 1.6: tomosíntesis: planos de adquisición y visualización. Bloques de visualización

Tomografía Computarizada (TC)

La TC se basa en la obtención de un gran número de proyecciones de la zona a explorar, cubriendo un ángulo total de 360° , a partir de las cuales reproducir tridimensional-

mente la estructura de la zona explorada en el paciente.

Para este propósito, en un equipo de TC el tubo de rayos X se monta

sobre una estructura giratoria en forma de anillo, permitiendo la incidencia del haz sobre el paciente desde cualquier ángulo. Para el registro del haz transmitido se precisa que el receptor de imagen esté siempre opuesto al tubo, para lo cual deberá girar de forma solidaria con este o, alternativamente, ser fijo cubriendo una circunferencia de detección (**Fig. 1.7**).

El sistema de detección consta de una bancada de detectores individuales de estado sólido, cuyo funcionamiento se basa en la conversión inicial del haz de rayos en luz en cristales de centelleo y

una posterior conversión de la luz en señales eléctricas por medio de fotodiodos. Los sistemas detectores cuentan con cientos de elementos a lo largo del arco detector (generalmente unos 800 - 1000 elementos), con decenas e incluso cientos de filas contiguas de detectores alineadas a lo largo del eje de rotación.

Las múltiples proyecciones obtenidas son almacenadas en una única matriz llamada sinograma, a la cual se le aplica un algoritmo de reconstrucción, pudiendo ser de retroproyección filtrada, de reconstrucción iterativa o basado en Inteligencia Artificial (IA).

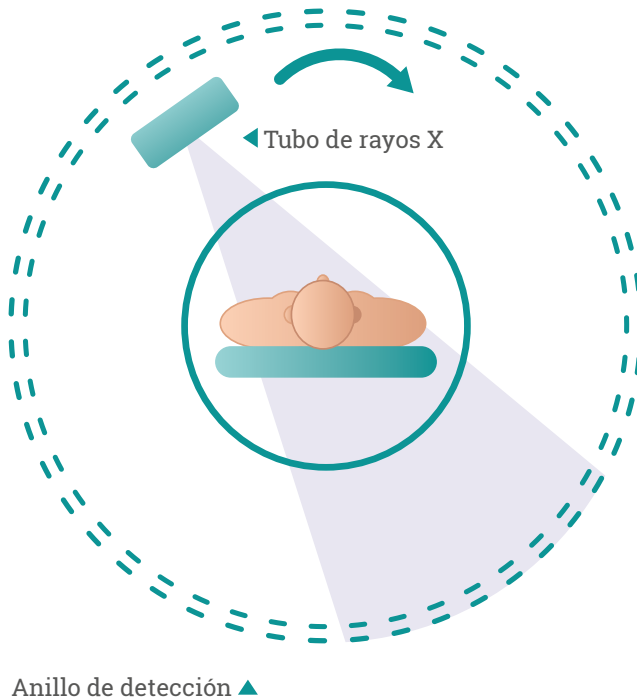


Fig. 1.7: esquema del estativo de un equipo de TC con anillo de detección fijo

Los equipos de TC, además de escanear en el modo “axial”, son capaces de escanear en “espiral” (también llamado “helicoidal”). Además, hoy en día los sistemas de TC son capaces de obtener imágenes de múltiples cortes simultáneamente, permitiendo adquirir hasta 320 imágenes en un solo giro del tubo de rayos X (**Fig. 1.8**).

Los equipos de última generación, denominados “multicorte” o “multi-detector”, utilizan un haz de varios centímetros de ancho, que es leído por una matriz bidimensional de detectores, con lo que se consigue el registro simultáneo de varias secciones axiales y el consiguiente ahorro de tiempo. El número y el tamaño de los detectores de la matriz de lectura estarán directamente relacionados con la resolución espacial del equipo.

La fase de adquisición de una exploración de TC consistirá en el registro electrónico de las múltiples proyecciones lineales de cada sección axial (corte) contemplada, cuyo número será función de la longitud total de paciente a explorar y el espesor de cada una ellas. A la fase de adquisición le sigue un proceso denominado de “reconstrucción de la imagen”, en el que, para cada sección axial, y a partir de sus respectivas proyecciones, se persigue

la obtención de un mapa bidimensional de atenuación de los rayos X en dicha sección. El resultado del proceso de reconstrucción es la obtención de una imagen digital de cada sección de paciente explorada, en la que a cada pixel se le asocia un valor, denominado número de TC o Unidades Hounsfield (UH), que está directamente relacionado con el grado de atenuación del haz en el paciente. De esta forma, estructuras densas, como por ejemplo el hueso, se corresponderán en la imagen con números de TC muy altos (entre +300 y +1000), mientras que estructuras muy ligeras, como por ejemplo los pulmones, estarán en el otro extremo (entre -200 y -900), la mayoría de tejidos blandos están representados por valores en el rango de 20 a 70 UH, mientras que el número TC del aire de -1000 y el del agua 0.

El resultado de la exploración constará de una secuencia de imágenes axiales (cortes) que nos proporcionarán una “visión” tridimensional del paciente basado en la atenuación diferencial del haz en los diferentes tejidos. La imagen se reconstruye sobre una retícula cuadrangular que recibe el nombre de matriz y cada uno de los elementos que la componen es un pixel. En la actualidad se utiliza habitualmente una matriz de 512x512, aunque exis-

ten matrices de 1024x1024. Aunque la imagen es bidimensional, la matriz representa realmente un sistema tridimensional, en el que cada uno de sus elementos será un elemento de volumen (voxel) cuya información se refleja bidimensionalmente por un pixel.

Después de la investigación pre-clínica y el desarrollo durante la

década de 1970, la TC se ha convertido rápidamente en una modalidad de imagen indispensable en diagnóstico. La **Fig. 1.8** proporciona una visión general de la evolución de los diferentes tipos de tecnologías de TC, organizados según la configuración del detector, la cobertura del campo de visión axial, la configuración de adquisición axial, y la cobertura longitudinal.

Características de la imagen de RX

La característica física más destacable de la imagen de RX es su gran resolución espacial, parámetro físico que mide la capacidad de un sistema de imagen para discernir objetos muy próximos espacialmente. En otras palabras, la resolución espacial mide el grado de detalle ofrecido por la imagen, aspecto en el que la imagen radiológica, ya sea convencional o tomográfica, es imbatible frente a otras técnicas, siendo sus valores típicos del orden de décimas de milímetro.

Es de destacar el caso especial de la imagen mamográfica, en la que se alcanza un nivel de resolución excelente. Con película radiográfica se consigue la mayor resolución espacial de todas las técnicas de imagen, 0,03 mm, pero

incluso los sistemas digitales ofrecen muy buenos niveles, entre 0,05 y 0,1 mm, gracias a la reducción del tamaño de pixel que permite el tamaño de la imagen.

Otro aspecto físico a considerar cuando se habla de calidad de imagen es el contraste, que se define como la capacidad del sistema para diferenciar una estructura de su entorno (fondo u otras estructuras vecinas). Como la imagen de rayos X está basada en el grado de atenuación del haz en las diferentes estructuras, habrá buen contraste entre estructuras cuando haya gran diferencia en atenuación entre ellas (por ejemplo, hueso y tejido blando), pero será menor cuando esta sea parecida (tejidos blandos).

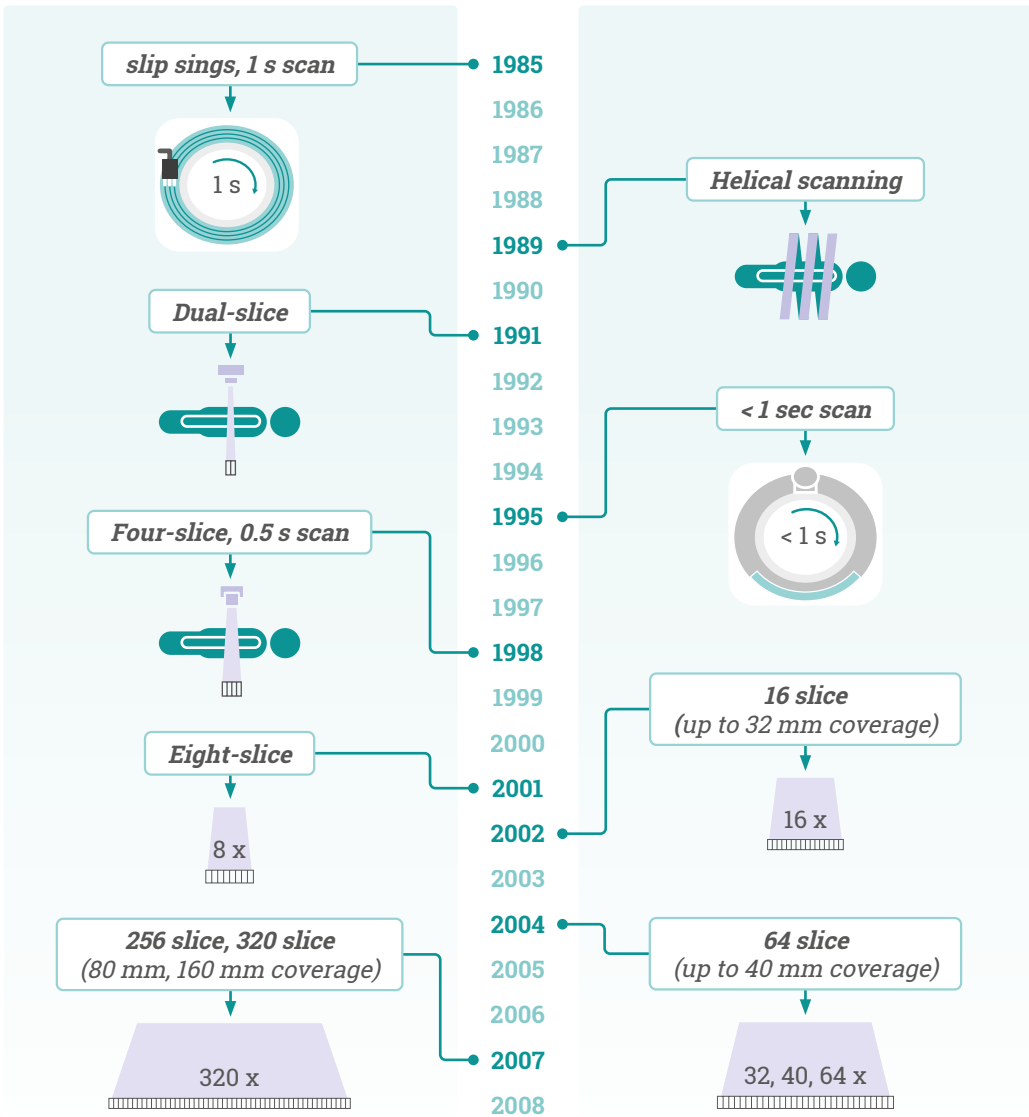


Fig. 1.8: cronología de los avances tecnológicos de la TC

Ambos parámetros comentados son dependientes tanto del haz concreto de rayos X generado como del sistema de registro empleado. Así, por ejemplo, los haces menos energéticos (pocos kV) ofrecen generalmente mejor contraste que los de mayor energía, así como

las películas radiográficas ofrecen una resolución algo mejor que los sistemas digitales. En cualquier caso, puede decirse que la imagen de rayos X proporciona una información anatómica de gran calidad, con muy buena resolución espacial y buen contraste entre estructuras.

2 | IMAGEN NUCLEAR

La imagen de medicina nuclear se basa en la detección de la radiación emitida por una sustancia radiactiva (radiofármaco o radiotrazador) previamente administrada al paciente. Las imágenes nucleares son, por tanto, "imágenes de emisión", en contraposición a las de transmisión de RX. A diferencia de estas, la fuente de radiación en la imagen nuclear es el propio paciente, por lo que los equipos utilizados en esta disciplina son, esencialmente, detectores orientados al registro de esta radiación. La imagen formada a partir de ellos mostrará información sobre la distribución espacial del radiofármaco, sobre la que se basa el potencial diagnóstico de la disciplina.

Los diferentes estudios de imagen nuclear pueden englobarse en tres modalidades básicas: gammagrafía convencional, SPECT (*Single Photon Emission Computed Tomography*) y PET (*Positron Emission Tomography*). La primera es una imagen de proyección, mientras la segunda es una imagen tomográfica, utilizándose en ambas los mismos radiotrazadores y los mismos equipos de detección (gammacámaras). La tercera modalidad es una técnica más novedosa, también tomográfica, en la que se utilizan tanto radiofármacos como equipos específicos.

Radiofármacos en gammagrafía y SPECT

Un radionucleido (radioisótopo) es aquel que, de forma espontánea, experimenta una transformación de su núcleo a través de la emisión de energía. En una muestra dada esta transformación se realiza de forma paulatina, con una determinada cadencia característica de cada sustancia. De este modo, el número de transformaciones que ocurren por unidad de tiempo será función,

tanto del tamaño de la muestra, como del radioisótopo en cuestión. La magnitud anterior se denomina "actividad" de la muestra radiactiva, y se mide en Curios (Ci) o en desintegraciones por segundo, ($1 \text{ Ci} = 3.7 \times 10^{10} \text{ d/s}$, 1 d/s recibe el nombre de bequerelio (Bq)). El tiempo necesario para que la mitad de una determinada muestra se desintegre y, por tanto, su actividad se reduzca a la

mitad, se denomina semiperíodo de desintegración de dicha sustancia.

Un radiofármaco es una sustancia con unas determinadas propiedades farmacocinéticas que incluye en su composición un radioisótopo. Gran parte de los radiofármacos utilizados en gammagrafía convencional y SPECT son compuestos que incorporan como trazador un isótopo del tecnecio, el ^{99m}Tc , que emite radiación gamma monoenergética de 140 keV. Existe una gran variedad de compuestos tecneciados orientados a determinados tipos de exploraciones, aunque existen también radiofármacos con trazadores alternativos (^{131}I , ^{67}Ga , ^{201}Tl , etc).

Las características físicas que ha de tener un radioisótopo para su utilización como marcador en estas técnicas son:

- Deben ser un emisor gamma primario o secundario, puesto que la radiación gamma es la que forma la imagen.
- El rango energético de esta radiación debe estar entre los 140 y 300 keV, intervalo para el que suelen estar optimizados los equipos de detección.
- Deben tener semiperíodos radiactivos relativamente cortos (horas-días), de cara a reducir la dosis absorbida por el paciente.

Formación de la imagen gammagráfica

Las gammacámaras (**Fig. 2.1a**) son los equipos de detección que permiten la obtención de gammagrafías convencionales (imágenes planas) y también los utilizados en la técnica tomográfica de SPECT. El corazón de estos equipos se halla en el cabezal detector, normalmente montado sobre una estructura giratoria que permite diferentes orientaciones del mismo sobre el paciente. En el interior del cabezal se encuentran tres elementos básicos que inter-

vienen en el proceso de formación de la imagen:

- **Colimador:** placa de plomo con una serie de orificios distribuidos uniformemente cuya función es permitir que únicamente la radiación que incide perpendicularmente sobre el plano de detección llegue al cristal de centelleo. Cada equipo está dotado de diferentes colimadores intercambiables según el radioi-

sótopo y tipo de exploración en cuestión.

- **Cristal de centelleo:** lámina de cristal de NaI que constituye el detector propiamente dicho del sistema. Cuando la radiación interacciona con el cristal se produce una cascada de luz en el interior del mismo.
- **Conjunto de tubos fotomultiplicadores (fototubos):** dispositivos electrónicos sensibles a la luz que generan una señal eléctrica proporcional a la intensidad de luz recibida.

El principio de operación de la gammacámara es el siguiente: cada vez que un fotón alcanza el cristal se produce una cascada de luz que, a su vez, genera señales de diferente amplitud en los fototubos cercanos, siendo estas tanto más intensas cuanto más próximo esté el fototubo al punto de interacción en el cristal (**Fig. 2.1b**). A partir de estas señales, mediante un determinado tratamiento matemático (algoritmo de Anger), es posible determinar la posición del impacto del fotón en el plano de detección. De esta forma, el proceso de adquisición de la imagen no es otro que la determinación sucesiva de estos puntos de impac-

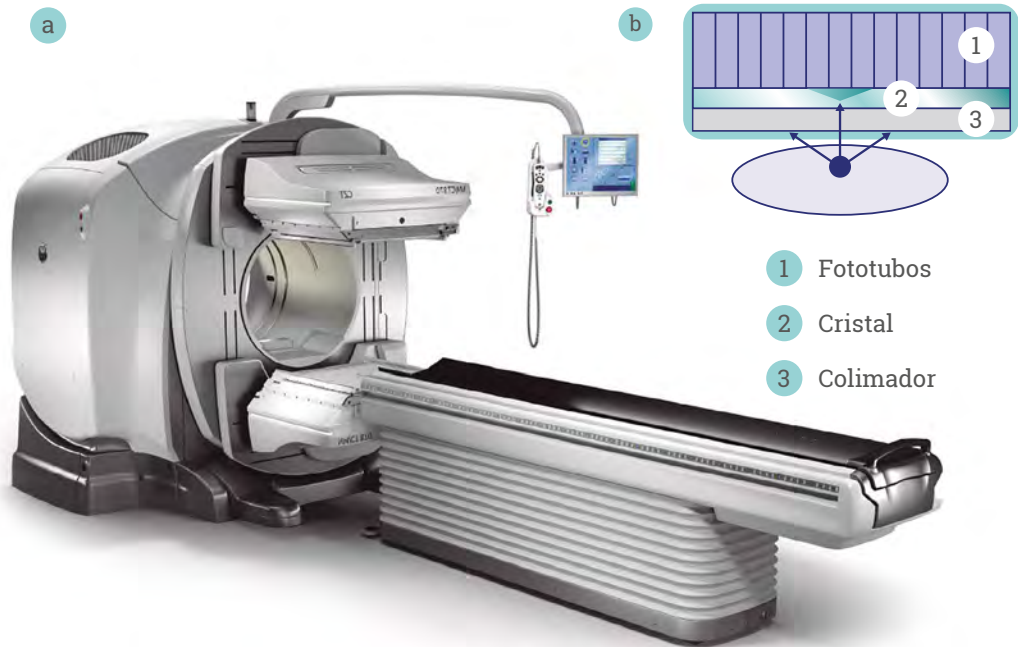


Fig. 2.1: a) Aspecto externo de una gammacámara SPECT-CT de dos cabezales; b) Sección de un cabezal mostrando sus componentes y el proceso de detección

to y su asignación a un determinado píxel de una matriz arbitraria (64x64, 128x128) en la que se divide el plano de detección.

Como el acceso al cristal está filtrado por la acción del colimador, la estadística acumulada en los diferentes píxeles de la matriz de adquisición será reflejo de la proyección

de la distribución de actividad sobre el plano de detección, aunque habrá cierta degradación debido a la llegada al cristal de una componente de la radiación dispersa originada en el paciente. La utilización, por ejemplo, de una escala de grises para representar la estadística acumulada en los diferentes píxeles nos proporciona la imagen final.

Imagen nuclear tomográfica: SPECT e imagen híbrida SPECT-CT

Como se ha comentado previamente, el(los) cabezal(es) de la gammacámara están montados sobre una estructura giratoria que permite tomar imágenes desde diferentes orientaciones. Esta cualidad permite que se pueda generar una imagen tomográfica a partir de la adquisición de una secuencia de proyecciones angulares. Este es el fundamento de la técnica de SPECT, que viene a ser en la imagen nuclear lo que el TC representa en la imagen radiográfica.

Como el proceso de adquisición en la imagen nuclear es relativamente lento, las gammacámaras actuales suelen estar dotadas de más de un cabezal de detección (2 o 3, por lo general), lo que permite la toma simultánea de más de una proyec-

ción, con el consiguiente ahorro de tiempo.

En una exploración de SPECT, además de los parámetros relativos a la toma de cada proyección (tiempo de adquisición, tamaño de matriz, etc.), habrá de definirse también la secuencia angular de proyecciones a tomar (cada 3 o 6 grados es lo usual).

Al igual que ocurre en la TC, la SPECT conlleva la necesidad de un proceso de reconstrucción de la imagen, en el que se utilizan algoritmos similares a los empleados en aquella. El resultado final es la reproducción de la distribución tridimensional de trazador en la zona explorada, que podrá ser visualizada como secuencia de imágenes axiales, coronales o sagitales.

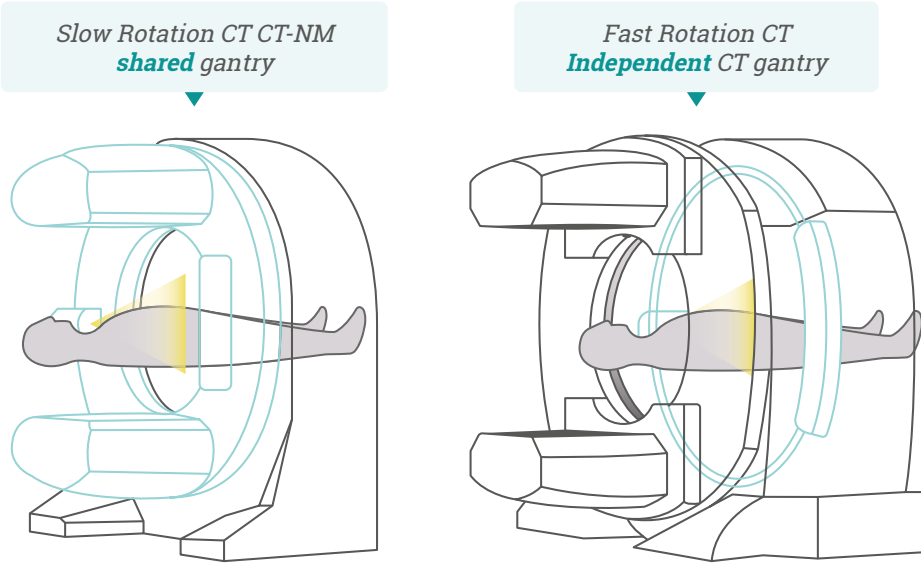


Fig. 2.2: evolución de los equipos híbridos SPECT-CT

La conjunción de una gammacámara SPECT junto con un TC de rayos X en el mismo equipo, da lugar a los equipos híbridos SPECT-CT que permiten adquirir las imágenes anatómicas (RX) y funcionales (MN) en un único estudio. Esta técnica híbri-

da ha mostrado que mejora la sensibilidad y la especificidad de los estudios gammagráficos, a la vez que acorta los tiempos de adquisición y dan lugar a imágenes corregidas por atenuación que facilitan el mejor análisis de las mismas.

Radiofármacos en PET

Los radiofármacos usados en PET han de ir marcados con un tipo particular de radioisótopos, denominados β^+ , cuya desintegración radiactiva se caracteriza por la emisión de un positrón (antipartícula el electrón). Una vez es emitido, el positrón recorre una cierta distancia (inferior a 2 mm en tejido biológico) antes de interactuar con un elec-

trón del medio y experimentar una "reacción de aniquilación". Este es un proceso mediante el cual electrón y positrón desaparecen, produciéndose en su lugar dos rayos gamma de 511 keV cada uno. Estos dos fotones emergen del punto de interacción en cualquier dirección, pero siempre en sentidos opuestos (**Fig. 2.3**).

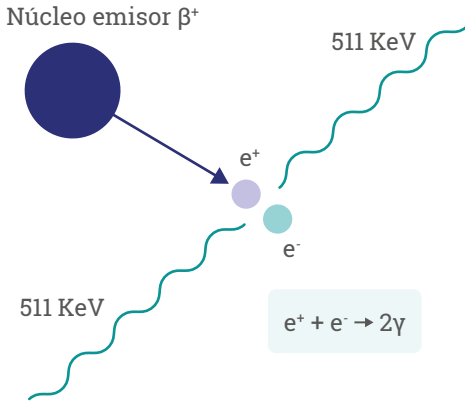


Fig. 2.3: reacción de aniquilación del positrón emitido con un electrón del medio

De forma efectiva, entonces, una desintegración β^+ se caracteriza por la emisión simultánea de dos fotones de 511 keV que emergen en sentidos opuestos. Los tomógrafos utilizados en PET están diseñados para la detección de este tipo particular de emisión y a partir ella reconstruir la distribución espacial del trazador.

La mayoría de los radioisótopos β^+ se caracterizan por tener semiperío-

dos muy cortos (desde pocos minutos hasta pocas horas), circunstancia por la que es recomendable que el centro de producción del radiofármaco esté próximo al centro de exploración, pues lo contrario obligaría a generar gran cantidad de radiactividad en el centro de producción para que llegase al centro receptor la necesaria para el uso clínico.

Hasta la actualidad, la gran mayoría de las exploraciones de PET se realizan con un único radiotrazador: la molécula ^{18}F -fluorodeoxiglucosa (FDG), un tipo de glucosa marcada con un radioisótopo del flúor. La imagen PET de FDG proporcionará, por tanto, información sobre el metabolismo de esta sustancia, de alta significación diagnóstica en áreas como la oncológica. Otros radioisótopos PET son el C-11, con un semiperiodo de 20 minutos y el Ge-68 con un semiperiodo de 68 minutos.

Formación de la imagen PET

Al igual que la gammacámara, un tomógrafo PET basa su principio de operación en la interacción de la radiación en cristales de centelleo, aunque las geometrías de detección de ambos equipos son completamente diferentes. En los equipos PET se utiliza un gran número

de pequeños cristales dispuestos en varios anillos paralelos (aunque existen configuraciones alternativas), delimitando de esta forma un volumen cilíndrico de exploración. La longitud axial del campo de visión, el número de anillos de detección que la componen y el número

de cristales de cada uno de ellos es característico de cada equipo. También hay diferencias entre equipos en el cristal de centelleo utilizado, siendo el germanato de bismuto (BGO) el más utilizado.

A diferencia de los detectores analógicos, la tecnología de los nuevos detectores digitales permite la detección y el conteo de los fotones de luz producidos por el centelleador que son contados directamente por el chip, produciendo una señal binaria pura (0 o 1). Esto se logra sin la necesidad de amplificación o la conversión de la señal analógica a digital fuera del chip, minimizando ruido de la señal, lo que mejora sustancialmente las prestaciones de la imagen.

De cara a simplificar la electrónica de lectura, los diferentes cristales individuales se agrupan en bloques de

detección, formado cada uno de ellos por una matriz de cristales (6x6, 6x8) acoplada a cuatro tubos fotomultiplicadores. El proceso de detección es el siguiente: cuando un rayo impacta en alguno de los cristales del bloque se produce una cascada de luz en el este que, a su vez, genera determinadas señales eléctricas en los fototubos. El análisis relativo de estas señales (algoritmo de Anger) permite determinar el cristal de impacto.

Pero el principio de operación de la PET no es registro de rayos individuales, sino de parejas de rayos gamma producidos simultáneamente en procesos de aniquilación (**Fig. 2.4**). Para este fin existe un circuito electrónico de coincidencia que registra cuando dos rayos alcanzan sendos cristales en un intervalo temporal de pocos nanosegundos. Cuando se da esta circunstancia se entiende que un suceso de aniquila-

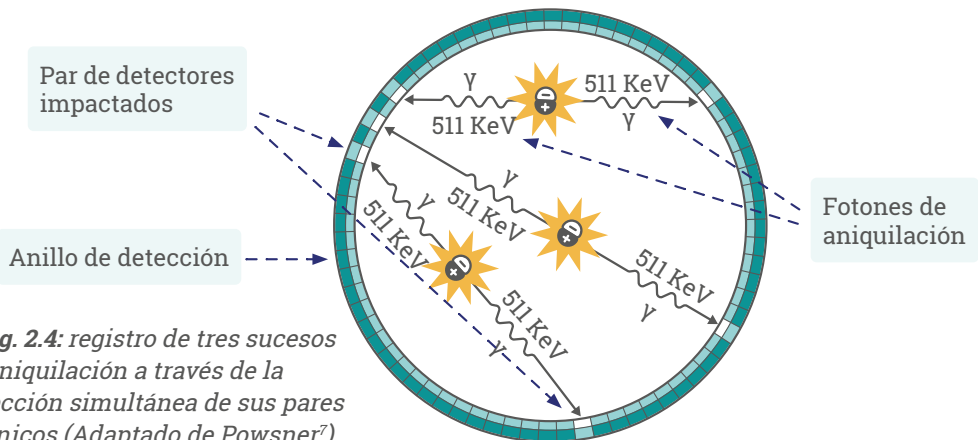


Fig. 2.4: registro de tres sucesos de aniquilación a través de la detección simultánea de sus pares fotónicos (Adaptado de Powsner⁷)

ción ha tenido lugar en algún punto de la línea que une los dos cristales impactados (línea de respuesta).

El registro simultáneo de los dos fotones de aniquilación permite además discriminar la radiación primaria emitida por el paciente de la de otro origen (colimación electrónica), por lo que la presencia de un colimador físico no es necesaria. Aun así, la señal tendrá una cierta componente de contaminación debida al registro de sucesos de coincidencia erróneos originados, fundamentalmente, por procesos de dispersión de alguno de los fotones de aniquilación antes de alcanzar el detector.

Una adquisición PET, por tanto, no es más que en el registro sucesivo de sucesos de aniquilación en las diferentes líneas de respuesta del siste-

ma, una por cada pareja de cristales individuales. Este elevado conjunto de datos estadísticos son la base del posterior proceso de reconstrucción, en el que, al igual que en TC y SPECT, se utilizan determinados algoritmos matemáticos para determinar la distribución espacial de radiofármaco.

La conjunción de una gammacámara SPECT junto con un TC de rayos X en el mismo equipo, da lugar a los equipos híbridos SPECT-CT que permiten adquirir las imágenes anatómicas (RX) y funcionales (MN) en un único estudio. Esta técnica híbrida ha mostrado que mejora la sensibilidad y la especificidad de los estudios gammagráficos, a la vez que acorta los tiempos de adquisición y dan lugar a imágenes corregidas por atenuación que facilitan el mejor análisis de las mismas.

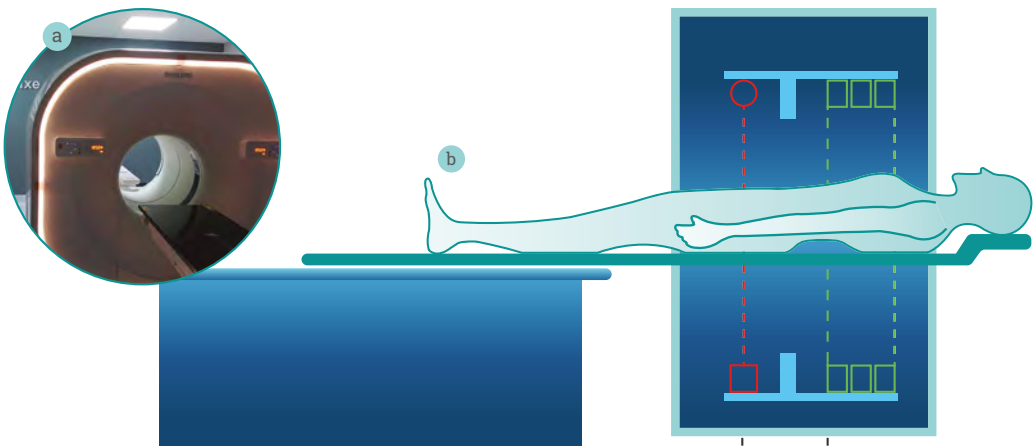


Fig. 2.5: **a)** Vista externa del tomógrafo PET-TC del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela; **b)** Esquema de un tomógrafo PET-TC

Un aspecto diferenciador de la imagen PET frente a la imagen de gammacámara es su capacidad para proporcionar información de tipo cuantitativo sobre el metabolismo de una determinada estructura anatómica (por ejemplo, un tumor). Dicha medida se realiza a través de la evaluación sobre la imagen de un parámetro denominado SUV (*Standard*

Uptake Value) que mide la concentración de actividad captada en una determinada región espacial respecto de la administrada. La incertidumbre asociada a la determinación de este parámetro es importante, pero, aun así, su estimación se realiza de forma rutinaria pues supone una valiosa información adicional a la mera interpretación cualitativa de la imagen.

Características de la imagen nuclear

El aspecto más llamativo de la imagen nuclear es la poca definición anatómica (resolución) que ofrece frente a otras técnicas de imagen. Obviamente este no es el fin que persigue, para el que existen técnicas más apropiadas, pues su potencial diagnóstico se basa en el patrón de captación del radiofármaco. En otras palabras, la información proporcionada es de tipo metabólico o funcional más que morfológico. A este respecto conviene destacar la disponibilidad actual de equipos híbridos (SPECT-TC, PET-TC o PET-RM), en los que sobre un mismo estativo se montan un equipo de imagen nuclear y uno de imagen anatómica. Estos equipos permiten el registro de ambas imágenes en la misma exploración, con la consiguiente potenciación de información diagnóstica.

La resolución espacial típica de una gammagrafía o un estudio SPECT es del orden de un centímetro, llegándose a 5 mm en el caso del PET, valores en absoluto comparables a los de la imagen radiográfica. Tampoco el contraste ofrecido por la imagen nuclear es bueno, pues la proporcionalidad esperable entre estadística de detección y distribución real de radiofármaco está siempre degradada por la presencia de cierta componente de radiación dispersa que consigue alcanzar el detector.

La unión de los dos sistemas de imagen en un mismo equipo híbrido MN/TC permite, mediante la fusión de ambas imágenes, unir las ventajas de la imagen anatómica de los rayos X, con resoluciones menores a 1 mm, con las ventajas de las imágenes funcionales de los procesos bioquímicos en la Medicina Nuclear.

3 | IMAGEN DE ULTRASONIDOS

La ecografía o ultrasonografía es una técnica de imagen basada en la reflexión de haces ultrasónicos en zonas de transición entre tejidos. La información ofrecida por la imagen ecográfica es, por tanto, de tipo morfológico o estructural, pues es consecuencia de las propiedades mecánicas de la zona explorada.

Al margen de sus características físicas, la imagen de ultrasonidos

ofrece una serie de ventajas que ninguna otra técnica consigue aunar, como son: la ausencia de radiación ionizante, la generación de la imagen en tiempo real y la portabilidad y bajo coste de los equipos utilizados. Por todo ello, es hoy en día una modalidad de demanda creciente en muchas especialidades médicas.

Características de los ultrasonidos

Sonidos y ultrasonidos

El sonido es una onda mecánica originada por la vibración de un cuerpo elástico que es propagada por un medio material (la propagación en el vacío es imposible, a diferencia de las ondas electromagnéticas). Cuando el sonido se propaga provoca que las moléculas del medio vibren en la dirección de propagación de la onda, creando zonas de mayor densidad molecular (zonas de compresión) y zonas de menor densidad (zonas de rarefacción). En otras palabras, se crea un patrón sinusoidal de variación de la presión en el medio de propagación (Fig. 3.1).

La distancia de una compresión a la siguiente (distancia entre picos de la onda) se denomina longitud de onda (λ) y está relacionada con la velocidad de la onda en el medio a través de expresión $v = \lambda * f$, donde f es la frecuencia de oscilación de las moléculas expresada en ciclos/s (Hz).

Los ultrasonidos son ondas sonoras con frecuencias superiores al rango de sensibilidad del oído humano, cuyo límite superior es 20 kHz. El intervalo de frecuencias típico utilizado en ultrasonografía clínica está comprendido entre 1 y 15 MHz. La velocidad del sonido en tejido blando es aproximadamente 1540 m/s, por lo que el rango de

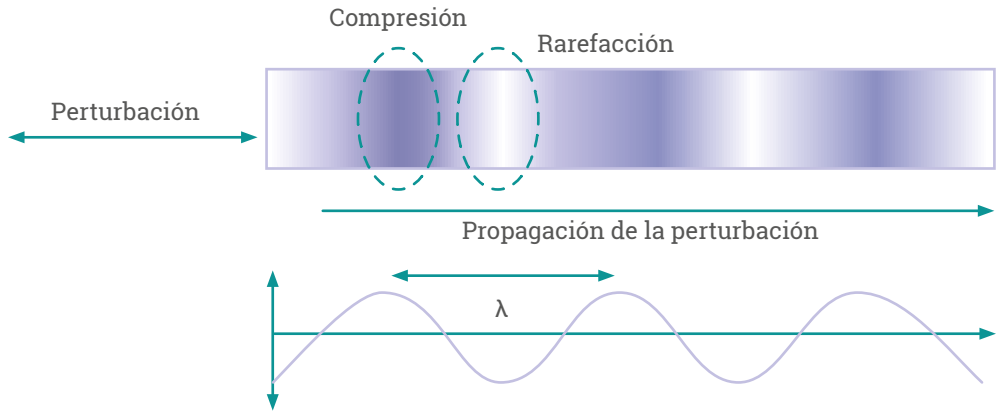


Fig. 3.1: la propagación del sonido en el medio genera zonas periódicas de compresión y rarefacción molecular

longitudes de onda de los ultrasonidos clínicos estará entre 0,1 y 1,5 mm (resultado de aplicar la ecuación anterior).

Otro parámetro relevante de una onda sonora será su intensidad, que vendrá determinada por el grado de compresión o rarefacción respecto del equilibrio (altura de la onda sinusoidal).

Propagación de los ultrasonidos

La velocidad de propagación de una onda ultrasónica en un determinado medio es función de dos características de este: su densidad y su compresibilidad. La impedancia acústica (Z) de un determinado medio es un parámetro relacionado con estas dos magnitudes que caracteriza la propagación de la onda en dicho medio. Z es alto para me-

dios densos y poco compresibles y bajo en la situación contraria.

Cuando un haz ultrasónico se encuentra una interfase entre tejidos (zona de cambio de impedancia) parte de su energía es reflejada hacia el punto emisor y solo parte es transmitida a través de la interfase. En otras palabras, hay una refracción y una reflexión de los haces de ultrasonidos en las zonas de transición entre tejidos. La detección del haz ultrasónico reflejado (eco) es la base de la imagen ecográfica.

Si el haz ultrasónico incide perpendicularmente sobre la superficie de separación hística, el haz reflejado y el refractado mantienen la dirección del incidente, pero si la incidencia es oblicua, los haces reflejados e incidentes emergerán con unos ciertos ángulos respec-

to a la perpendicular. El ángulo de reflexión será el mismo que el de incidencia, siendo el ángulo de refracción función de las impedancias acústicas de los medios en juego (**Fig. 3.2**).

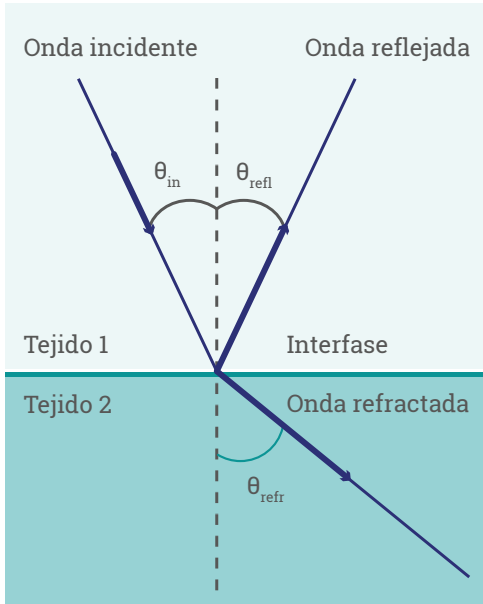


Fig. 3.2: reflexión y refracción de la onda sonora en la interfase entre tejidos

También es función de las impedancias tisulares la proporción de energía transmitida o reflejada, aumentando la proporción de reflexión

con la variación relativa de impedancias en la transición.

Los procesos descritos anteriores tienen lugar en situaciones en las que el haz llega a una interfase lisa y suficientemente extensa. Cuando el haz, por el contrario, se encuentra con una estructura de dimensiones parecidas a su longitud de onda se produce otro fenómeno denominado dispersión acústica, que consiste en una reflexión del haz, pero en una dirección aleatoria, produciendo una señal de eco de fondo. Este es el fenómeno que ocurre, por ejemplo, en las inhomogeneidades de los tejidos, que en la imagen ecográfica se traducen en una determinada textura de los mismos.

Los procesos descritos anteriormente hacen que un haz ultrasónico se vaya atenuando a medida que atraviesa un medio, aunque también contribuyen a esta atenuación fenómenos denominados de absorción, en los que parte de la energía mecánica del haz se transforma en calor.

Formación de la imagen ecográfica

El elemento fundamental de un ecógrafo es el transductor, que es el dispositivo responsable de la emisión del haz ultrasónico y tam-

bién de la recepción del eco producido en el tejido. El elemento activo de un transductor es el cristal piezoeléctrico, material que al ser

excitado por un voltaje eléctrico oscilante vibra (varía su espesor) con la frecuencia del campo eléctrico aplicado.

Transductores de cristal único

Aunque la mayoría de los transductores usados en la clínica emplean varios cristales, es ilustrativo comenzar por ver el esquema de funcionamiento de un transductor de un solo elemento. Cuando un pulso eléctrico se transmite a una de las caras del transductor y la opuesta está en contacto con la piel del paciente, la vibración del cristal se transmite como haz ultrasónico al interior del cuerpo. Cada vez que el haz encuentra una interfase acústica se produce un eco (reflexión) que, transcurrido un cierto tiempo, llega al cristal provocando una vibración mecánica de este. Esta vibración provoca, a su vez, un determinado pulso eléctrico, cuya amplitud, proporcional a la intensidad del ultrasonido reflejado, puede medirse con un circuito electrónico externo. A través del tiempo de retardo, y conocida la velocidad del ultrasonido en el medio, puede calcularse también la profundidad a la que se ha producido el eco. A partir de las características de los ecos detectados en una determinada dirección de incidencia del haz podremos representar el patrón de in-

terfases hísticas en dicha dirección. Por último, variando esta en un cierto intervalo angular obtendremos una imagen plana de la zona explorada.

Los haces ultrasónicos empleados no suelen ser continuos, empleándose en su lugar pulsos ultrasónicos muy cortos (1-5 ns) seguidos de un período interpulsos mucho mayor (1 ms) destinado al registro de los ecos producidos. De este modo, un determinado haz se caracteriza por una tasa de repetición de pulsos y la amplitud, frecuencia y duración de estos.

En la **Fig. 3.3** se muestra el comportamiento bidimensional del haz en intensidad una vez es producido en la superficie del cristal. En la zona próxima existen grandes fluctuaciones en la intensidad del haz, por lo que no es apta para ser explorada (zona Fresnel). A profundidades mayores el haz se comporta de forma más suave, disminuyendo su intensidad y expandiéndose lateralmente con la distancia (zona Fraunhofer). La zona de transición entre ambas es la que ofrecerá una mejor calidad de imagen al optimizar intensidad estable de haz con poca dispersión lateral. La profundidad de esta zona de transición es función del tamaño del cristal y la frecuencia de la onda ultrasónica.

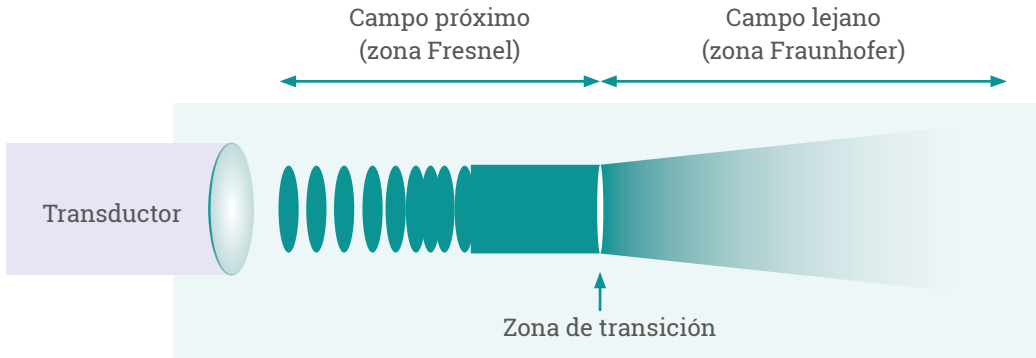


Fig. 3.3: regiones de campo próximo y campo lejano del haz ultrasónico. En la zona de transición entre ambas se obtendrá la mejor calidad de imagen

Transductores de cristal múltiple

La mayoría de los transductores usados actualmente en la clínica emplean detectores de matriz lineal, con los que se consigue explorar una zona extensa más rápido y con mayor resolución. Estos dispositivos constan de una serie de pequeños cristales piezoeléctricos rectangulares dispuestos en fila con una capa de material aislante entre ellos. El número de cristales es variable (128-512), cubriendo una longitud total de 10-15 cm con una anchura típica de 1 cm.

El principio de operación de la matriz lineal se basa en la excitación individual de cierto número de cristales de forma que el haz resultante de la superposición de los haces individuales esté fuertemente focalizado, es decir llegue con

gran intensidad y poca dispersión lateral a una cierta zona del campo de exploración. Para conseguir la focalización del haz, la excitación de los cristales no ha de ser simultánea, sino seguir un cierto patrón de desfase para conseguir el efecto deseado. Una vez que los ecos del haz resultante son registrados se repetirá secuencialmente el proceso con nuevos grupos de cristales. La imagen de la zona explorada se forma así a partir de los ecos registrados en las diferentes líneas de exploración generadas.

Existen también transductores bidimensionales, compuestos por varias filas de cristales, que permiten la exploración simultánea de varias secciones anatómicas paralelas. Si el número de filas es reducido (3-10) se denominan matrices 1,5D, reservándose el término 2D para aquellos con un número de

filas comparable al de cristales por fila. El transductor de matriz 2D permite la adquisición de imáge-

nes ecográficas tridimensionales, de utilización creciente en determinadas especialidades.

Características de la imagen ecográfica

Además de las características diferenciadoras de la ecografía apuntadas al inicio del capítulo, hay que añadir que la calidad de la imagen de ultrasonidos es cada vez mejor, consecuencia del desarrollo tecnológico de los equipos.

En relación a la resolución espacial de la imagen ecográfica conviene distinguir entre resolución axial, en la dirección de propagación del haz, y lateral, en la dirección perpendicular. La resolución axial es proporcional a la duración de los pulsos empleados, mientras que la lateral es función básicamente de la anchura del haz. En principio la resolución lateral es

peor que la axial, aunque con la utilización de haces focalizados se logra que ambos valores típicos sean inferiores al milímetro, por lo que se puede decir que la ecografía ofrece un grado de resolución más que aceptable.

No ocurre lo mismo con el nivel de contraste que consigue la imagen ecográfica, estando este condicionado por el ruido originado por procesos de dispersión del haz. El contraste puede mejorarse aumentando la intensidad del haz ultrasónico (a mayor intensidad de este mayor será también su eco), aunque nunca deberá superarse el límite de uso seguro del equipo.

4 | IMAGEN DE RESONANCIA MAGNÉTICA

La resonancia magnética nuclear (RMN) es un proceso mediante el cual algunos núcleos atómicos emiten cierto tipo de radiación cuando son sometidos simultáneamente a la acción de un campo magnético y una cierta onda de radiofrecuen-

cia. Este fenómeno es la base de la imagen de resonancia (IRM) pero también de otro tipo de aplicaciones, como pueden ser determinadas técnicas de espectroscopía.

La señal de resonancia que forma la imagen es altamente dependiente de la composición química de la muestra, lo que confiere a esta modalidad una capacidad para diferenciar tejidos superiores a otras técnicas. Esta característica ha hecho que la imagen de resonancia sea en la actualidad el referente de imagen anatómica en tejido blando.

Como aspecto negativo hay que señalar que en su generación están presentes campos magnéticos de alta intensidad, por lo que no es recomendable su uso en pacientes portadores de determinados implantes (marcapasos, prótesis metálicas, etc.).

Resonancia magnética nuclear

La IRM está basada en la resonancia de los átomos de hidrógeno, cuyo núcleo está compuesto únicamente por un protón. Desde un punto de vista clásico, el protón puede verse como una partícula cargada que gira alrededor de un cierto eje interno de rotación, lo que le confiere un cierto momento magnético (μ). En otras palabras, el giro (espín) de los protones provoca que estos se comporten como pequeños imanes, con sus respectivos polos norte y sur (**Fig. 4.1a**).

Magnetización de la muestra

El momento magnético es una magnitud vectorial, con una cierta dirección y sentido. En ausencia de campo magnético externo esta orientación es aleatoria, por lo que la magnetización total de una muestra

es cero (**Fig. 4.1b**). La aplicación de un campo magnético externo (B_0) provoca que los momentos magnéticos se alineen respecto a él con un cierto ángulo fijo, pero con dos posibles sentidos respecto a este: paralelo o antiparalelo (**Fig. 4.1c**). La energía asociada al estado paralelo es negativa y proporcional al campo magnético externo, siendo la energía del antiparalelo igual, pero de signo contrario. Si el número de protones fuese igual en ambos estados la magnetización neta seguiría siendo nula, pero ocurre que hay un número ligeramente mayor de protones en estado paralelo que antiparalelo, por lo que habrá una pequeña magnetización neta en la dirección del campo externo. Esta pequeña diferencia será, en última instancia, la causante de la señal de resonancia.

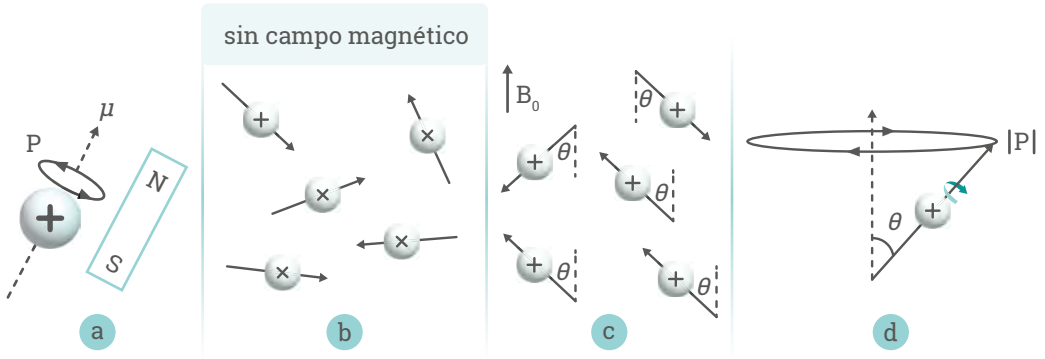


Fig. 4.1: a) el giro del protón le confiere un cierto momento magnético μ ; b) en ausencia de campo magnético externo la orientación de los momentos es aleatoria; c) al aplicarse un campo magnético los momentos se alinean respecto a él; d) el momento magnético precesa respecto a B_0 con la frecuencia de Larmor (Adaptado de Smith²)

La acción del campo magnético externo provoca además que la dirección del momento magnético de cada protón varíe temporalmente, pero manteniendo un ángulo constante con el campo externo (**Fig. 4.1d**).

A este giro de la dirección del momento magnético del protón respecto de la dirección del campo externo se le denomina movimiento de precesión. La frecuencia de precesión se denomina también frecuencia de Larmor, siendo su valor proporcional a la intensidad del campo externo aplicado.

Excitación por radiofrecuencia

En base a lo expuesto, una muestra de protones en presencia de un campo magnético externo (B_0) posee una magnetización (M) neta en la dirección del campo. Si en estas

condiciones la muestra es sometida a la acción de un determinado pulso de radiofrecuencia (RF) la muestra se excita, consiguiéndose que el vector M cambie de dirección. Para ello, el pulso de RF emitido ha de cumplir dos requisitos:

- Generar un campo electromagnético perpendicular al existente (recuérdese que las ondas de RF, como ondas electromagnéticas que son, propagan de forma simultánea un campo eléctrico y uno magnético).
- La frecuencia de la onda debe ser próxima a la de Larmor.

Supongamos que el eje Z es la dirección del campo externo y el eje X la de la componente magnética (B_1) de un pulso de RF de las características anteriores. La acción de

B_1 tiende a llevar el vector magnetización hacia el plano transversal (plano XY), en concreto hacia la dirección del eje Y (Fig. 4.2). La duración del pulso y la intensidad de B_1 determinan el ángulo de declinación que se consigue rotar M . Así, existen pulsos a 90° que maximizan la componente transversal de M , o pulsos a 180° , que consiguen invertir la situación inicial.

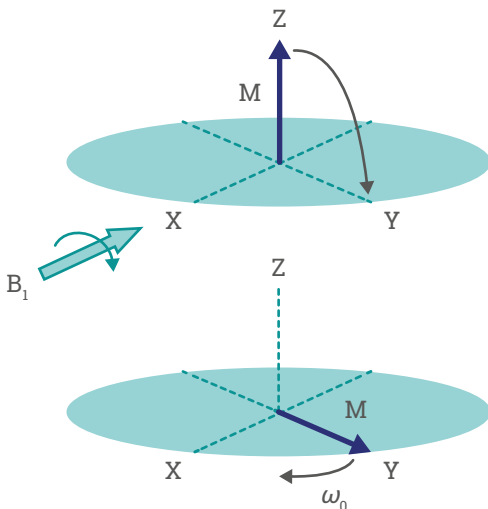


Fig. 4.2: la acción del campo magnético B_1 asociado al pulso de RF hace rotar el vector de magnetización neta en el plano perpendicular a su dirección (Adaptado de Smith⁵)

Relajación del estado excitado: tiempos T_1 y T_2

Una vez que el pulso de RF cesa, el sistema evolucionará desde el estado excitado creado hacia la situación inicial de equilibrio (M en

la dirección del eje Z). Este proceso de relajación del sistema se lleva a cabo de forma gradual de acuerdo al siguiente comportamiento: el vector M comienza a precesar alrededor del eje Z, al tiempo que su componente transversal (proyección sobre el plano XY) va disminuyendo y la componente z, por el contrario, aumenta. La variación de ambas componentes de M es de tipo exponencial, pero el ritmo al que se hace una y otra es diferente, como comentaremos a continuación. Esta variación temporal del vector de magnetización es la base de la señal de resonancia, a partir de la cual se generará la imagen.

Para poder describir matemáticamente la variación temporal del vector M durante el proceso de relajación se necesitan dos parámetros, pues el aumento paulatino de la componente z (M_z) sigue un comportamiento distinto a la disminución de la componente transversal (M_{xy}). La variación temporal de M_z está regida por un parámetro denominado tiempo de relajación T_1 o tiempo de relajación espín-malla, mientras que el parámetro que rige la evolución de M_{xy} se denomina tiempo de relajación T_2 o tiempo de relajación espín-espín. Los valores de T_1 y T_2 dependen del campo magnético externo aplicado, pero también de la

composición química de la muestra. Esta última circunstancia es especialmente relevante desde el punto de vista de formación de la imagen, pues permitirá diferenciar estructuras a partir de sus diferentes señales de resonancia.

T_2 siempre es inferior a T_1 en cualquier medio, por lo que se deduce

que en el proceso de relajación hay una primera etapa dominada por la termalización de la componente transversa de \mathbf{M} y una segunda donde domina la recuperación de la componente z . Las señales de resonancia adquiridas en una u otra fase serán distintas, por lo que las imágenes obtenidas a partir de ellas también.

Formación de la imagen de resonancia magnética

La apariencia externa de un equipo clásico de IRM recuerda a la de un TC, pues en ambos existe un estativo con una zona central de exploración de geometría cilíndrica. Este es el único punto en común entre ambos equipos, pues los principios de funcionamiento de uno y otro son completamente diferentes. Los dispositivos fundamentales que entran en juego en la formación de la imagen de resonancia son tres: un imán de alta intensidad, las bobinas de RF y las bobinas de gradiente.

Imán de alta intensidad

La función del imán es crear un campo magnético de alta intensidad (\mathbf{B}_0) en la dirección axial de la zona de exploración, para así generar una magnetización neta en el

paciente en esta dirección. El campo magnético creado por el imán ha de cumplir dos requisitos básicos: alta intensidad, para producir una buena señal de resonancia, y alta homogeneidad, para producir una imagen uniforme en todo el campo de exploración.

En los equipos de IRM se utilizan electroimanes, dispositivos con los que se consigue inducir un fuerte campo magnético al hacer pasar una corriente eléctrica a través de un solenoide (bobina) de material conductor. Este material suele ser además un superconductor, con los que se consigue minimizar las pérdidas por calor. La intensidad típica de un imán de IRM es de 1,5 tesla (T), aunque desde hace algunos años se están imponiendo los equipos de 3T, con los que se obtiene una imagen

de mayor resolución espacial. El campo magnético generado por el electroimán es complementado por una serie de bobinas secundarias (bobinas compensadoras), dispuestas a lo largo eje axial, para mejorar su grado de homogeneidad.

Bobinas de RF

El papel de las bobinas de RF en la cadena de formación de la imagen es doble: por un lado, suministrar los pulsos de RF necesarios para la generar la magnetización transversa, y por otro registrar las señales de resonancia emitidas en el proceso de relajación. Puede usarse una única bobina como transmisor y receptor, aunque normalmente se usan bobinas independientes para ambos cometidos. Las bobinas están conectadas a un circuito eléctrico diseñado para inducir o registrar pulsos de una frecuencia muy definida: la frecuencia de Larmor definida por el campo magnético B_0 . El pulso generado deberá crear un campo magnético B_1 perpendicular a B_0 , que, al igual que este, deberá ser lo más uniforme posible en el volumen de exploración. Las bobinas, normalmente de geometría cilíndrica, son el componente que se sitúa más próximo al paciente, existiendo unas fijas integradas en el estativo del equipo y otras exter-

nas, de menor tamaño, orientadas a exploraciones de volúmenes pequeños (cabeza, rodilla).

Bobinas de gradiente

De acuerdo al proceso comentado en el epígrafe anterior, la aplicación simultánea del campo magnético externo y el pulso de RF produciría la excitación transitoria de los protones de la zona explorada, dando lugar a las señales de resonancia en el proceso de relajación subsiguiente. Sin embargo, estas señales no traerían ningún tipo de información espacial, por lo que no se podría formar una imagen a partir de ellas. Para que esto sea posible es necesario que las señales de resonancia sean diferentes dependiendo de su localización espacial, requisito para el que están presentes las bobinas de gradiente.

Existen tres pares de bobinas de gradiente, un par por eje, que permiten generar gradientes de campos magnéticos en las tres direcciones espaciales x, y y z (**Fig. 4.3**). La forma en la que intervienen en el proceso de adquisición es secuencial, debiendo activarse en primer lugar la bobina asociada a la dirección en la que se va a realizar la serie de cortes anatómicos que constituirán la exploración. Por ejemplo, si se pretende

adquirir una serie de cortes axiales deberá activarse la bobina que actúa en dicha dirección (supongamos que es z), generándose un campo magnético externo variable a lo largo de la misma (G_z) superpuesto al existente (B_0). Para seleccionar las señales de resonancia de una cierta sección axial bastará ahora con transmitir un pulso de RF con una frecuencia de Larmor definida por el campo magnético presente en z ($B_0 + G_z$), con lo que solo los protones de dicha sección se excitarán. El pulso en realidad tiene un determinado ancho de banda (superposición de un intervalo de frecuencias), que junto con el valor de G_z definen el grosor de la sección. De forma similar podrían programarse series de cortes coronales o sagitales mediante la activación de sus gradientes respectivos.

Una vez se excita la muestra de un plano (corte) anatómico determinado

será preciso disponer de algún mecanismo que permita diferenciar las señales procedentes del mismo en función de su posición en dicho plano, para lo que entran en juego las bobinas correspondientes a las direcciones perpendiculares a la utilizada para la selección del corte. Estas bobinas son activadas secuencialmente durante el proceso de emisión de las señales de resonancia, provocando que exista una dependencia de la frecuencia de las mismas en una de las direcciones espaciales y también una dependencia de la fase en la perpendicular. En otras palabras, las bobinas de gradiente consiguen que las diferentes señales de resonancia emitidas puedan asociarse a un pixel de una determinada matriz de adquisición en función de su frecuencia y fase. La asociación de un determinado nivel de gris a la intensidad de la señal procedente de cada pixel proporciona la imagen del plano anatómico seleccionado.

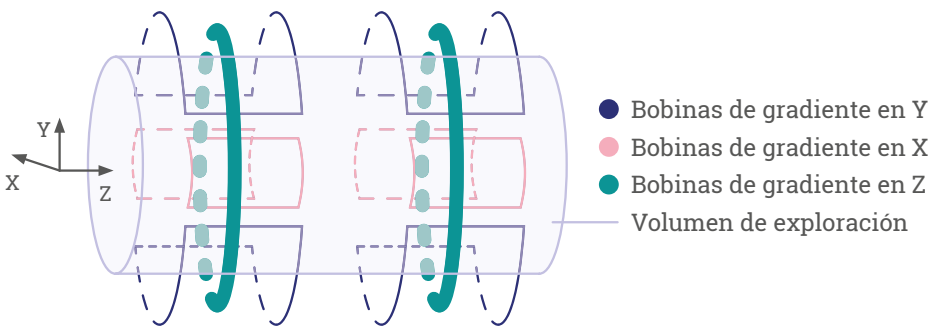


Fig. 4.3: esquema de la posición espacial de las tres bobinas de gradiente respecto al volumen de exploración

Características de la imagen de resonancia magnética

La información proporcionada por la imagen de resonancia es función de tres parámetros dependientes del tipo de tejido: la densidad de protones y los tiempos de relajación T_1 y T_2 , a diferencia de otras modalidades en las que la imagen se basa en un único parámetro (grado de atenuación, concentración de actividad o impedancia acústica). Esto permite, por ejemplo, que se puedan obtener imágenes diferentes dependiendo del intervalo temporal en el que se registren las señales, pudiendo hacerse en la fase donde domina el tiempo de relajación T_1 o T_2 , hablándose así de imágenes pesadas en uno u otro tiempo. Es frecuente también que la excitación de la muestra se realice por más de un pulso de excitación, por ejemplo, un pulso a 90° seguido de uno a 180° (secuencia espín-eco), con lo que se consigue potenciar uno u otro tiempo. Todo ello confiere a la imagen de resonancia

un gran poder de contraste entre tejidos (sobre todo blandos), siendo esta su principal característica.

Adicionalmente la IRM ofrece también una gran resolución espacial, siendo hoy en día prácticamente comparable a la de TC. El valor típico de las exploraciones habituales es de 1 mm, pero pueden alcanzarse valores inferiores reduciendo el grosor de corte (aumentando B_0 o reduciendo la banda del pulso de RF) y/o aumentando el tamaño de las matrices de adquisición. El aumento de la resolución espacial llevará asociada una reducción de la señal, que se traducirá en un aumento del ruido con pérdida de contraste. Esta reducción de la señal podrá compensarse con un aumento del tiempo de adquisición, circunstancia que habrá de sopesarse pues los tiempos de exploración habituales son ya largos.

5 | DOSIMETRÍA

La aplicación médica de las radiaciones ionizantes ha crecido muy rápidamente en los últimos años, de forma que, desde la década pasada, representa la mayor fuente de exposición para la población en la mayo-

ría de los países desarrollados. Por ello se hace imprescindible que los profesionales sanitarios conozcan las magnitudes relacionadas con la dosis, su interpretación y aplicación, así como los valores típicos de do-

sis de las distintas exploraciones de imagen con el objetivo final de valorar los riesgos asociados a su uso.

La magnitud dosimétrica básica es la dosis absorbida (D), que mide la energía depositada por cualquier tipo de radiación ionizante en un determinado medio. Formalmente se define como la energía depositada por unidad de masa del medio. La unidad de dosis absorbida en el Sistema Internacional (SI) es el Julio por kilogramo (J/kg) y su nombre especial es el gray (Gy).

La dosis equivalente (H) mide el efecto biológico de los distintos tipos de radiaciones ionizantes sobre los tejidos vivos y se define como la dosis absorbida promediada en un órgano o tejido multiplicada por un factor adimensional de ponderación de la radiación. La unidad de la dosis equivalente en el SI es el sievert (Sv). El factor de ponderación de la radiación tiene asignado el valor 1 para las principales radiaciones usadas en medicina (fotones y electrones), razón por la cual la dosis absorbida y la dosis equivalente son numéricamente iguales (1 Gy equivale a 1 Sv).

Desde el punto de vista de la protección radiológica (es decir, a dosis bajas), se asume que existe una correlación entre la dosis equivalente

en un determinado tejido y el riesgo de inducción de efectos estocásticos en el mismo. Así, el riesgo de inducción de cáncer en la mama debido a la exposición a la radiación ionizante estaría correlacionado con la Dosis Glandular (miliGray), magnitud de interés en exploraciones de mamografía. Los actuales equipos de mamografía digital imparten dosis glandulares inferiores a 2 mGy para una mama comprimida de 5 cm de espesor, tanto para las imágenes 2D como para las imágenes de tomosíntesis (3D).

Sin embargo, cuando se quiere comparar el riesgo entre exploraciones en las que se irradian diferentes órganos y tejidos se hace necesaria otra magnitud que dé cuenta del riesgo global asumido. Para este fin se define la dosis efectiva (E), que mide (cuantifica) el riesgo de efectos estocásticos, es decir inducción de cáncer y malformaciones genéticas, debido a la exposición a bajas dosis de radiación ionizante. Se define como una suma ponderada de las dosis equivalentes de los tejidos irradiados, donde los factores de ponderación representan la contribución de cada órgano y tejido individual al detrimento total.



$$E = \sum w_T H_T$$

La Comisión Internacional de Protección Radiológica (ICRP) ha identificado diversos órganos y tejidos y la sensibilidad relativa de cada uno de ellos (**Tabla 5.1**). Estos valores de w_T representan valores medios para los seres humanos, promediados para ambos sexos y todas las edades y, por tanto, no se refieren a las características de individuos particulares.

El nombre especial de la unidad de la dosis efectiva también es el sievert (Sv), estando los valores típicos de esta magnitud en las exploraciones de diagnóstico por imagen con radiaciones ionizantes en el rango de los milisievert (mSv).

La dosis efectiva es de utilidad práctica para comparar las dosis relativas relacionadas con los efectos estocásticos de:

- Diferentes estudios diagnósticos y procedimientos intervencionistas.
- El uso de tecnologías y procedimientos similares en distintos hospitales y países.
- El uso de distintas tecnologías para el mismo examen médico.

En este tipo de estudios habrá siempre de tenerse en cuenta que las muestras de pacientes utilizadas en el cálculo sean similares en cuanto a edad y sexo.

Los valores típicos de dosis efectiva en las diferentes exploraciones de radiografía general son muy variables (0,01-10 mSv), estando los exámenes de tomografía computarizada (TC) y los de procedimientos intervencionistas en intervalos de variación más estrechos, pero

Tabla 5.1

Factores de ponderación de órganos y tejidos en el cálculo de la dosis efectiva ^{2,3}

Tejido	w_T
Médula ósea, Colon, Pulmón, Estómago, Mama, Resto de tejidos	0,12
Gónadas	0,08
Vejiga, Esófago, Hígado, Tiroides	0,04
Superficie de hueso, Cerebro, Glándulas salivares, Piel	0,01

de valores comparativamente más altos (2-20 mSv para los primeros, 5-70 mSv para los segundos). La dosis efectiva media para la mayoría de procedimientos de medicina

nuclear varía entre 0,3 y 20 mSv, correspondiendo los valores más altos de este intervalo a las exploraciones tomográficas de SPECT y PET. En las **Tablas 5.2 y 5.3** se muestran los

Tabla 5.2

Valores representativos y rangos de dosis efectiva de algunos exámenes radiológicos (Adaptado de Mettler⁴)

Examen de rayos X	Dosis efectiva promedio (mSv)	Rango de valores en la literatura (mSv)
Radiografía dental intraoral	0,005	0,002 - 0,01
Radiografía de tórax (PA)	0,02	0,007 - 0,05
Mamografía	0,4	0,1 - 0,6
TC cráneo	2	0,9 - 4,0
TC tórax	7	4.0 - 18
TC abdomen	8	3,5 - 25
Angioplastia coronaria	15	6,9 - 57

Tabla 5.3

Valores típicos de actividades administradas y dosis efectivas respectivas en exploraciones de Medicina Nuclear (elaborado a partir de la referencia 9)

Examen de Medicina Nuclear	Actividad típica administrada (MBq)	Dosis efectiva (mSv)
Perfusión pulmonar (^{99m} Tc-MAA)	185	2,0
Estudio renal (^{99m} Tc-DTPA)	370	1,8
Gammagrafía ósea (^{99m} Tc-MDP)	740	4,2
Gammagrafía con ⁶⁷ Ga-citrato	150	15
SPECT cardíaco (^{99m} Tc-Tetrofosmina)	1100	8,1
PET cuerpo entero (¹⁸ F-FDG)	370	7,0

valores típicos de algunos procedimientos significativos de rayos de X y medicina nuclear.

De cara a una valoración cualitativa de los valores anteriores cree-

mos ilustrativa su comparación con la dosis efectiva anual debida a la radiación de fondo natural: 1,6 mSv en España ó 3 mSv en Estados Unidos.

BIBLIOGRAFÍA



1. Bushong SC. Manual de radiología para técnicos. 9.ª Edición. Elsevier España, 2011.
2. 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 60. *Annals of the ICRP*. 1991, 21(1-3).
3. 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. *Annals of the ICRP*. 2007, 37(2-4).
4. Mettler FA, Huda W, Yoshizumi TT, Mahesh M. Effective doses in radiology and diagnostic nuclear medicine: a catalog. *Radiology*. 2008;248:254-63.
5. Smith NB and Webb A. Introduction to Medical Imaging. Cambridge University Press 2011.
6. Hendee WR and Ritenour ER. Medical Imaging Physics. John Wiley and Sons 2002.
7. Powsner RA and Powsner R. Essential Nuclear Medicine Physics. Blackwell Publishing Limited 2006.
8. Buzug TM. Computed Tomography. Springer-Verlag 2008.
9. Radiation Dose from Radiopharmaceuticals (Addendum 3 to ICRP 53). ICRP Publication 106. *Annals of the ICRP*. 2008, 38(1-2).
10. García-Talavera M, Matarranz JLM, Martínez M, Salas R, y Ramos L. Exposición de la población española a la radiación ionizante de origen natural. *Seguridad Nuclear*. 2007;43:40-6.



3

DOSIMETRÍA DE LAS EXPLORACIONES RADIOLÓGICAS DE LA MAMA



Margarita Chevalier del Río
María Castillo García

El cáncer de mama (CM) constituye la segunda causa de muerte por cáncer entre las mujeres con 2 260 000 nuevos casos diagnosticados en 2020 a nivel mundial. Según datos aportados por la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), se han diagnosticado 33 750 casos en el año 2022 en nuestro país. La mamografía es una herramienta imprescindible para el diagnóstico precoz del CM tal y como evidencia la reducción de la mortalidad por esta enfermedad debida en gran parte a la implantación de programas poblacionales de cribado mamario basados en la obtención de mamografías. Se estima que esta reducción está en torno al 30 %, con una sensibilidad que alcanza alrededor del 90 % y una especificidad en torno al 95-98 %, especialmente en Europa. Las dosis impartidas en los exámenes de cribado constituyen una de las mayores preocupaciones al implicar a un número elevado de mujeres sin patología previa que, además, se someten a mamografías periódicas a lo largo de su permanencia en el programa. El factor “dosis” es asimismo uno de los condicionantes que previene del uso de nuevas tecnologías de imagen basadas en rayos X tales como: la tomosíntesis de mama o la tomografía computarizada de mama, que podrían contribuir a mejorar la detección precoz de las lesiones malignas. Las evidencias acumuladas, en diferentes estudios clínicos sobre la efectividad de la tomosíntesis de mama, han mostrado un beneficio superior al riesgo del uso de esta modalidad de imagen y revierten las reservas existentes hacia su inclusión en los programas de cribado.

La estimación de las dosis impartidas es una parte esencial de los programas de control de calidad, cuyo objetivo es optimizar el balance calidad de imagen-riesgo de inducción de cáncer de los exámenes mamográficos, sean de cribado o de diagnóstico. El riesgo está directamente relacionado con la dosis impartida durante el examen. En mamografía, los valores de dosis son relativamente bajos por lo que el riesgo de inducción de un tumor maligno es pequeño, aunque no por ello deja de ser importante determinar su magnitud. Por ejemplo, si la dosis promedio en la mama para un examen de dos proyecciones es de 3 mGy, el riesgo de inducción de un cáncer que pueda aparecer a lo largo de la vida es de 3 en 100 000 para una mujer de 50 años que haya tenido un examen de ambas mamas. Este riesgo aumenta si se considera el número de exámenes totales que recibirá la mujer durante su permanencia en un programa de cribado o si se prescribe la repetición periódica de una mamografía por sospecha de la aparición de una posible lesión.

El desarrollo de los métodos dosimétricos en mamografía está muy ligado a los programas de cribado de mama en los que es perentorio minimizar el riesgo. Desde su puesta en marcha, se han ido sucediendo

diferentes propuestas a fin de establecer la magnitud dosimétrica con mayor correlación con el riesgo. Inicialmente, se consideró que la dosis a la entrada de la mama era la magnitud dosimétrica más adecuada. La adopción de esta magnitud se vio rápidamente cuestionada debido a que los haces de rayos X utilizados en mamografía son de baja energía, por lo que son rápidamente absorbidos a medida que se van propagando a través de la mama. Esto implica un fuerte decrecimiento de la dosis depositada dentro de la mama a medida que aumenta la profundidad y, por tanto, la dosis a la entrada no es absorbida de forma homogénea por todo el volumen mamario. Finalmente, se acordó establecer la dosis promedio en tejido glandular por ser este tejido más radiosensible que el tejido adiposo, la piel o el pezón. En este tejido se incluyen los epitelios acinar y ductal y el estroma asociado. En 1987, la Comisión Internacional de Protección Radiológica define la dosis promedio en tejido glandular, o dosis glandular promedio, como la magnitud estimadora del riesgo del examen mamográfico y, a partir de este momento, es progresivamente adoptada en todos los protocolos de dosimetría en mamografía.

1 | DOSIS GLANDULAR PROMEDIO (DG)

La DG tiene el inconveniente de no poder ser medida de forma directa. Los métodos propuestos para su estimación se basan en medir la dosis en la superficie de entrada de la mama y multiplicar el valor medido por una serie de “factores de conversión” para obtener la DG. El valor de estos factores depende de las características de la mama (espesor y composición) y de la calidad del haz de radiación utilizado en el examen mamográfico. Han sido determinados utilizando métodos de Monte Carlo en los que la mama se simula utilizando un modelo geométrico simple, compuesto por un núcleo central consistente en una mezcla homogénea de tejido glandular y adiposo rodeado por una capa que simula la piel. Los protocolos de control de calidad europeos y del Organismo Internacional de la Energía Atómica recomiendan el uso de los factores de conversión calculados y tabulados por Dance y col.

Los métodos de estimación de la DG propuestos en los protocolos de control de calidad se basan en la utilización de maniqués formados por bloques de polimetilmetacrilato (PMMA) de distintos espesores. Dance y col. determinaron la

equivalencia en atenuación entre distintos espesores de PMMA y de mama teniendo en cuenta también la proporción de tejido glandular contenida (**Tabla 1.1**). Estas equivalencias fueron obtenidas de forma separada para mujeres pertenecientes a los grupos con edades de entre 50 y 64 años y 40-49 años, que son las convocadas en el programa de cribado británico. Esta distinción se hace considerando la diferencia en densidad de la mama (glandularidad) existente entre mujeres jóvenes y mayores que también fue demostrada por estos investigadores.

Los valores de DG por imagen (por proyección) propuestos como valores aceptables y óptimos (**Tabla 1.1**) fueron determinados a partir de estudios llevados a cabo con muestras extensas de mujeres sometidas a exámenes de cribado en los que el receptor de imagen era el sistema cartulina/película. El hecho de mantener estos valores se basa en que las dosis impartidas con cualquier nueva tecnología tienen que ser inferiores o como mucho iguales a los obtenidos con tecnologías más antiguas. Por tanto, los valores máximos son aplicables a los exámenes realizados con sistemas digitales de

panel plano (DR), con los que utilizan como receptor los dispositivos de fósforos fotoestimulables (CR) y con sistemas de tomosíntesis.

La dosimetría basada en la utilización de maniqués tiene la ventaja de ser reproducible, requisito necesario para poder comparar los valores de dosis obtenidos en los controles de calidad periódicos. Es también de gran utilidad para comparar las dosis impartidas en función del equipo de mamografía o del receptor de la imagen tal y como puede apreciarse en la **Fig. 1.1**, en la que se evidencian las diferencias notables en los

valores de DG impartidos con sistemas digitales (**Fig. 1.1a**) y de tipo CR (**Fig. 1.1b**). En la **Fig. 1.1a**, se puede apreciar la disparidad en los valores de DG para los mamógrafos A, B y C del mismo fabricante, fruto de una calibración distinta del control automático de exposición. Los valores de DG obtenidos con 4,5 cm de PMMA (equivalente a una mama de 5,3 cm de espesor) son especialmente relevantes al ser este espesor el más frecuente entre la población. Por esta razón, la calibración del control automático de exposición de los sistemas de mamografía suele estar mejor ajustada para este espesor.

Tabla 1.1

Equivalencia entre espesores de polimetilmetacrilato (PMMA) y espesor y glandularidad de mama para mujeres en el intervalo de edades 50-64 años. Valores máximos de DG (aceptables y óptimos) propuestos en las guías europeas y en los protocolos españoles de control de calidad para mamografía digital⁷ y tomosíntesis de mama⁸

Espesor PMMA (cm)	Espesor mama equivalente (cm)	Glandularidad (%)	Valores máximos de DG para la mama equivalente (mGy)	
			Valor aceptable	Valor óptimo
2	2,1	97	≤1,2	≤0,6
3	3,2	67	≤1,5	≤1,0
4	4,5	41	≤2,0	≤1,6
4,5	5,3	29	≤2,5	≤2,0
5	6,0	20	≤3,0	≤2,4
6	7,5	9	≤4,5	≤3,6
7	9,0	4	≤6,5	≤5,1

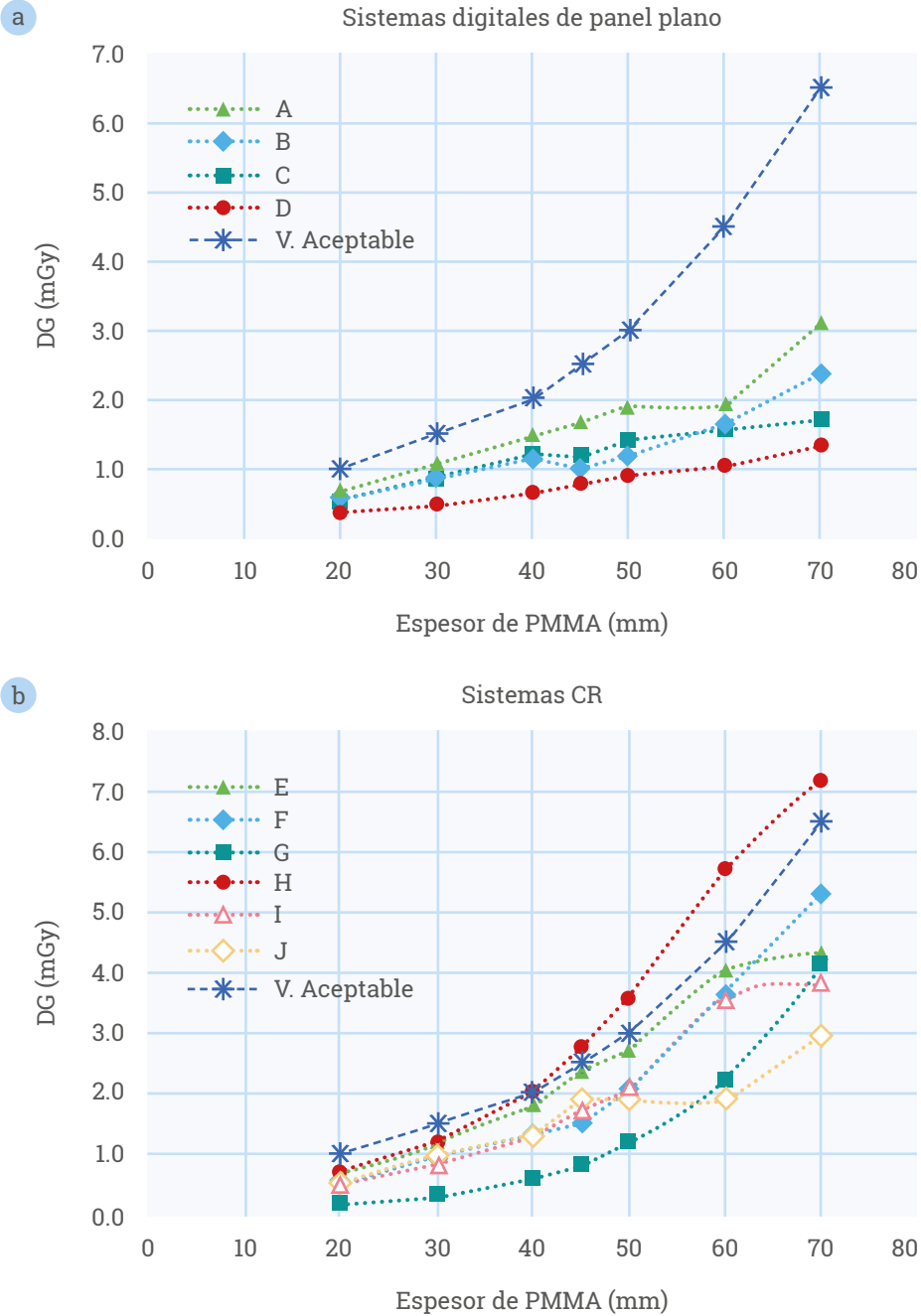


Fig. 1.1: valores de DG (mGy) para distintos espesores de PMMA (mm) para **a)** mamógrafos digitales (panel plano); **b)** mamógrafos con detectores del tipo CR. En ambas gráficas se representan los valores aceptables (★). (Adaptado de Chevalier M, Morán P, Fernández JM. The use of phantoms to assess image quality in digital mammography. "Workshop on Physical parameters for the optimization of image quality and dose of digital images". (2001) Leuven (Belgium))

En la **Fig. 1.2** se muestran los valores de DG obtenidos para 4,5 cm de PMMA con distintos tipos de mamógrafos y sistemas de tomosíntesis de mama (TM). En esta figura se ilustra la reducción importante de la DG impartida en la adquisición mamográfica de los sistemas de TM (**Fig. 1.2b**) con respecto a los mamógrafos digitales de panel plano (DR) convencionales (**Fig. 1.2a**).

El procedimiento para el cálculo de dosis a pacientes es análogo al descrito para maniquíes. De forma estricta, esta metodología es solo aplicable a mujeres pertenecientes a los grupos de edad arriba mencionados. La mayor fuente de incertidumbre en la estimación de DG a

pacientes se deriva de suponer que a igualdad de espesor de mama hay igualdad de glandularidad (**Tabla 1.1**). La dosimetría a pacientes se ha visto enormemente facilitada con la introducción de mamógrafos digitales capaces de almacenar, en la cabecera DICOM de las imágenes, toda la información necesaria para la estimación de la DG. De esta forma es posible recopilar datos de muestras extensas de pacientes y obtener resultados como el mostrado en la **Fig. 1.3**. La dispersión de valores de DG que puede apreciarse para un mismo espesor de mama es reflejo de las diferencias en atenuación debidas a las distintas densidades “reales” de las mamas. Este resultado proporciona una cota para la

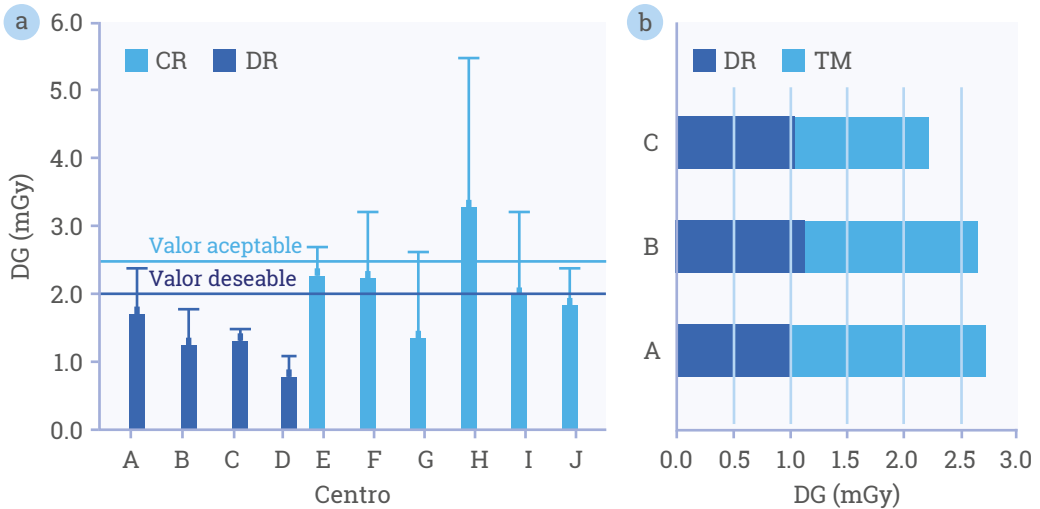


Fig. 1.2: valores de DG (mGy) obtenidos con 4,5 cm de PMMA (equivalente a una mama de espesor 5,3 cm bajo compresión y 29 % de glandularidad) para **a)** mamógrafos digitales (DR) y con detectores tipo CR; **b)** tres sistemas de TM de distinto fabricante. (Adaptado de Comunicación personal M. Chevalier y M. Castillo)

incertidumbre en la estimación de DG debido a la falta de conocimiento de la densidad real de la mama.

Los fabricantes de sistemas de mamografía digital incluyen en los equipos algoritmos para el cálculo de la DG a pacientes que se almacenan en la cabecera DICOM de las imágenes. En concreto aportan valores de dosis a la entrada de la mama (ESD) y la dosis en órgano que corresponde a la DG. El procedi-

miento de cálculo de la DG varía entre fabricantes según consideren los protocolos de dosimetría norteamericanos o europeos, aunque es cada vez mayor la tendencia a aplicar los métodos estándar de cada territorio. Este aspecto es importante teniendo en cuenta la necesidad de disponer del valor de la DG para cada paciente sometida a un examen mamográfico o de tomosíntesis (DIRECTIVA 2013/59/EURATOM).

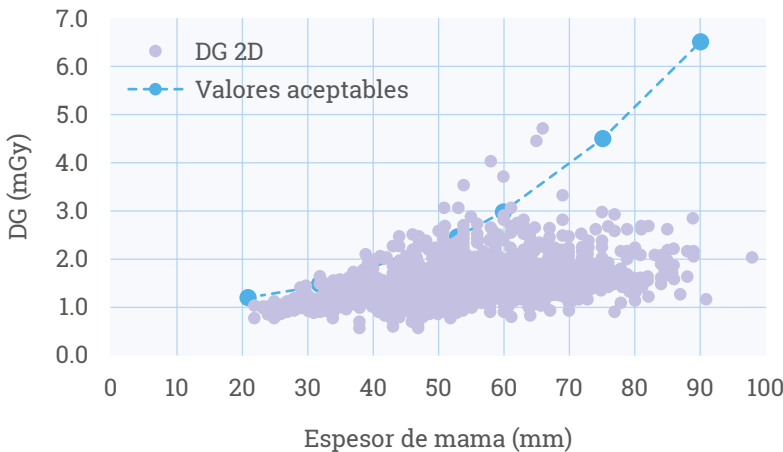


Fig. 1.3: valores de DG (mGy) obtenidos con una muestra de 564 pacientes en función del espesor bajo compresión de la mama impartidos por un sistema de mamografía digital. Por comparación se incluyen los valores aceptables (---●---) mostrados en la **Tabla 1.1** (Adaptado de Castillo.⁹)

2 | NUEVAS MODALIDADES DE IMAGEN DE MAMA: VALORES DE DOSIS

Los esfuerzos por mejorar el diagnóstico de las patologías mamarias han dado lugar a la aparición de

nuevas modalidades de imagen tales como la tomosíntesis o la tomografía computarizada en el campo

del radiodiagnóstico. Ambas modalidades se fundamentan en la adquisición de un número de proyecciones superior a las típicas de un examen mamográfico convencional (una o dos proyecciones por mama) con el objetivo de obtener información tridimensional, lo que puede conllevar un aumento en la dosis impartida.

La tomografía computarizada de mama (TCM) es una tecnología relativamente moderna con un número reducido de unidades instaladas en la clínica a nivel mundial. Los métodos dosimétricos desarrollados para mamografía no pueden ser aplicados a esta modalidad debido a las diferencias en la geometría de adquisición de las imágenes. En TCM, la mama no se comprime y el tubo de rayos X rota alrededor de la mama solidariamente con el detector para obtener entre 300 y 2000 proyecciones (depende del fabricante) en un barrido de 360°. La información sobre los valores de dosis asociados a esta modalidad es todavía escasa y, en su mayoría, han sido obtenidos utilizando maniquíes o han sido calculados por métodos de Monte Carlo.

Los sistemas de tomosíntesis de mama (TM) han experimentado una expansión muy rápida al ser una extensión de los mamógrafos

tradicionales con los que se pueden obtener mamografías además de la información cuasi tridimensional aportada por la TM. Las diferencias con la TCM son un ángulo de barrido y un número de proyecciones mucho menor. La DG impartida en un examen de TM es el resultado de sumar las dosis de cada una de las proyecciones que componen el barrido. La DG de cada proyección se estima siguiendo el mismo procedimiento establecido para mamografía. En distintos estudios clínicos se ha evidenciado que la capacidad diagnóstica de la TM aumenta si va acompañada de una imagen mamográfica convencional (2D).

La mayoría de los sistemas de TM tienen la posibilidad de operar en modo COMBO, consistente en adquirir una mamografía y un barrido de tomosíntesis en un mismo acto sin necesidad de descomprimir la mama. En la **Fig. 2.1a** se muestran por separado los valores de DG impartidos para cada modalidad (2D y TM) por el sistema de un determinado fabricante. Se puede apreciar como en la modalidad TM hay una menor dispersión de los valores de DG para cada espesor debido a que en este caso el haz de rayos X empleados es más penetrante. En la **Fig. 2.1b** se han representado los valores de la DG total impartida en el modo COMBO. En

ambas gráficas se han incluido los valores aceptables que son superados en el modo COMBO para todos los espesores. Con el fin de reducir los valores de dosis, la imagen 2D ha sido sustituida por una imagen 2D sintética generada a partir de la información contenida en los

cortes obtenidos en la TM. De esta forma, el protocolo de adquisición se reduce al barrido de TM. En la **Fig. 2.2** se muestran los valores medios de la DG para distintos intervalos de espesor de mama impartidos en un barrido de tomosíntesis con diferentes sistemas de TM.

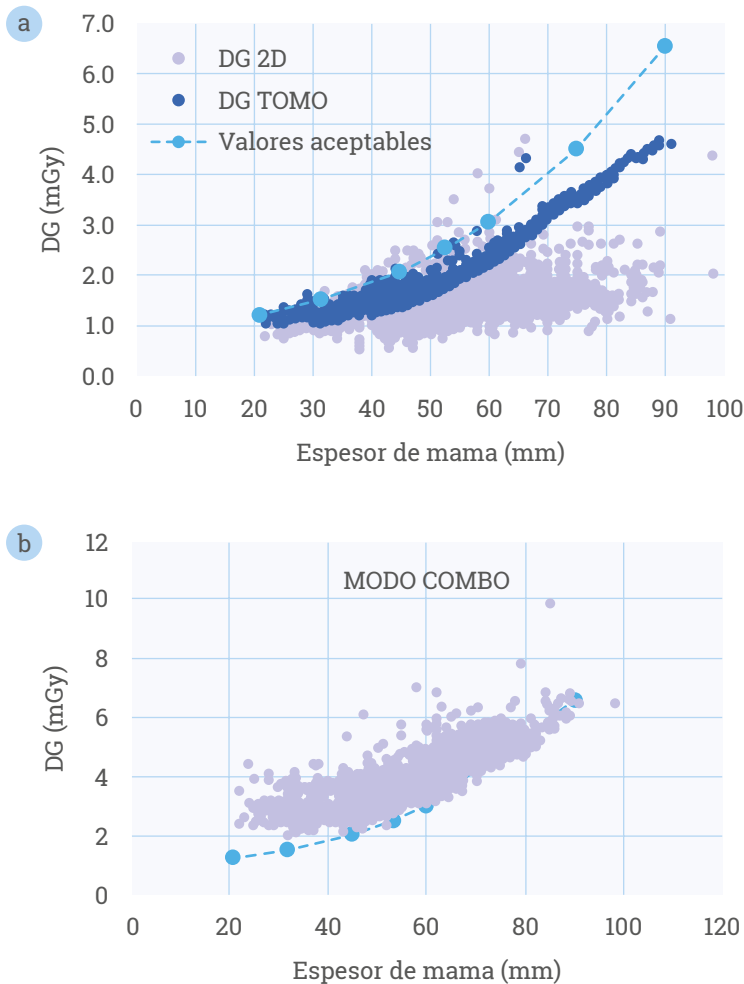


Fig. 2.1: Valores de DG (mGy) por mama para la proyección craneocaudal obtenidos con una muestra de 564 pacientes. **a)** DG impartida en las adquisiciones 2D y TM; **b)** DG total obtenida sumando las dosis de ambas adquisiciones. Se incluyen los valores aceptables (---●---) propuestos en los protocolos español y europeo. (Adaptado de Castillo.¹⁰)

Los valores promedio de DG mostrados en la **Fig. 2.2** no superan los valores aceptables (**Tabla 1.1**) para ninguno de los intervalos de espesor considerados evidenciando el ahorro importante de dosis que supone la incorporación de la imagen sintética. Este ahorro está entre el 36 y el 51 % dependiendo del sistema de TM. Las diferencias en estos porcentajes son reflejo de las distintas tecnologías utilizadas por

los fabricantes de los equipos de TM que condicionan además los protocolos de adquisición de imagen (uno o dos barridos por mama en proyecciones medio lateral oblicua o cráneo caudal). En esta figura pueden apreciarse las diferencias en los valores de DG obtenidos para dos sistemas del mismo fabricante (D1 y D2) que son debidas, en parte, a una calibración distinta del sistema de control automático de exposición.

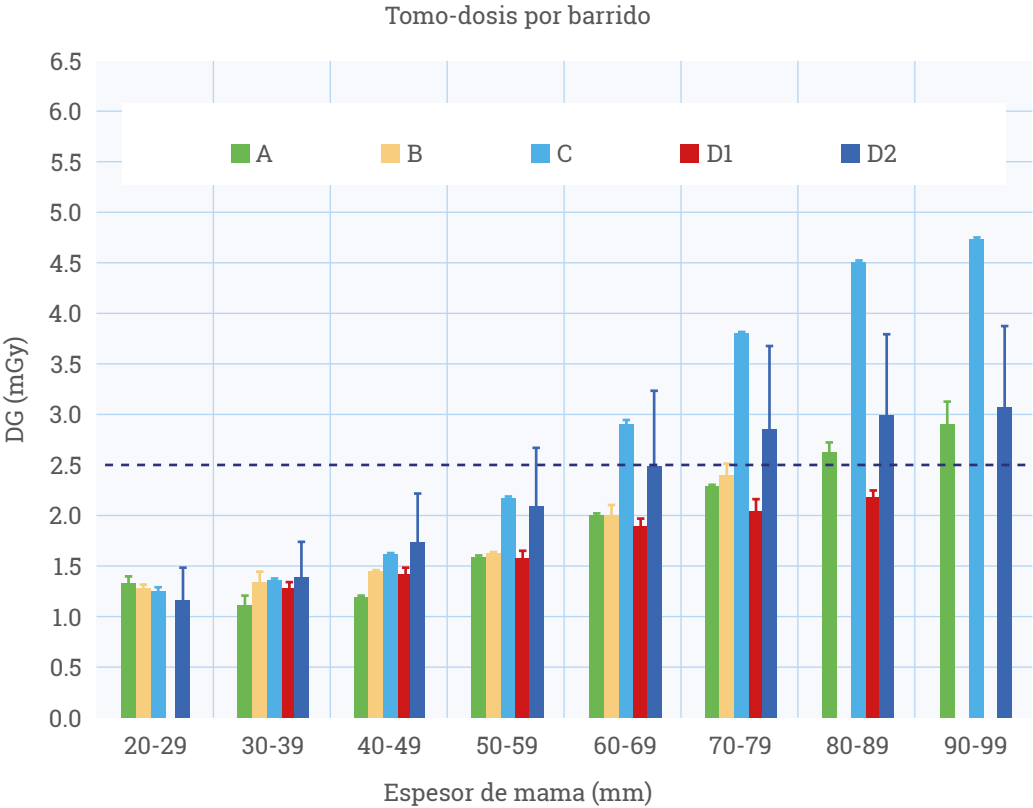


Fig. 2.2: valores medios de DG (mGy) para distintos intervalos de espesor de mama bajo compresión obtenidos con muestras de pacientes para distintos sistemas de TM. La línea a trazos representa el valor de DG aceptable para mamas con espesores entre 5 y 6 cm (Adaptado de comunicación personal de M. Chevalier y M. Castillo)

3 | VALORES DE DOSIS Y DENSIDAD DE LA MAMA

Como ya se ha comentado, la principal incertidumbre asociada a la estimación de los valores de DG se debe a la falta de información sobre la proporción de tejido glandular en la mama. La implementación de detectores digitales en los mamógrafos ha facilitado el desarrollo de algoritmos computacionales que estiman la glandularidad en función de los valores de los píxeles de la imagen mamográfica. Los algoritmos que tienen en cuenta el espesor de la mama además del valor del píxel ofrecen mayor fiabilidad estimando la densidad o glandularidad volumétrica.

En general, todos estos algoritmos agrupan los valores de densidad estimados en las cuatro categorías BI-RADS lo que permite hacer comparaciones con los valores determinados visualmente por radiólogos. Los valores obtenidos aplicando uno de estos algoritmos muestran que el 50 % de las mamas tienen una glandularidad igual o inferior a 12,5 %, estando el tercer cuartil en 18 %. Estos valores son similares a los previamente obtenidos a partir de imágenes de cohortes de mujeres a las que se había sometido a un examen con un sistema de TCM experimental.

4 | DOSIMETRÍA CON MODELOS DE MAMA REALISTAS

Las imágenes obtenidas con los sistemas de TCM proporcionan información sobre la distribución del tejido glandular en el volumen mamario, y muestran que este no está homogéneamente distribuido (**Fig. 4.1a**). El modelo de mama utilizado en los métodos dosimétricos actuales se basa, muy por el contrario, en suponer la mama como una mezcla homogénea de tejidos

glandular y adiposo (**Fig. 4.1b**). La comparación de los valores de DG así estimados con los obtenidos teniendo en cuenta distribuciones realistas de ambos tejidos indican que estos son en torno a un 30 % más pequeños. La conclusión es, por tanto, que los valores de DG de los que se dispone actualmente están sobreestimados y evidencian la necesidad de una nueva metodología

basada en modelos de mama realistas como el mostrado en la Fig. 4.1c. Recientemente, se ha creado un grupo de trabajo mixto de las sociedades europea (EFOMP) y americana (AAPM) de Física Médica con el objetivo de desarrollar una nueva metodología para la dosimetría en mamografía, tomosíntesis y modalidades tales como las de contraste que sea de carácter universal. Utilizando modelos de mama

“realistas” y, considerando distintas proporciones de tejido glandular, se han obtenido nuevos valores para los factores de conversión necesarios para estimar la DG a partir de la dosis a la entrada. Esto abre la posibilidad de poder hacer estimaciones de DG para mujeres de todas las edades. Se espera además que estos factores sean incluidos en los algoritmos de cálculo desarrollados por los fabricantes de los equipos.

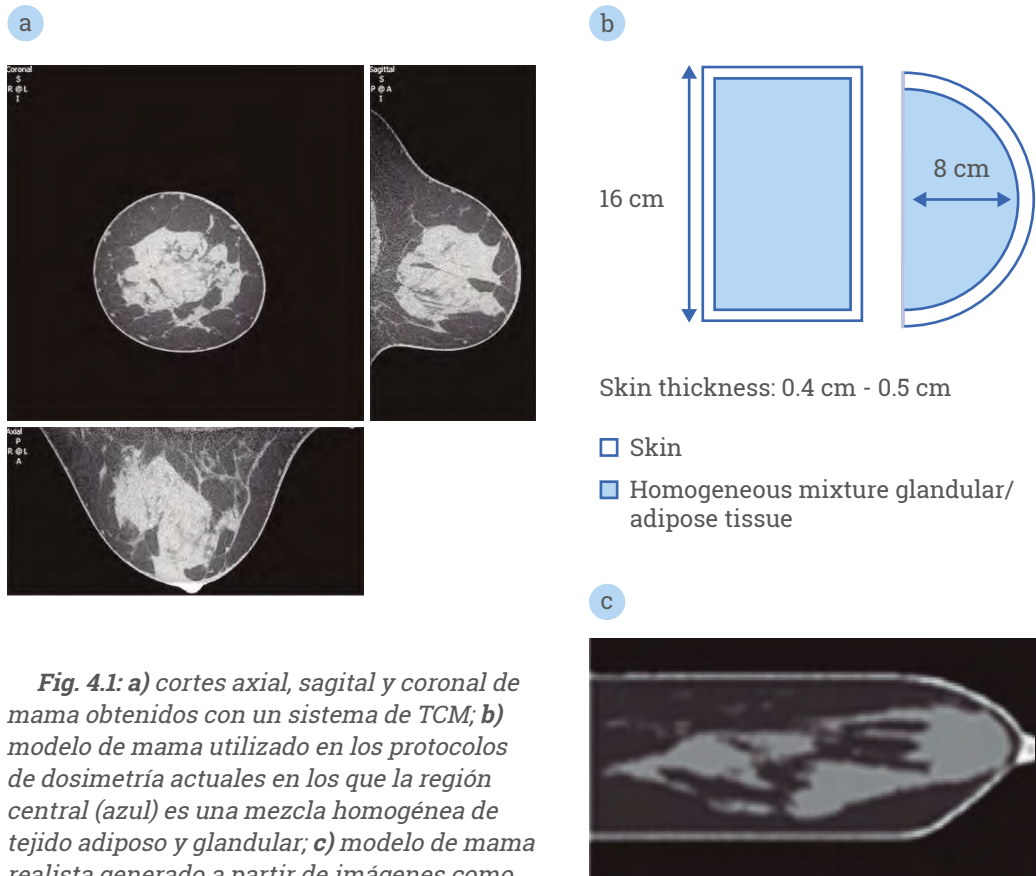


Fig. 4.1: a) cortes axial, sagital y coronal de mama obtenidos con un sistema de TCM; b) modelo de mama utilizado en los protocolos de dosimetría actuales en los que la región central (azul) es una mezcla homogénea de tejido adiposo y glandular; c) modelo de mama realista generado a partir de imágenes como la mostrada en a). (Fuentes: a) <https://health.ucdavis.edu/radiology/images/research/breast-research-2.png>; b) y c) Comunicación personal M Chevalier)

BIBLIOGRAFÍA



1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, *et al.* Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer.* 2021;149:778-89.
2. Marmot MG, Altman DG, Cameron DA, Dewar JA, Thompson SG, Wilcox M. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Br J Cancer.* 2013;108(11):2205-40.
3. <https://healthcare-quality.jrc.ec.europa.eu/european-breast-cancer-guidelines/screening-tests/DBT-plus-DM-or-DM>. Consultado Diciembre 2022.
4. Hammerstein GR, Miller DW, White DR, Masterson ME, Woodard HQ and Laughlin JS. Absorbed radiation dose in mammography. *Radiology.* 1979;130:485-91. ISSN 1527-1315.
5. International Commission of Radiation Protection (ICRP), 1987. Protection of the Patient in Nuclear Medicine (and Statement from the 1987 Como Meeting of ICRP). ICRP Publication 52. *Ann ICRP* 17 (4).
6. Dance DR, Skinner CL, Young KC, Beckett JR and Kotre C.J. Additional factors for the estimation of mean glandular breast dose using the UK mammography dosimetry protocol. *Phys Med Biol.* 2000;45:3225-40.
7. Sociedad Española de Física Médica, Sociedad Española de Protección Radiológica y Sociedad Española de Radiología Médica. Protocolo Español de Control de Calidad en Radiodiagnóstico. Revisión 2011. Senda Editorial, S.A. 2011. ISBN 13: 978-84-87078-06-4.
8. Sociedad Española de Física Médica, Sociedad Española de Imagen de Mama y Sociedad Española de Protección Radiológica. Protocolo de Control de Calidad de sistemas de Tomosíntesis de Mama. ADI Servicios Editoriales. 2021. ISBN 978-84-944186-9-3.
9. Castillo M, Chevalier M, Calzado A, Garayoa J, Valverde J. Estudio de los valores de dosis a pacientes en exámenes de tomosíntesis de mama estimados con dos métodos distintos. *Rev Fís Méd.* 2015;16:35-46.
10. Castillo M, Garayoa J, Estrada C, Tejerina A, Benitez O, Alcazar A, *et al.* Tomosíntesis de mama: mamografía sintetizada versus mamografía digital. Impacto en la dosis. *Rev Senol Patol Mamar.* 2015;28(1):3-10.
11. Ekpo EU, McEntee MF. Measurement of breast density with digital breast tomosynthesis-a systematic review. *Br J Radiol.* 2014;87(1043):20140460.
12. Castillo-García M, Chevalier M, Garayoa J, Rodríguez-Ruiz A, García-Pinto D, Valverde J. Automated Breast Density Computation in Digital Mammography and Digital Breast Tomosynthesis: Influence on Mean Glandular Dose and BIRADS Density Categorization. *Acad Radiol.* 2017;24:802-10.



4

BASES BIOLÓGICAS DE LA RADIOSENSIBILIDAD



Álvaro Ruibal Morell
Armando Tejerina Gómez

En la interacción de las radiaciones ionizantes (RI) con un ser vivo, podemos distinguir académicamente tres etapas:



FÍSICA: es inmediata, ocurre muy rápidamente (10^{-15} , 10^{-16} segundos), se produce la excitación y/o ionización de los átomos, y cualquier componente de la célula puede ser la diana de la RI.



QUÍMICA: se lleva a cabo la radiólisis del agua, que dará lugar a los radicales libres; ello ocurre a los 10^{-11} - 10^{-14} segundos, y la concentración tisular de oxígeno es fundamental, pues aumenta la vida media y el daño de los mismos. Las reacciones de los radicales libres con otros componentes celulares dan lugar a moléculas alteradas bioquímica y funcionalmente que favorecerán el daño celular. A modo de ejemplo, podemos señalar la rotura de uniones específicas (S-H, O-H, N-H, C-H) que se aprecian a los 10^{-14} segundos, y un poco después (10^{-12} segundos), la formación de ROS (superóxido y agua oxigenada) y RNS (anión peróxidonitrito y ácido perxinitroso).



BIOLÓGICA: se va a producir un daño que podrá ser o no reparado adecuadamente. El tiempo de aparición es variable, de segundos a años en manifestarse. Es importante resaltar que el daño celular se lleva a cabo de un modo secuencial a lo largo del tiempo. De todos los posibles daños celulares nos interesa, por su interés clínico, el producido en el ADN y debemos recordar al respecto que, en función de la transferencia lineal de energía (LET) de la RI, el daño sobre el ADN puede ser directo (radiaciones con alta LET; las corpusculares) o indirecto a través de los radicales libres (baja LET; los RX y gamma).

Los **radicales libres** son átomos o grupos de átomos que tienen un electrón desapareado con capacidad de aparearse, por lo que son muy reactivos, recorriendo el organismo con la finalidad de robar un electrón de las moléculas estables, y lograr con ello su estabilidad electroquímica. Una vez que el radical libre ha conseguido robar el electrón que necesita para aparear su electrón libre, la molécula estable, que se lo cede, se convierte a su vez en un radical libre, por quedar con un electrón desapareado, iniciándose así una verdadera reacción en cadena que destruye nuestras células. Se generan y propagan en el agua, derivan del oxígeno o nitrógeno, su vida media es muy corta (10^{-10} segundos) y no son exclusivos de las RI, pues nuestro propio cuerpo los fabrica en cantidades moderadas para luchar contra bacterias y virus. De todos los radicales libres merecen destacarse dos: el **radical hidroxil (OH \cdot)**: altamente reactivo, es el más potente y difunde una corta distancia hasta alcanzar un blanco en la célula. Se considera que unos 2/3 del daño en el ADN por las RI en células de mamíferos está causado por este radical. Tiene una vida de 10^{-9} segundos; el **peróxido de hidrógeno (H $_2$ O $_2$)**: con una vida media de 10^{-6} segundos; ha sido ampliamente estudiado y atraviesa las membranas e interacciona con metales como Cu y Fe. El daño celu-

lar realizado por los radicales libres, cuya principal fuente son las mitocondrias, puede ser clasificado en tres estadios: fragmentación, agregación y susceptibilidad a la digestión proteolítica, con oxidación de los grupos sulfidrilos que se convierten en grupos disulfuro. Un ejemplo típico de lo anterior son las cataratas. La peroxidación lipídica incluye la iniciación, propagación y terminación, y afecta principalmente a las bicapas lipídicas. Atacan a los ácidos grasos insaturados de los fosfolípidos, y a otros componentes de las membranas celulares, formando hidroperóxidos que terminan alterando la permeabilidad selectiva de las membranas celulares. Los hidratos de carbono experimentan una degradación oxidativa formándose compuestos dicarbonil y H $_2$ O $_2$. Los ácidos nucleicos sufren una peroxidación y consiguiente modificación química de sus bases nitrogenadas. Bioquímicamente, intervienen en este proceso ciertos metales (Fe $^{2+}$, Fe $^{3+}$; Mn $^{2+}$, Mn $^{3+}$) y enzimas (catalasa). La concentración de **oxígeno tisular** es fundamental, porque modifica las reacciones químicas, creando otros radicales con mayor estabilidad y vida media. Además, fija las lesiones en el ADN, que son mucho más difíciles de reparar, con lo que el efecto destructor es mayor. Ello explica que la hipoxia tisular (poco O $_2$) se asocie con

menor respuesta a la radioterapia, siendo ello de gran interés práctico,

preferentemente, en los tumores pulmonares y de cabeza-cuello.

1 | EL DAÑO EN EL ADN

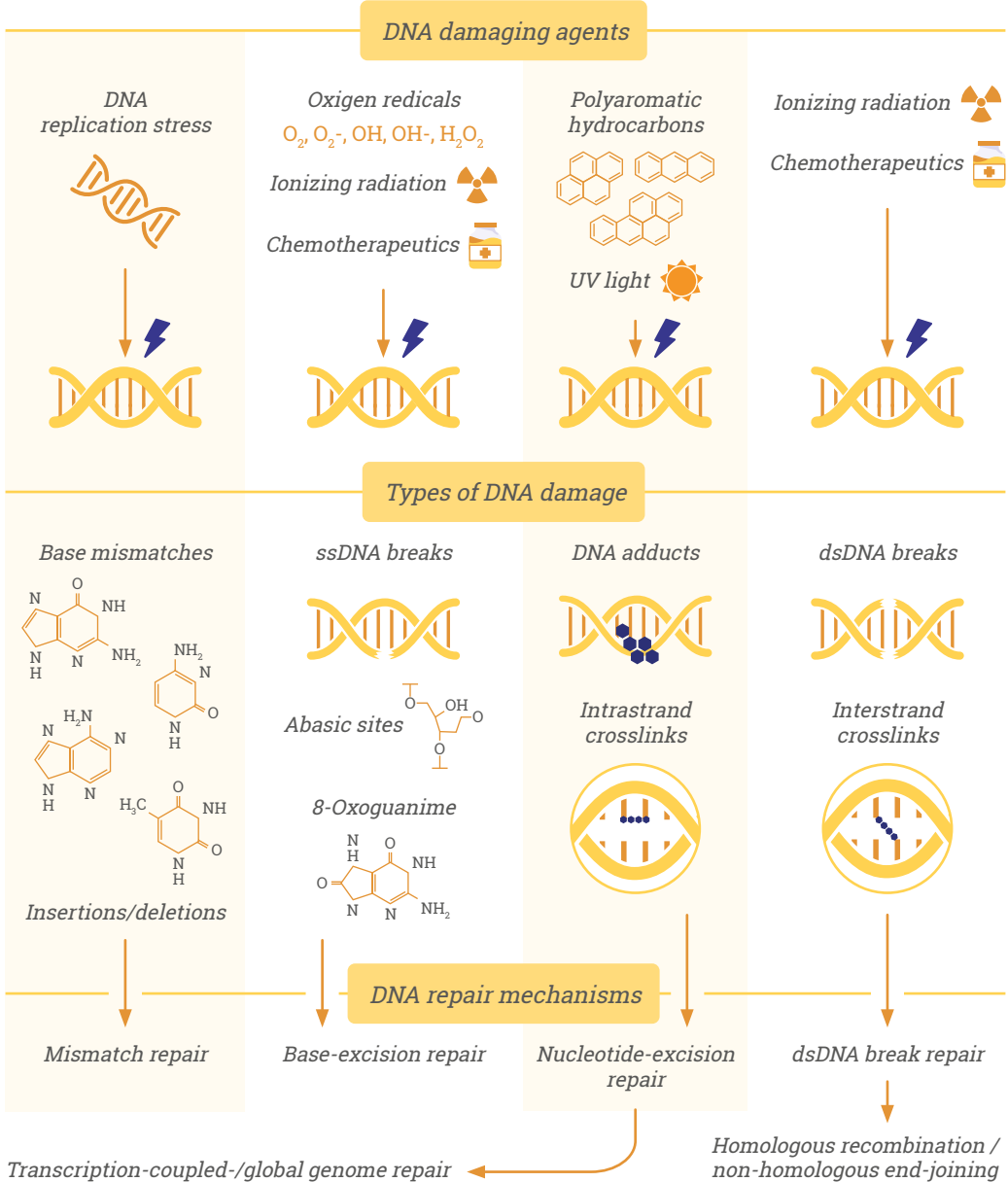


Fig. 1.1: daño en el ADN y mecanismos de reparación (Adaptado de IJMS | Free Full-Text / Deoxyribonucleic Acid Damage and Repair: Capitalizing on Our Understanding of the Mechanisms of Maintaining Genomic Integrity for Therapeutic Purposes | HTML [mdpi.com])

Aunque son numerosas las lesiones que se pueden producir en el ADN tras las RI (**Fig. 1.1**), merecen destacarse tres, si bien una sola tiene gran relevancia clínica. Estas lesiones son:

a) Rotura de una simple cadena del

ADN: se produce en el enlace fosfodiéster, entre el fosfato y la desoxirribosa, o más frecuentemente entre la base nitrogenada y la pentosa. Tras ello, las cadenas de ADN se separan, penetra el agua y se rompen los puentes de hidrógeno entre las bases. Es una lesión frecuente (por Gy y por célula se producen entre 500 y 1000 roturas), ocurre más frecuentemente (3-4 veces) en las células bien oxigenadas frente a las hipóxicas y es una lesión subletal, pues no se relaciona con la muerte celular. En su reparación interviene la PARP-1, miembro de la superfamilia de la poli-ADP-ribosa polimerasa, que activa los puntos de control del ciclo celular, los bloquea y estimula la reparación de la lesión. La hebra reparada será ligada al ADN mediante una ligasa.

b) Lesión en las bases nitrogenadas del ADN:

consiste en la pérdida de una o más bases, la modificación química de alguna de ellas y

la ligadura entre dos bases contiguas, formando dímeros. Es frecuente (800-1000 por Gy), existe una escala de radiosensibilidad (timina>citosina>adenina>guanina) y son lesiones susceptibles de reparación, que si no ocurre adecuadamente determinará una mutación puntual, cuya consecuencia clínica dependerá de su ubicación. A veces se asocia a rotura de una simple cadena del ADN. En el mecanismo de reparación intervienen una glicosidasa, una endonucleasa, una polimerasa y una ligasa.

c) Rotura de las dos cadenas del

ADN: en esta situación, no existe una cadena intacta de ADN que pueda ser utilizada como modelo para la reparación. Es un fenómeno complejo, que frecuentemente se asocia a errores o mutaciones que pueden llevar a la muerte de las células. No es muy frecuente (30-40 roturas/gy/célula) y existen dos mecanismos de reparación: no homóloga (*non homologous end-joining (NHEJ: DNA-pKcs dependent (D-NHEJ; alternative/backup NHEJ (B-NEHJ))*) y homóloga (*homologous recombination repair (HRR)*) (**Fig. 1.2**).

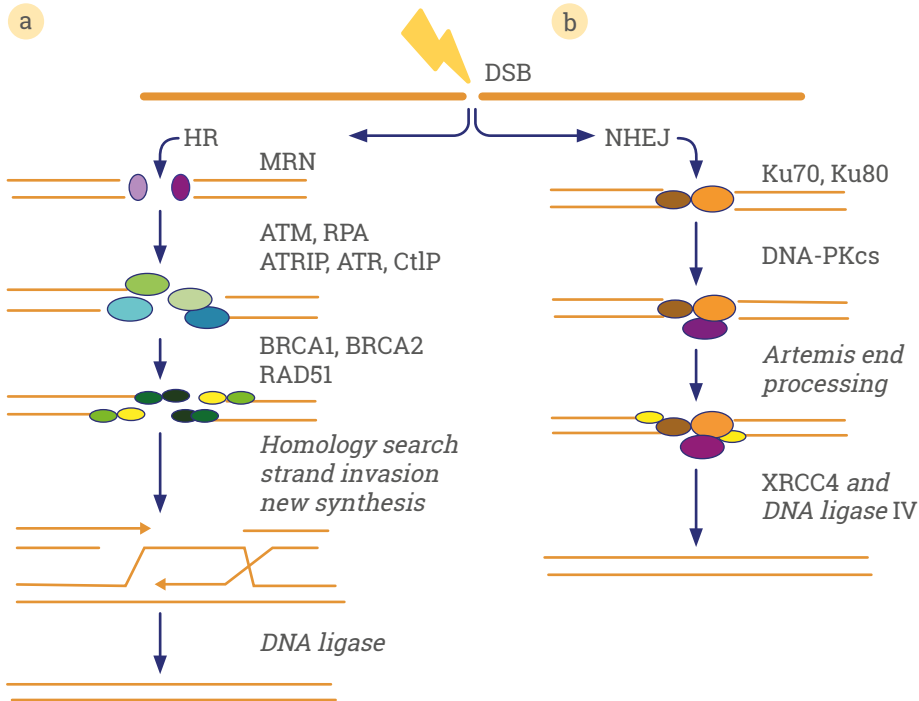


Fig. 1.2: mecanismos de reparación del daño en la doble cadena del ADN. **a)** recombinación homóloga; **b)** recombinación no homóloga (Adaptado de *Exploiting the homologous recombination DNA repair network for targeted cancer therapy* [wjgnet.com])

El que se utilice una u otra depende de la fase del ciclo celular, estado de la cromatina (eu o heterocromatina) y la complejidad del daño. La **no homóloga** nos interesa poco aquí y tan solo debemos resaltar que interviene en muchas fases del ciclo, que algunos componentes (Ku70, Ku80) pueden ser utilizados en la clínica como indicadores de la radiosensibilidad y que no es muy buena en cuanto al resultado final, ya que es indiscriminada y puede conllevar una unión alterada que puede inducir una inestabilidad del genoma. Si tiene gran valor

para nosotros la **recombinación homóloga** (HRR), pues la reparación es completa, solo es activa en las fases S y G2 del ciclo, muchos de sus componentes son expresados de forma anómala en ciertos tumores, el aumento de su actividad se relaciona con la radioresistencia y porque es una diana para nuevas opciones que mejoren la eficacia de los tratamientos con radiaciones ionizantes. De todos los mecanismos bioquímicos involucrados (**Fig. 1.3**), vamos a hacer hincapié solo en aquellos que tienen una relevancia clínica práctica.

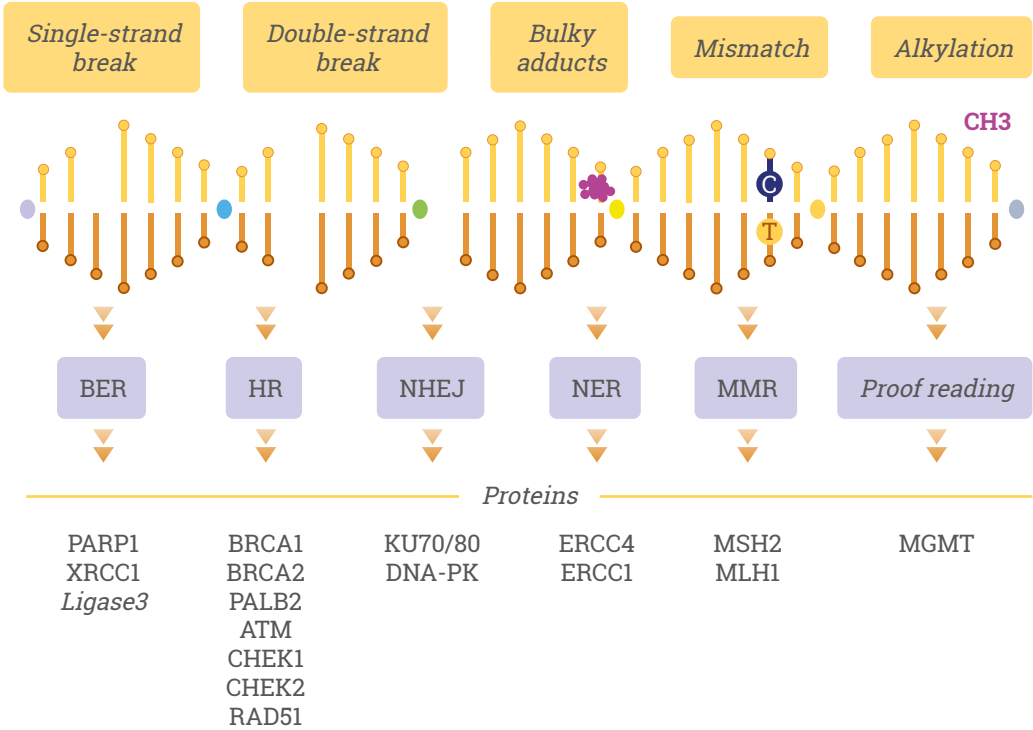


Fig.1.3: principales tipos de daño en el ADN, mecanismos de reparación y proteínas involucradas. BER (Base Excision Repair), HR (Homologous Repair), NHEJ (Non homologous end joining), NER (Nucleotide Excision Repair), MMR (Mismatch Repair) and proofreading. (Adaptado de jpm-11-00612.pdf)

Para una mejor comprensión del proceso, podemos recordar tres grupos de parámetros bioquímicos: **sensores**, que señalan el lugar de la rotura y que actúan sobre los **transductores** y estos sobre los **efectores** que, incidiendo en los puntos de control del ciclo, en los mecanismos de reparación y en la apoptosis, culminarán con éxito o no en la normalización del ADN. Podemos destacar los siguientes:

- **ATM:** es el gen que cuando se muta da lugar a la enfermedad

conocida como ataxia telangiectasia. Su producto es una serina-treonina proteín-quinasa, que constituye el principal sensor-transductor, yendo a los sitios de rotura del ADN, desde donde fosforila (activa) otras sustancias, que son muy importantes en la respuesta al daño en el ADN y en el control del ciclo celular. El proceso se inicia con la acetilación de la histona H4, lo que determina la relajación de la cromatina y la movilización de la HP1 (*histone pro-*

tein 1) unida a la histona 3 (H3). Esto lleva a la H3 a interactuar con la TIP60 (proteína de 60 kD) y ambas se incorporan al complejo MRN (Mre11m Rad50, NBS1), un amplificador de la señal para la ATM, que activa la ATM y la histona H2a (H2AX). El MDC1 (*Mediator of DNA Damage Checkpoint 1*) se incorpora al proceso, es fosforilado por el ATM y facilita que el proceso pueda extenderse. En la activación de ATM hay dos procesos bioquímicos involucrados: autofosforilación y acetilación. El gen ATM codifica una proteína de 350 kD y 3,056 aa, que pertenece a una superfamilia de PIKK3 (*phosphoinositol-3-kinase-related kinases*). El ATM es importante, además, porque activa numerosas sustancias, controla estrechamente la reparación del ADN, determina el paro en el ciclo celular, tiene otras funciones biológicas y se relaciona con la actividad telomerasa, merced a la fosforilación de TRF1. Forma dímeros en el citoplasma que pasan a monómeros tras su fosforilación, yendo al núcleo donde ejerce su efecto biológico. Un fallo en este proceso es el responsable de la aparición de la radiosensibilidad como veremos posteriormente.

De todo lo anterior, podemos deducir que los pacientes con ataxia telangiectasia son más sensibles a las RI, pues no reparan bien el ADN dañado. También explica, porqué estos pacientes pueden presentar mayor riesgo de ciertos tumores, preferentemente de mama (el 5 % de ellos podrían ser explicados; antes de los 50 años: 9 % vs. 1,9 % de la población normal; hasta los 80 años: 17-52 % vs. 10,2 %) y de páncreas. Los cánceres de mama en estos pacientes son de alto grado histológico, con muchas mitosis, importante pleomorfismo, invasión linfovascular, RE-, RP-, RA-, triples negativos o basal, p53 mutada, bajo MDM2, baja expresión de bcl2 y p21, y tienen una peor supervivencia. Debemos resaltar que la proteína ATM puede ayudar a clasificar los síndromes genéticos asociados con la radiosensibilidad y radiosusceptibilidad.

- **BRCA1 (*breast cancer 1*):** es un gen ligado, cuando está mutado, al cáncer de mama hereditario; se localiza en el cromosoma 17. Se trasmite de forma autosómica dominante y se han descrito más de 500 mutaciones en el mismo. Es fosforilado por el ATM y tiene numerosas funciones biológicas en condiciones normales como la señalización del ciclo celu-

lar, control de la transcripción, remodelación de la cromatina, inactivación del cromosoma X, degradación de proteínas y reparación del ADN.

- **BRCA2 (*breast cancer 2*):** es otro gen ligado, cuando se muta, al cáncer de mama hereditario y se localiza en el cromosoma 13. También se trasmite de forma autosómica dominante y se han descrito más de 300 mutaciones en él. Interacciona directamente con RAD51, que es la molécula efectora en la reparación del daño en la doble cadena del ADN. Es también el gen FANCD1 de la enfermedad anemia de Fanconi. Ambos BRCA intervienen, pues, activamente en la reparación del ADN, y, por ello, cuando están mutados, dicha capacidad está reducida, lo que confiere una mayor radiosensibilidad. Asimismo, ambos genes se comportan, al igual que el ATM, como genes tumor supresores cuidadores (*caretakers*), cuyas funciones en condiciones normales son la protección de la integridad del genoma y la corrección de los errores en el ADN. De este modo se explica el porqué algunos pacientes con radiosensibilidad aumentada pueden presentar asociados tumores malignos.

En el caso de mutaciones en BRCA1 y BRCA2, las mujeres con propensión al cáncer de mama hereditario deben ser seguidas con RM y no con mamografía como se hacía hasta ahora, especialmente antes de los 30 años. Se ha visto que las células con reducida expresión de BRCA1 y BRCA2 muestran una menor funcionalidad de la recombinación homóloga y que existe un descenso de RAD51 siguiendo una irradiación y un superior número de anomalías cromosómicas (micronúcleos), lo que sugiere una mayor posibilidad de transformación tumoral tras la exposición a radiaciones diagnósticas o terapéuticas. Se considera que estos dos genes intervienen en la regulación de las células stem o pluripotenciales tumorales. Los cánceres de mama en mujeres con mutaciones en BRCA1 suelen ser tipo basal (61 %) y luminal B (27 %), mientras que los de mujeres con mutaciones en BRCA2 suelen ser luminal B (73 %) y luminal A (14 %). Debemos recordar que las mutaciones en BRCA2 deben hacer sospechar, en el varón, un cáncer de mama y que las mutaciones en ambos genes BRCA solo explican el 40 % de los cánceres de mama hereditarios.

- **Anemia de Fanconi:** es una enfermedad de los niños en los que, además de una anemia, destaca un gran riesgo de desarrollar tumores especialmente a partir de los 20 años de vida. Las mujeres sufren tumores de la esfera ginecológica, y ambos sexos de cabeza, cuello y esófago. Es una enfermedad genética y hay un grupo de genes involucrados en la misma, cuya función es intervenir en la reparación del ADN. Así, cuando ocurre la rotura de la doble cadena, ATM, ATR y CHECK3 fosforilan BRCA1 que es estabilizado por BARD1. Al mismo tiempo, un complejo de proteínas de la anemia de Fanconi (A, C, D2, E, F y G) ubiquitinizan FANCD2 y la consiguiente interacción entre ella y BRCA1. BRCA2 lleva a RAD51, el enzima de la recombinación, al lugar donde el ADN está dañado. También es de importancia biológica el RAD52. En una palabra, genes de la anemia de Fanconi intervienen activamente en la reparación del ADN, por lo que su alteración puede ayudar a explicar la presencia de diferentes tumores y una mayor radiosensibilidad en aquellos pacientes.
- **P53:** es activada por la ATM, se separa de su inhibidor mdm2

y a través de la p21 induce el paro del ciclo celular, a través de GADD45 la reparación del ADN, y a través de diferentes vías la apoptosis. La p53 se comporta como un gen tumor supresor guardián (*gatekeepers*); sus funciones, en condiciones normales, son el control del crecimiento celular y de los puntos de control y la promoción de la apoptosis. Así, podemos explicar la existencia de diferentes tumores en los sujetos portadores de mutaciones en este gen.

Después de todo el proceso, puede ocurrir que la reparación sea completa y continúa el ciclo celular, o que no lo sea, produciéndose la muerte celular (por apoptosis, necrosis, senescencia, catástrofe mitótica, autofagia), o bien la inestabilidad del genoma, que puede conllevar otras alteraciones. De todo lo anterior, podemos resaltar lo siguiente:

- a) Es posible definir pacientes con una mayor radiosensibilidad, consecuencia de que poseen alterados genes que juegan un papel fundamental en la reparación del ADN. (Ver **Tabla 1.1**)

Tabla 1.1

Ejemplos de síndromes y enfermedades asociadas a mayor radiosensibilidad
(Para más detalles ver *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 7158)

Ataxia telangiectasia (homo y heterocigótica)	Síndrome de Gardner
Síndrome de nevus basal	Síndrome de Klinefelter
Síndrome de Bloom	Síndrome de Li Fraumeni
Síndrome de Down	Síndrome de Nijmegen
Disqueratosis congénita	Síndrome de Rothmund Thomson
Epidermodisplasia verruciforme	Retinoblastoma familiar
Síndrome de nevus displásico familiar	Xeroderma pigmentosum
Anemia de Fanconi	Tumor de Wilms

b) Hay mayor propensión a tumores por la inestabilidad del genoma, consecuencia de una mala reparación del daño en el ADN (Ver **Tabla 1.2**).

c) Los inhibidores de la reparación del ADN aumentan la eficacia de la radioterapia.

d) Todo esto es de gran utilidad clínica, dado el gran número de exploraciones con RI que se realizan habitualmente en los hospitales, debiendo prestarse atención especialmente a los niños, niñas en pubertad, y a la radiación de las mamas por otras exploraciones cercanas. Las mamas de una niña en pubertad son 20-30 veces más sensibles a las RI que las de una mujer adulta.

Tabla 1.2

Síndromes de predisposición al cáncer y genes responsables

1. Poliposis Adenomatosa Familiar: APC	20. Síndrome de Rothmund-Thompson: RECQL4
2. Neoplasia Endocrina Múltiple, tipo 1: MEN1	21. Síndrome de Li-Fraumeni: TP53
3. Poliposis Atenuada: AXIN2, MYH	22. Síndrome de Werner: WRN
4. Síndrome de Birt-Hogg-Dubè: BHD	23. Tumor de Wilms familiar: WT1
5. Carcinoma gástrico familiar: CDH1	24. Cáncer colorrectal no polipósico hereditario: MSH2, 6, MLH1, PMS2
6. Hiperparatiroidismo con tumores mandibulares: HRPT2	25. Síndrome de Peutz-Jeghers: STK11
7. Síndrome de Simpson-Golabi-Behmel: GPC3	26. Xeroderma pigmentosum: XPA, C, ERCC2-5, DDB2
8. Neurofibromatosis tipo 2: NF2	27. Síndromes de Cowden/BRR/Proteus: PTEN
9. Exóstosis múltiple hereditaria: EXT1, 2	28. Tumor gastrointestinal estromal familiar: KIT, PDGFRA
10. Ataxia telangiectasia: ATM	29. Esclerosis tuberosa: TSC1, 2
11. Síndrome de Gorlin: PTCH	30. Carcinoma renal papilar hereditario: MET
12. Síndrome de Bloom: BLM	31. Melanoma familiar: CDKN2A, CDK4
13. Predisposición a meduloblastoma: SUFU	32. Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 2: RET
14. Cáncer de mama y ovario hereditario: BRCA1, 2	33. Retinoblastoma hereditario: RB1
15. Leiomiomatosis hereditaria: FH	34. Síndrome de Currarino: HLBX9
16. Anemia de Fanconi: FANCA, C, D2, E, F, G	35. Neurofibromatosis tipo 1: NF1
17. Paraganglioma familiar: SDHB, C, D	36. Trastornos linfoproliferativos ligados al X: SH2
18. Síndrome de roturas de Nijmegen: NBS1	37. Poliposis juvenil: SMAD4, BMPRI1A
19. Síndrome de von Hippel-Lindau: VHL	38. Síndrome de Sotos: NSD1

2 | LA RADIOSENSIBILIDAD

La radiosensibilidad se puede definir como “la probabilidad de una célula, tejido u órgano de sufrir un efecto por unidad de dosis”. Ello se puede manifestar a **nivel celular** (mayor número de roturas cromosómicas no reparadas, mayor número de focos ATM o H2AX en el ADN linfocitario que señalan las roturas, etc.) o a **nivel clínico**, que no siempre se manifiesta, aunque el celular exista. Lo importante es señalar que la radiosensibilidad existe en la clínica diaria y que debemos tenerla presente, considerando los efectos determinísticos o estocásticos. Son numerosos los mecanismos de defensa (respuesta adaptativa), hormesis (sistema inmune y hematopoyético, efecto *bystander*) involucrados, pero destaca la reparación de la rotura de la doble cadena del ADN, pues la radiosensibilidad celular está condicionada por ella. En el momento actual y en relación con la radiosensibilidad, merecen destacarse los siguientes hechos:

- a) Todos somos diferentes; ello se ha visto analizando efectos estocásticos y determinísticos.
- b) Hay diferencias por sexo en ciertos órganos (mamas).
- c) Hay evidencias acerca de la existencia de una heterogeneidad en la radiosensibilidad, así como una base genética importante (aproximadamente el 50 % de los síndromes radiosensibles son causados por genes involucrados en la reparación del daño en el ADN; el otro 50 % son debidos a genes relacionados con las estructuras celulares y membrana nuclear, así como proteínas citoplasmáticas).
- d) Ciertos genes se asocian a mayor riesgo de desarrollar tumores tras RI.
- e) Hay síndromes asociados a una mayor radiosensibilidad.
- g) Los mecanismos biológicos pueden ser similares, pero no idénticos, con bajas y altas dosis de radiación.
- h) Es mayor en las personas de edad, fumadoras, con diabetes y enfermedades del colágeno, y no hay suficiente evidencia de que el sexo, etnia, índice de masa corporal y el consumo de alcohol influyan. Debemos recordar que son más sensibles a las RI, los niños

(lo son en relación con los efectos estocásticos (cáncer), pues tienen más tiempo de desarrollo y ello afecta preferentemente a las niñas, pero son más resistentes a los efectos determinísticos, pues la capacidad regenerativa tisular disminuye con la edad, en las niñas, en la pubertad y en el feto.

Entre los **aspectos biológicos de la radiosensibilidad** podemos destacar los siguientes:

- a) **La edad:** la gente mayor es más sensible a las RI por: ***una mayor respuesta inflamatoria; por pérdida en el equilibrio oxidantes/antioxidantes*** (menor actividad de estos últimos); ***afectación de los telómeros*** (su longitud disminuye con la edad y ello determina un escape en las señales de senescencia, así como una mayor inestabilidad del genoma. Hay una relación inversa y significativa entre la longitud de los telómeros y la radiosensibilidad, por lo cual aquella puede ser utilizada como un factor predictor); ***menor respuesta al daño celular*** (los mecanismos de reparación del ADN funcionan peor cualitativamente y cuantitativamente frente al daño en el mismo); ***un deterioro en la organización del núcleo celular*** (hay cambios en la
- organización del núcleo, con acúmulos de laminina A y una disfunción que determina una menor respuesta al daño en el ADN).
- b) **Los telómeros:** son las partes terminales de los cromosomas y son altamente sensibles a la RI. Su alteración determina una inhibición de la reparación del ADN (NHEJ) y una inestabilidad cromosómica que incrementa el riesgo de una carcinogénesis. Un acortamiento de los telómeros se asocia a una mayor sensibilidad a las RI y aquellos se relacionan con los genes BRCA1/2, lo que puede explicar el porqué los tumores en portadores de esa mutación presenten tumores mamaros mucho antes (10 años) que el resto de pacientes.
- c) **Papilomavirus humanos (HPV):** son unos virus involucrados en la génesis de ciertos tumores humanos, especialmente los de cérvix uterino, vulva y cavidad oral. Existen muchos subtipos, destacando el 16 y 18. Constan de diferentes regiones, entre las cuales merecen especial mención la E2, que controla la transcripción del virus, y la E6 y E7 por ser oncogénicas. La E6 se une a la p53 y la degrada, con lo que se pierde su función tumor-su-

presora; la E7 se une a la proteína del retinoblastoma, liberando su ligando, el factor de trans-

cripción E2F, que propiciará la proliferación celular (**Fig. 2.1 y 2.2**).

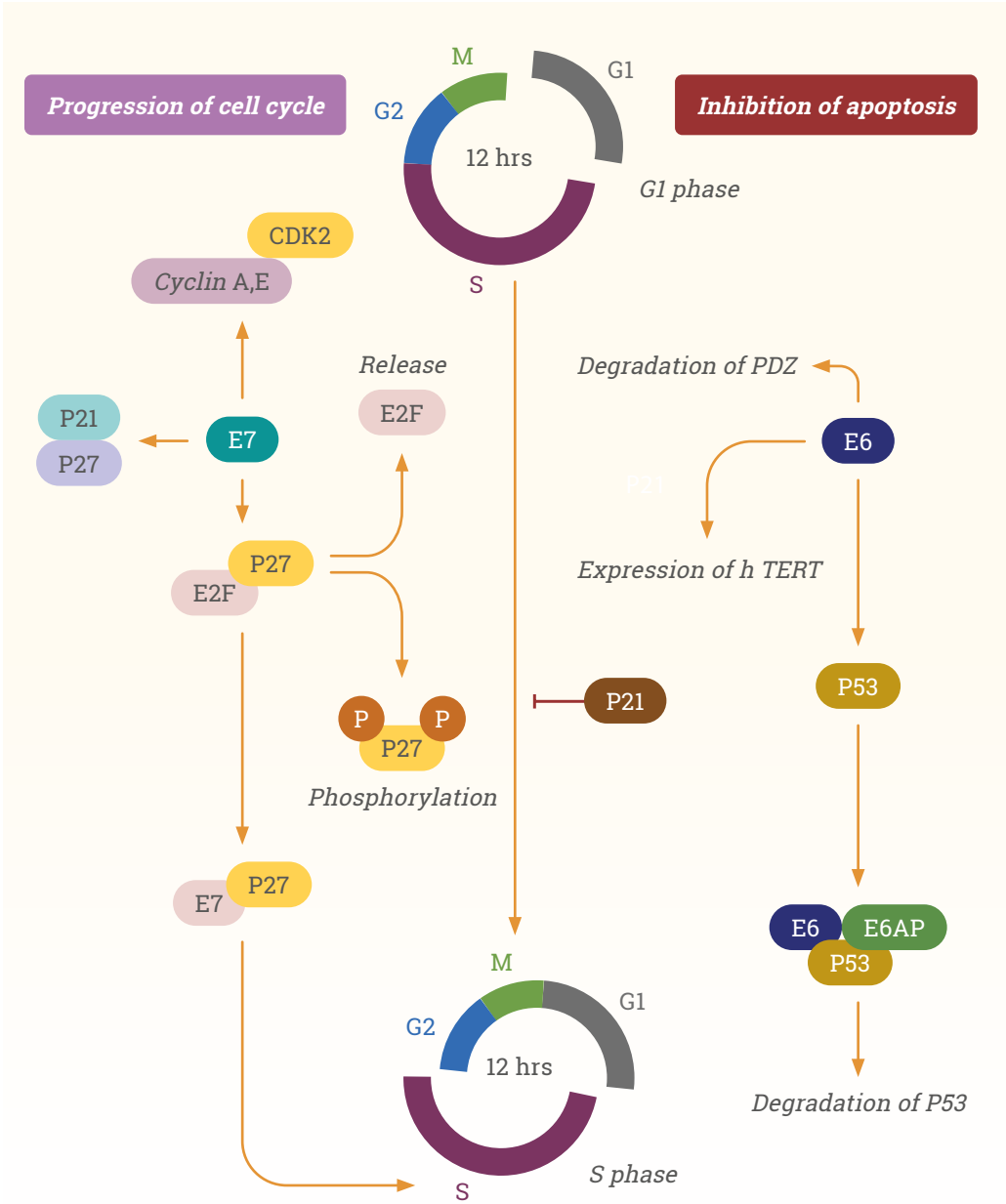


Fig. 2.1: mecanismos de acción de las regiones E6 y E7 de los papilomavirus. (Adaptado de Mechanistic role of HPV-associated early proteins in cervical cancer: Molecular pathways and targeted therapeutic strategies-ScienceDirect)

- E1** Crucial role in initiation and regulation of HPV replication
Acts as helicase and recruits cellular replication process
- E2** Enable the binding of E1 protein and disruption of E2 leads to cancer progression
Involves in viral release & transmission
- E4** Associates with Keratin and can manipulate cytokeratin network, which helps in virus release

Hallmarks of Cancer

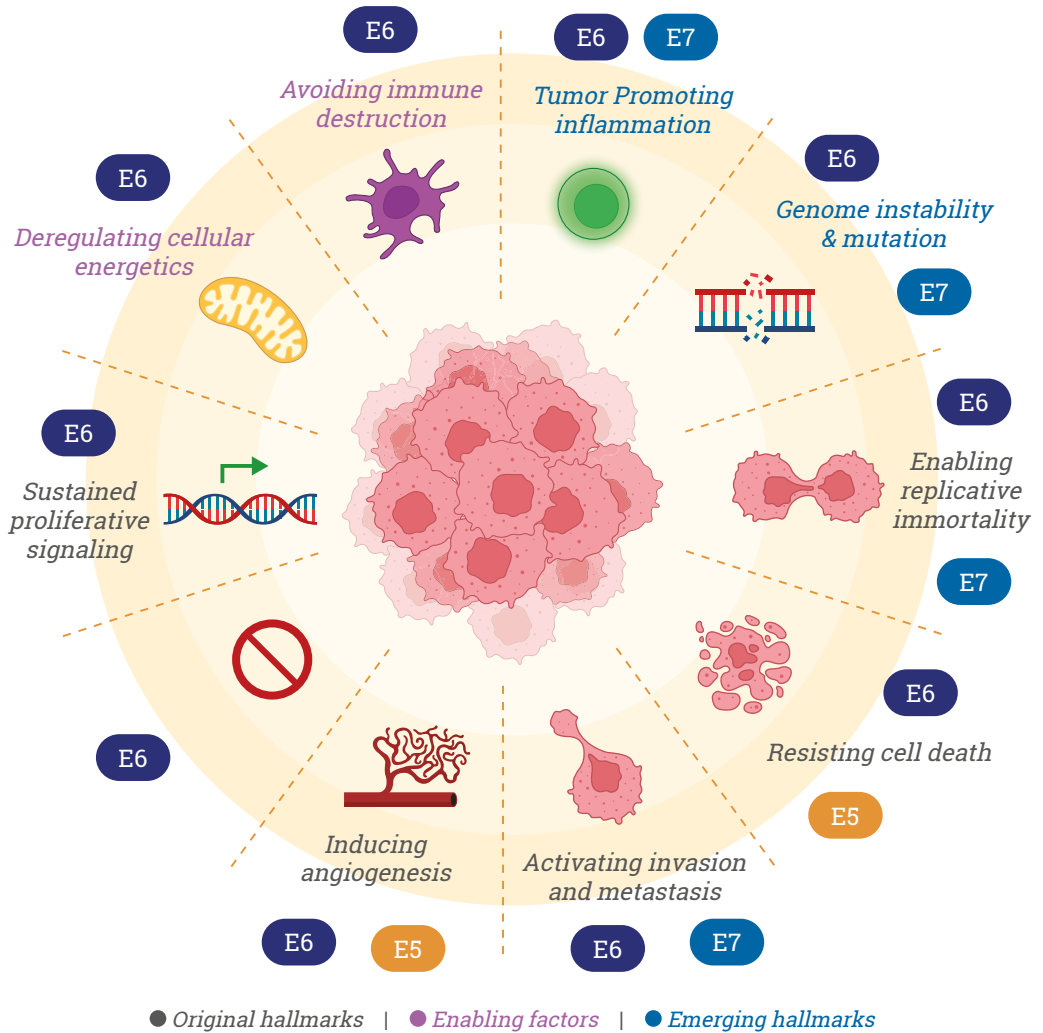


Fig. 2.2: relación de las regiones de los HPV y las características de la célula tumoral. (Adaptado de Mechanistic role of HPV-associated early proteins in cervical cancer: Molecular pathways and targeted therapeutic strategies-ScienceDirect)

De este modo se explica el papel oncogénico de esas dos regiones virales. Recientemente, se ha visto que el mecanismo de acción de la E6 y E7 puede ser diferente según el tumor considerado; así y analizando el subtipo 18 en líneas celulares de tumores de esófago y lengua, la diana de la E6 fue la p21, y de la E7 la p130. Se sabe que los tumores HPV+ tienen mejor evolución, mayor supervivencia tras quimio y radioterapia, y que son más sensibles a las RI. Este último hecho se explica por los siguientes mecanismos biológicos:

a) Menor respuesta al daño en el

ADN: los mecanismos de reparación del daño en el ADN funcionan peor como consecuencia de las alteraciones motivadas por las regiones E6 y E7; hay una modificación en el control del ciclo celular, de tal manera que presentan mayor número de células en G2/M (mayor sensibilidad celular a la radiación), por activarse el punto de control del ciclo celular que allí radica.

b) Son menos hipóxicos: los radicales libres son menos fijados, por lo que el daño de las RI será mucho menor.

c) Hay una transformación de los macrófagos hacia los de fenotipo

M1: exosomas liberados por los tumores HPV+ lo facilitarían, jugando en ello un importante papel el miARN-9, que es transportado por aquellos hasta dichas células.

d) Mayor inmunidad: los tumores

HPV+ tienen una mayor inmunidad, presentación de antígenos virales, más anticuerpos anti E6 y E7, y superior expresión de PDL-1 por acción de la E7, que se une a la PD1 de los linfocitos T peritumorales. Estas dos proteínas son la base para una moderna opción de la inmunoterapia para ciertos tumores. Los tumores HPV+ tienen una respuesta inmune muy activa asociada a un ambiente inflamatorio, que permite clasificarlos en cuanto a su radiosensibilidad: tipo inmune activo (67 %) y tipo inmune exhausto (5 %).

e) Menor capacidad mitótica de las

células HPV+ tras la radiación, evidenciada por una correlación negativa con la expresión de EGFR (los HPV- tienen mayor EGFR fosforilado o activo).

f) Alta reducción de células stem

tumorales (CD44 y CD98) que son las de reserva del tumor.

g) Mayor apoptosis como efecto de

la E6 sobre la p53.

Los **miARN** son secuencias cortas de 20-25 nucleótidos que no sintetizan proteínas y con una función reguladora de la expresión de genes. Intervienen en la radiosensibilidad, actuando en la reparación del daño en el ADN, en los puntos de control del ciclo celular, la apoptosis, en las señales de transducción ligadas a la radiación, en el microambiente tumoral y en las recombinaciones homóloga y no homóloga. Destaca el miRNA-34. Un aspecto de enorme interés biológico es el papel de las

células madre, pues sería su radiosensibilidad la que determinaría la sensibilidad del órgano. Las **mutaciones homocigóticas en ATM, LIG4 y NSB1**, que intervienen en la reparación de la doble cadena de ADN y en sus mecanismos bioquímicos, determinan la mayoría de los síndromes de hiperradiosensibilidad. Recientemente, se ha podido ver que la plasticidad celular tras la protonterapia es la que determina la radiosensibilidad de la célula tumoral (**Fig. 2.3**).

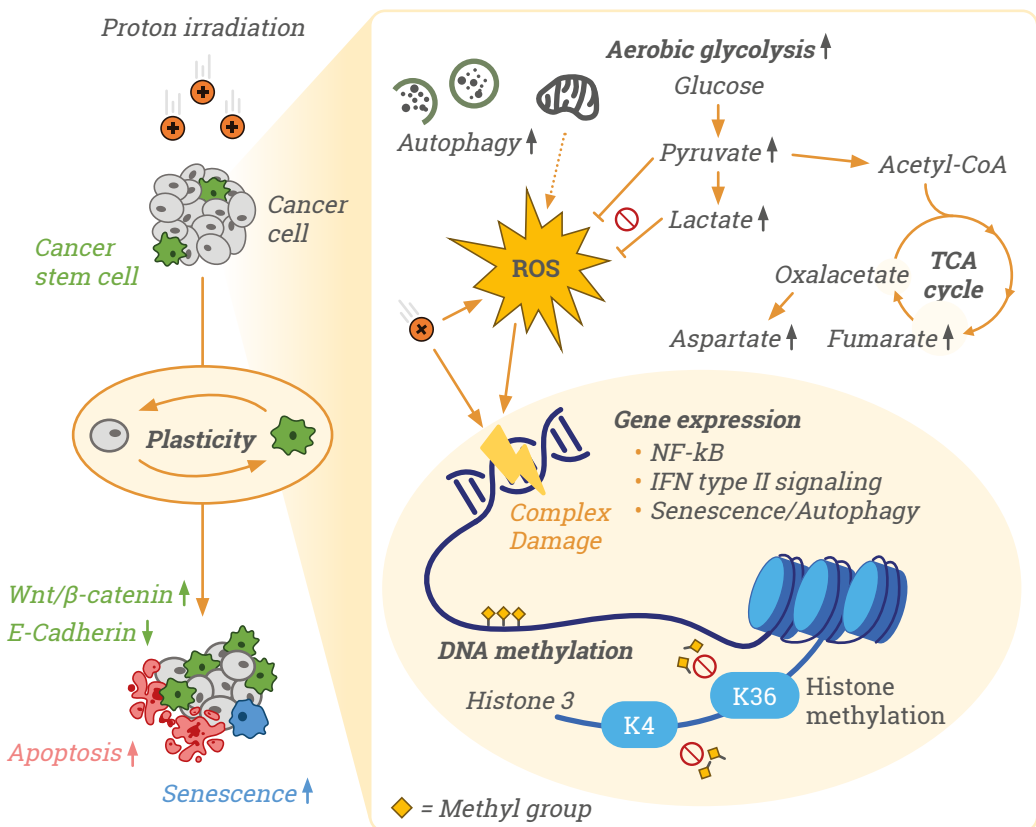


Fig. 2.3: plasticidad celular, protonterapia y radiosensibilidad. (Adaptado de PIIS2211124722001462.pdf)

Como colofón, y para aclarar conceptos semánticos, podemos decir que la **radiosensibilidad** hace referencia a cualquier daño celular o clínico consecuencia de la radiación y que determina una muerte celular, mientras que la **radiosusceptibilidad** hace referencia a todo lo atribuible a

una transformación celular como es un cáncer, y la **radiodegeneración** a mecanismos relacionados con una edad acelerada y se correlaciona con un daño no reparado en el ADN que es tolerado y puede acumularse en las células.

PUNTOS A RESALTAR

- 1 Las radiaciones ionizantes son ampliamente utilizadas en el ámbito médico y determinan fenómenos biológicos entre los que destaca la lesión del ADN.
- 2 Hoy en día conocemos los mecanismos de reparación de ese daño y los genes involucrados, algunos de los cuales están alterados en ciertas enfermedades, confiriendo una mayor radiosensibilidad.
- 3 Nuestra obligación es conocerlas, definir subgrupos de riesgo y obviar exploraciones innecesarias, máxime por el gran número de ellas que se realizan habitualmente.
- 4 El estudio de la radiosensibilidad de los pacientes se impone y es necesario conocerla para poder lograr la individualización en los tratamientos.
- 5 Muchos aspectos de la biología pueden ser utilizados en la clínica diaria y contribuyen a explicar muchas situaciones.

BIBLIOGRAFÍA



1. Bhattacharjee R, Sachi Das S, Biswal SS, Nath A, Das D, Basu A, *et al.* Mechanistic role of HPV-associated early proteins in cervical cáncer: molecular pathways and targeted therapeutic strategies. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2022;174:103675.
2. El-Nachef L, Al-Choboq J, Restier-Verlet J, Granzotto A, Berthel E, Sonzogni L, *et al.* Human radiosensitivity and radiosusceptibility: What are the differences?. *Int J Mol Sci.* 2021;22(13):7158
3. Gartner A, Engebrecht J: DNA repair, recombination, and damage signaling. *Genetics.* 2022;220(2), iyab178
4. Jan B-S, KIM IA: Relationship between macrophage and radiosensitivity in human primary and recurrent glioblastoma: In Silico-Analysis with publicly available datasets. *Biomedicines.* 2022; 10(2):292.
5. Long D, Xu L, Deng Z, Guo D, Zhang Y, Liu Z, *et al.* HPV16 E6 enhances the radiosensitivity in HPV-positive human head and neck squamous cell carcinoma by regulating the miR-27a-3p/SMG1 axis. *Infect Agent Cancer.* 2021;16:56.
6. Luo H, Ge H: Application of proteomics in the discovery of radiosensitive cancer biomarkers. *Front Oncol.* 2022;12:852791.
7. Schniewind I, Hadiwikarta WW, Grajek J, , Poleszczuk J, Richter S, Peitzsch M, *et al.* Cellular plasticity upon proton irradiation determines tumor cell radiosensitivity. *Cell Rep.* 2022; 38:110422.
8. Ueno S, Sudo T, Hirasawa A: ATM: Functions of ATM kinase and its relevance to hereditary tumors. *Int J Mol Sci.* 2022;23(1):523.
9. Wagener-Ryczek S, Merkelbach-Bruse S, Siemanowski J: Biomarkers for homologous recombination deficiency in cancer. *J Pers Med.* 2021;11(7):612.
10. World: Human Papillomavirus and Related Diseases, Summary Report 2022 (hpvcentre.net)



5

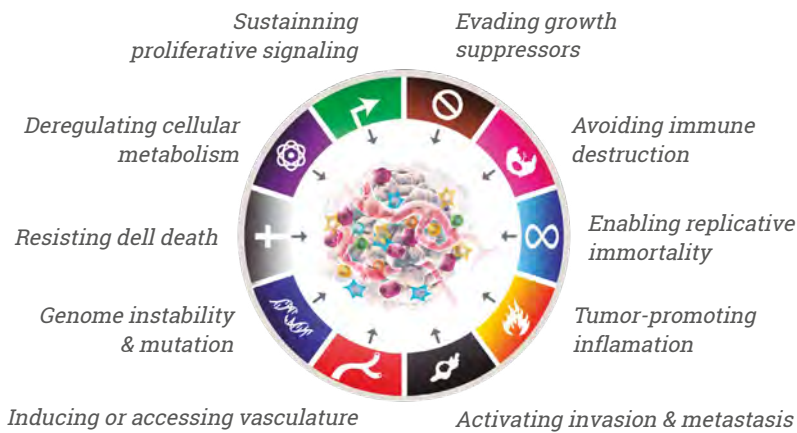
BASES BIOLÓGICAS Y EL PAISAJE GENÉTICO EN EL CÁNCER DE MAMA



Álvaro Ruibal Morell
Alejandro Tejerina Bernal

PROPIEDADES BIOLÓGICAS DE LA CÉLULA TUMORAL

En los años 2001 y 2011, Hanahan y Weinberg definieron las propiedades biológicas de la célula tumoral y, recientemente, el primero de ellos ha añadido nuevas dimensiones que contribuyen a un mejor conocimiento de la misma. Así a las clásicas propiedades, debemos añadir el desbloqueo de la plasticidad fenotípica (de diferenciación, bloqueo de la diferenciación, transdiferenciación que regula la plasticidad celular), la reprogramación epigenética no mutacional, los microbiomas polimórficos y las células senescentes tumorales o no (Fig. 1).



Emerging hallmarks & enabling characteristics

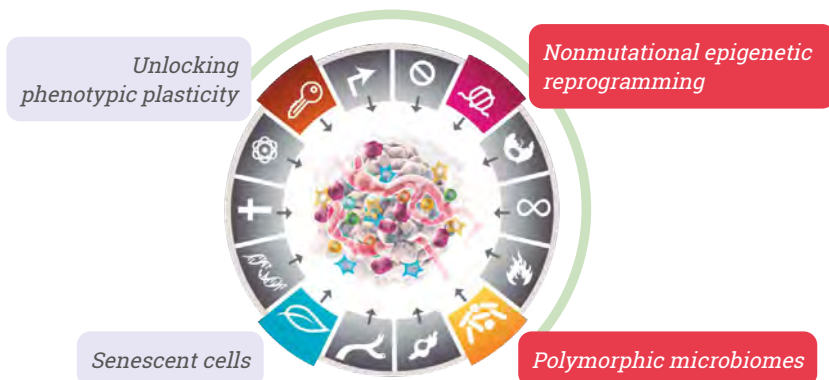


Fig. 1: propiedades biológicas de la célula tumoral. (Adaptado de Hanahan D. *Cancer Discovery* 2022; 12:31-46)

Dadas las características de este capítulo, vamos a referirnos exclu-

sivamente a las siguientes:

1 | HETEROGENEIDAD TUMORAL

La creciente incidencia del cáncer y su alta mortalidad en determinados tumores indica que los parámetros que utilizamos no son muy adecuados y ello es debido, en parte, a su heterogeneidad, ya sea en el momento del inicio como también a lo largo de su evolución. Sin embargo, no solo los tumores contribuyen a esa heterogeneidad (origen clonal, origen multiclonal ramificado, células stem tumorales), sino también los diferentes componentes del microambiente, estableciéndose una íntima interrelación biológica-molecular. La heterogeneidad tumoral puede ser clasificada en tres tipos:

- a) Intertumor:** refleja las diferencias entre los mismos tumores en diferentes pacientes y su estudio es fundamental para la medicina de precisión.
- b) Entreubicación:** define las diferencias tumorales en un mismo paciente (entre primario y metastásico; entre las metástasis de diferentes lugares o incluso dentro de la misma metástasis).

c) Intratumoral: es el exponente de las diferentes poblaciones celulares que forman el tumor y evidenciada por los análisis genéticos modernos (**Fig. 1.2**).

La heterogeneidad tumoral ha permitido la nueva clasificación molecular del cáncer de mama (luminal A, luminal B, HER2 y triple negativo) a los que se han unido los subtipos claudina bajo y apocrino, que tienen un diferente comportamiento y evolución, así como diversos subtipos en los triples negativos (basal like 1 (BL1), basal like 2 (BL2), mesenquimal (M), tipo stem-mesenquimal (MSL), inmunomodulador (IM), luminal receptor de andrógenos (LAR) y subgrupo inestable), con importantes repercusiones clínicas (BL1: mayor respuesta completa patológica) y terapéuticas (LAR: antagonistas del receptor de andrógenos o vacunas MUC; M: inhibidores de IGF o PDGFR, etc.). Lo mismo podemos decir de los tumores mamarios HER2+.

Entre las vías bioquímicas relacionadas con la heterogeneidad merecen destacarse la del FOXM1 y FOXO3,

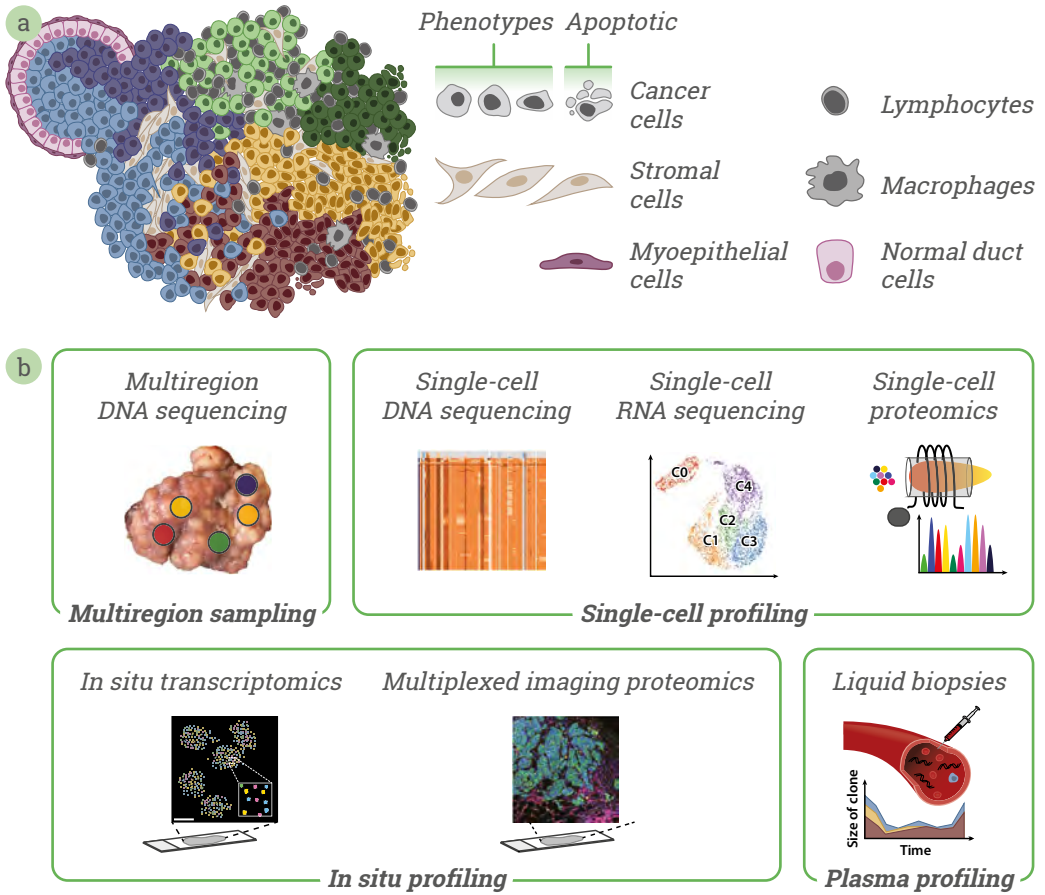


Fig. 1.2: heterogeneidad del cáncer mama y técnicas para su estudio tumoral (Adaptado de Annu. Rev. Cancer Biol. 2021. 5:79-94)

que se comportan como un oncogen (favorece la tumorigénesis, proliferación, metástasis, angiogénesis, quimiorresistencia y la progresión tumoral) y un gen tumor-supresor (paro ciclo celular, muerte celular, senescencia y sensibilidad a las terapias) respectivamente. También se ha visto que los macrófagos asociados a tumores, el mayor componente celular del microambiente tumoral y con un mayor metabolismo purínico, actúan potenciando el fenoti-

po tumoral. La heterogeneidad tras tratamiento ha sugerido la posibilidad de que debemos cambiar nuestra forma de actuar, partiendo de que una pequeña proporción de células resistentes pueden existir antes del tratamiento, que el desarrollo de la resistencia es energéticamente costoso y, por ello, las células sensibles a las terapias predominan en un tumor. Una manera novedosa de conocerla son las células tumorales circulantes y la biopsia líquida.

2 | ANGIOGÉNESIS

Es un proceso fisiológico que consiste en la formación de vasos sanguíneos nuevos a partir de otros preexistentes. Si bien se puede observar en condiciones normales (desarrollo embrionario, crecimiento, cicatrización, etc.), es un fenómeno fundamental para que un tumor pueda desarrollarse y crecer, no solo en su lugar de origen, sino también en las metástasis. La angiogénesis es necesaria para proporcionar oxígeno, nutrientes y células inmunes al tumor y para recoger los detritus celulares. Asimismo, las células tumorales salen del tumor primitivo y pasan a la circulación después de formarse estos vasos y pueden llegar a sus lugares metastásicos donde, asimismo, inducen una angiogénesis que les permite crecer.

Los tumores estimulan la angiogénesis mediante la secreción de ciertos factores de crecimiento que se unen a unos receptores tirosinquinasa presentes en la superficie del endotelio vascular, induciendo su crecimiento. Los más importantes son el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y el factor de crecimiento fibroblástico beta (FGFb). La familia del VEGF incluye los siguientes miembros: VEGFA,

VEGFB, VEGFC, VEGFD, VEGFE y el factor de crecimiento placentario (PIGF), siendo el primero, conocido como VEGF, el más importante. Los efectos de estos factores varían y así: el VEGFA interviene en la angiogénesis normal y tumoral; el VEGFB en la vasculogénesis y activación de enzimas degradantes en las células endoteliales; el VEGFC en la linfangiogénesis y angiogénesis tumoral; el VEGFD en la angiogénesis y el VEGFE en la angiogénesis y en la mitosis de las células endoteliales.

La angiogénesis conlleva las siguientes etapas:

- a) Los factores secretados al exterior celular se encuentran con células endoteliales y se unen a receptores específicos situados en la membrana celular, activando los mecanismos de transducción de la señal que llegan al núcleo, permitiendo la síntesis de una serie de genes cuyos productos son necesarios para el crecimiento de nuevas células endoteliales.
- b) Las células endoteliales activadas producen metaloproteasas de matriz (MMPs), que son liberadas al tejido circundante, rompiéndolo

y permitiendo que aquellas puedan emigrar y dividirse formando túbulos que progresivamente se convierten en vasos sanguíneos maduros. Estos receptores de membrana tienen actividad tirosinquinasa intrínseca, hay diferentes tipos y según cual su subtipo y ligando, el resultado final será diferente. La interacción del VEGF con su receptor conlleva la activación de una serie de vías bioquímicas intracelulares:

la del RAS que induce la proliferación celular y de ciertos genes, la de la FAK que conlleva la migración celular. La vía de la PI3K activa la proliferación y supervivencia celular y la de la fosfolipasa delta es responsable de la permeabilidad vascular y la proliferación. El VEGFA se une al VEGFR1 y VEGFR2, mientras que el VEGF-B y el PlGF (factor de crecimiento placentario) solo se unen al VEGFR1 (Fig. 2.1 y 2.2).

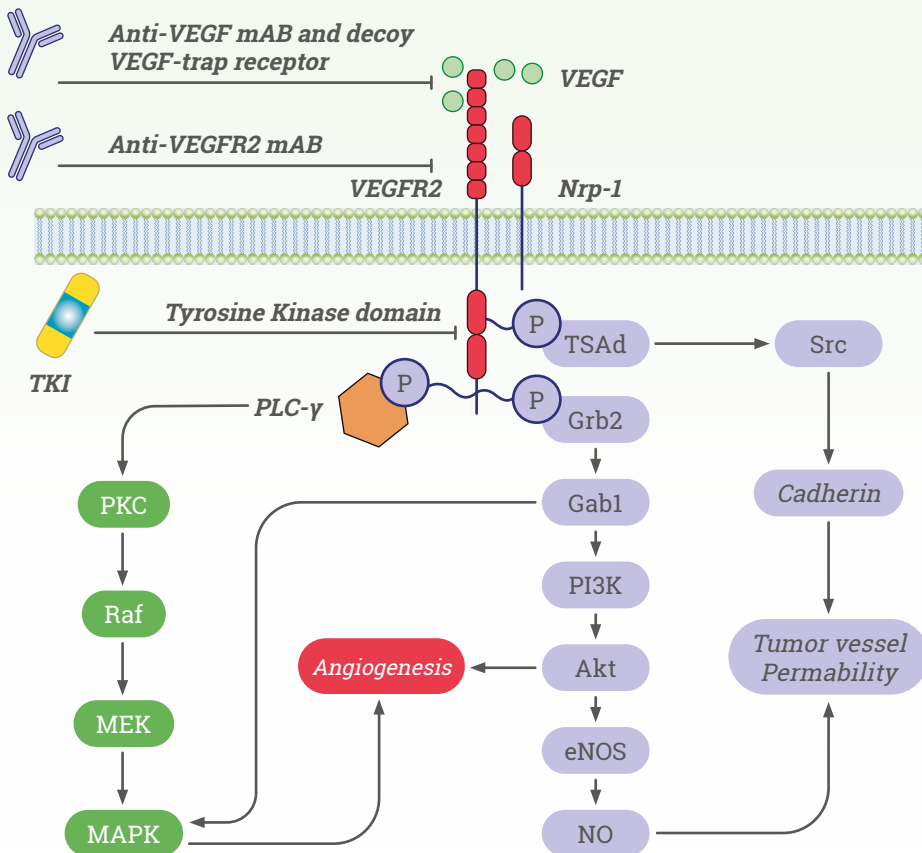


Fig. 2.1: mecanismo de acción del VEGF y lugares de acción de los inhibidores (Adaptado de Cell Communication and Signaling (2022) 20:49)

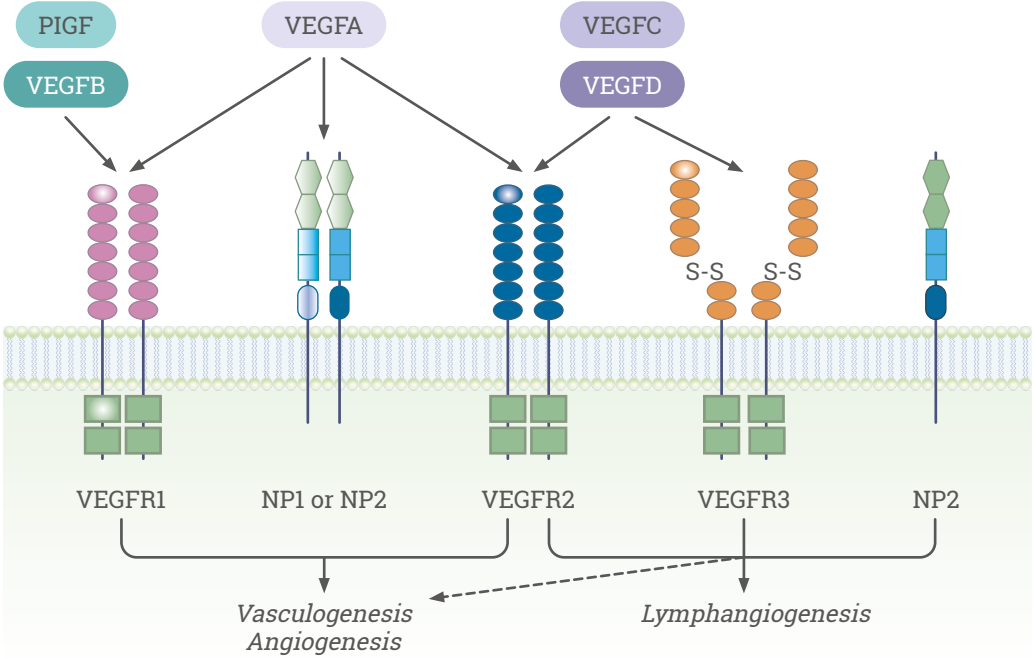


Fig. 2.2: tipos de receptores de VEGFs. (Adaptado de VEGF-targeted therapy: mechanisms of anti-tumour activity|Nature Reviews Cancer)

Este receptor puede, también, regular negativamente la angiogénesis. La unión del VEGFA con el VEGFR2 es crucial en la angiogénesis gracias a una señalización coordinada de la proliferación de las células endoteliales, migración y reclutamiento de células progenitoras de las células endoteliales. El VEGFB parece ser necesario para la supervivencia vascular más que para la angiogénesis. Los factores VEGF-C y VEGF-D se unen específicamente al VEGFR3 y regulan la linfangiogénesis. Los receptores VEGFR1 y VEGFR2 pueden cooperar y dependiendo del ligando, el efecto sobre la permeabilidad vascular

y proliferación de las células endoteliales será distinto. Es interesante su relación con los macrófagos asociados a tumores (Fig. 2.3).

Muchos de los componentes involucrados en la angiogénesis tienen interés práctico, tanto desde un punto de vista diagnóstico como terapéutico. Así, el VEGF-C es un reflejo de la linfangiogénesis intra y peritumoral y se asocia con una mayor capacidad de invasión regional y pulmonar en los carcinomas mamarios. Asimismo, en estos últimos, el VEGF-A es expresado antes de la metastatización y así se favorece el transporte de las células

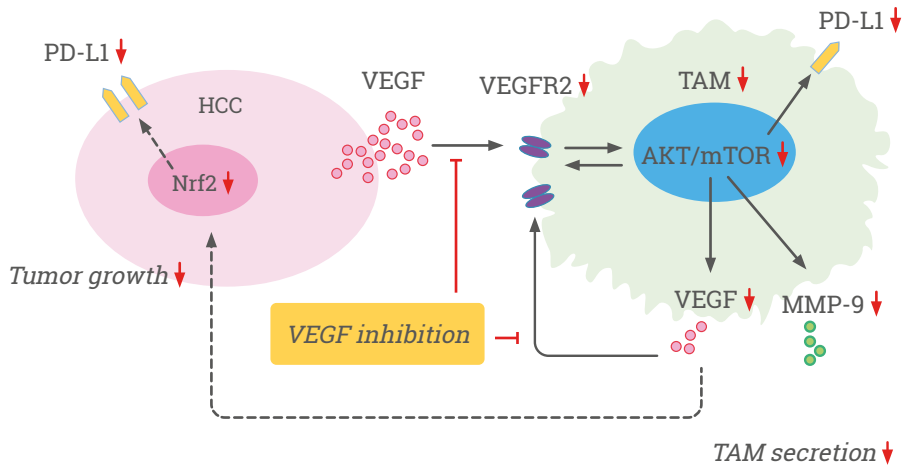


Fig. 2.3: efecto de la inhibición de VEGF sobre los macrófagos asociados a tumores. (Adaptado de Okikawa y cols.)

tumorales hacia los ganglios linfáticos. Bioquímicamente, los receptores VEGFR interrelacionan con las neurofilinas (NRP) 1 y 2. En los tumores mamarios la alta expresión de VEGFR1, VEGFR2 y neurofilina 1 se asocian con un peor comportamiento y evolución. Otras sustancias relacionadas con la angiogénesis son las siguientes:

a) Las **angiopoyetinas** son otra familia de moléculas específicas de las células endoteliales que intervienen en el mantenimiento de los vasos, crecimiento y estabilización y unión a los receptores Tie. Existen cuatro tipos de angiopoyetinas: 1, 2, 3 y 4. De los receptores Tie nos interesa el 2, expresado principalmente por el endotelio vascular y cuyos

ligandos son las angiopoyetinas 1 y 2, con efecto estimulador e inhibidor de la angiogénesis respectivamente, y los "notch-cell". Se ha visto que el VEGF también activa al receptor Tie2.

b) El **factor de crecimiento fibroblástico (FGF)** es una familia de proteínas y de ellos el FGFalfa y el FGFbeta son inductores de la angiogénesis, estimulando la proliferación endotelial, migración y producción de colagenasas y activador del plasminógeno.

c) El **factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF)** interviene reclutando pericitos que son necesarios para el desarrollo de capilares en los tumores y su efecto puede ser auto o paracrino.

d) El **factor de crecimiento transformante beta** (TGFBb) tiene propiedades pro y antiangiogénica y a bajas concentraciones la potencia estimulando la síntesis de

factores angiogénicos y proteasas, mientras que a altas concentraciones la inhibe. Su comportamiento se modifica durante la evolución tumoral.

3 | REPROGRAMACIÓN METABÓLICA GLUCÍDICA

La reprogramación metabólica de la célula tumor es un fenómeno muy complejo que afecta a numerosas vías. Aquí queremos hacer una breve referencia a los glúcidos. Las células tumorales se caracterizan por mostrar un metabolismo glucídico diferente al de la mayoría de los tejidos como consecuencia de diversos factores celulares y microambientales. En condiciones normales la célula utiliza como principal fuente de energía la fosforilación oxidativa; sin embargo, en situaciones de hipoxia, usa la glucólisis anaeróbica (formación de lactato en vez de piruvato), que produce menos ATP por molécula de glucosa (2 vs. 36 molATP/mol de glucosa) y suele asociarse con una mayor proliferación e inflamación. En los tumores, tanto en situaciones de normo o hipoxia, la vía a utilizar es la glucólisis aeróbica o lactogénesis aeróbica (fenómeno de Warburg), cuyo producto final es el ácido láctico. Su ineficacia energética se compensa con un mayor

flujo de glucosa gracias a una superior expresión de receptores GLUT. El lactato producido por la célula tumoral también puede ser captado por las células estromales (vía los transportadores MCT1 y MCT2) para regenerar piruvato, que, a su vez, puede ser utilizado para la fosforilación oxidativa. Todo ello genera un microsistema en que los componentes anaeróbicos (células tumorales) y aeróbicos (células estromales no tumorales) se correlacionan estrechamente (**Fig. 3.1**).

También es muy importante el metabolismo de la glutamina, que aporta el 30 % de la energía necesaria, si bien su síntesis o captación y utilización por la célula tumoral depende del origen celular, oncogenes *driver* y el microambiente. Su bloqueo puede ser una efectiva terapia contra el tumor. (Para más detalles ver: The hallmarks of cancer metabolism: Still emerging. Natalya N, Pavlova, JiajunZhu, Craig B.Thompson. *Cell*

Metabolism 2022;34:35-77). Estos cambios en el metabolismo de la

glucosa son el fundamento de la PET con ¹⁸F-FDG.

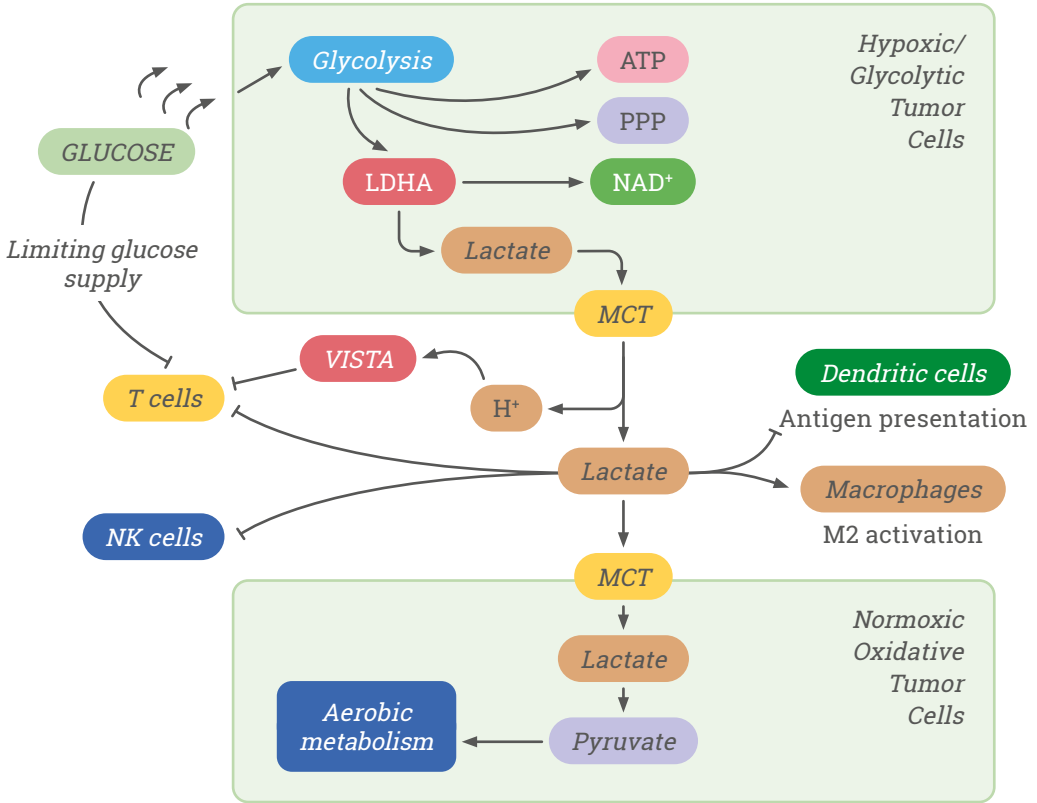


Fig. 3.1: metabolismo glucídico y su conexión con el sistema inmune. (Adaptado de *Cancers* | Free Full-Text | Cell Intrinsic and Systemic Metabolism in Tumor Immunity and Immunotherapy | HTML [mdpi.com])

4 | CANCER GENOME LANDSCAPE

En el año 2013, Vogelstein y cols. definieron el paisaje genómico de la mayoría de cánceres como un pequeño número de montañas (genes alterados en un alto porcentaje de ellos) y un gran número de colinas (genes poco alterados, pero frecuentemente). Luego se han ido cono-

ciendo cada vez más cosas y ahora lo podemos definir como **“el patrón de distribución de las mutaciones presentes en el genoma de un determinado cáncer.”** Su estudio en grandes grupos de pacientes ha evidenciado aspectos de gran interés que inciden en la clínica, tratamiento y evolución

de los mismos, así como en la imagen médica. Asimismo, comienza a utilizarse para mejorar los métodos

de prevención y detección precoz, lo cual será esencial para reducir la morbilidad y mortalidad.

Hechos biológicos de interés clínico en el cáncer de mama

El quehacer en la práctica diaria y los estudios genéticos han demostrado que:

- 1) La presencia de los RE y RP en el cáncer de mama se asocia con una mayor propensión a las metástasis óseas, mientras que su negatividad lo hace con una mayor tendencia a metástasis viscerales.
- 2) Los cánceres de mama HER2+ tienen predilección por las metástasis cerebrales y hepáticas.
- 3) Los cánceres de mama en pacientes con mutaciones en BRCA1 suelen ser triples negativos, cosa que no ocurre en los casos con mutaciones en BRCA2.
- 4) El proyecto *Cancer Genome Atlas* (TCGA) ha demostrado un limitado número de genes mutados muy frecuentemente en los tumores mamarios, destacando el TP53, PIK3CA y GATA3 en más del 10 % de los casos, seguidos por otros alterados en menos del 7 % y por un gran número de ellos afectados en menos del 1 %. Otros genes mutados en más del 10 % de estos tumores son MUC16, AHNAK2, SYNE y KMT2C. También tienen interés mutaciones en genes de reguladores de la transcripción (TBX3, CBF3, RUNX1) y de la función de la cromatina (KMT2C, ARID1A, NCOR1, KDM6A, PRBM1 y TBIXR1).
- 5) Las mutaciones varían según el tipo histológico. Así la pérdida de CDH1 define a los carcinomas lobulillares, mientras que las mutaciones en PTEN, TBX3 y FOXA1 son más frecuentes en los carcinomas lobulillares invasivos que en los ductales invasivos de tipo no especial.
- 6) Las mutaciones en genes dentro del mismo mecanismo de señal pueden ser mutuamente exclusivos (PIK3CA vs AKT1, PIK3R1 y FOXO3) o no (PTEN con PIK3CA t PIK3R1; CDH1 con PIK3CA,

TBX3 y RUNX1) en carcinomas lobulillares.

la recombinación homóloga tras el daño en el ADN.

- 7) Las mutaciones en los tumores RE+ afectan preferentemente a PIK3CA (40 %), MAP3K1 (11 %), MAP2K4 (6 %), GATA3 (14 %), MILL3 (85), CDH1 (8 %) y AKT1 (3 %). Otros genes afectados son FOXO3, CTNNA1, FOXP1, MEN1 y CHEK2. En los tumores RE- la más frecuente radica en TP53 (84 %).
- 8) Algunas mutaciones (CDKN2A, KDM6A y MLLT4) son comunes a los tumores RE+ y RE-. La mutación en el codón 755 del erbB2 es más frecuente en los RE+, la de PIK3CA en el dominio helical se ve más en RE+, mientras que la localizada en el dominio quinasa es más frecuente en los RE-.
- 9) Las mutaciones en MAP3K1 y GATA3 se relacionan con mejor supervivencia en los tumores RE+, mientras que las localizadas en SMAD4 y USP9X lo hacen con una menor supervivencia.
- 10) Los tumores triple negativos metastásicos muestran frecuentemente mutaciones en TP53 (50-90 %), PIK3A, Rb1, PTEM, así como en BRCA1/2 (10-20 %), RAD51, PALB2, ATR, CHK1, WEE1 y PLK1, relacionadas estrechamente con
- 11) Los carcinomas RE+ metastásicos cursan con mutación en el receptor (20 % vs. 5 % en los iniciales), PIK3Ca (40 %; sin cambios frente a los estadios iniciales), AKT1 y PTEM, habiéndose observado también en el CDH1, GATA3, KMY2C, MAP3K1, MAP1K4, NF1 y erbB2.
- 12) Los carcinomas HER2+ metastásicos tienen mutaciones en erbB2, TP53 (55 %), NF1, ESR1 PIK3CA, GATA 3 y ATM (relación con la hormonodependencia), y en BRAF1, FGFR2, EGFR y KIT (relacionados con las metástasis cerebrales).
- 13) Los carcinomas lobulillares presentan una gran heterogeneidad genómica, con pocas mutaciones somáticas, fenotipo hipermutador y un genoma altamente reorganizado, destacando las mutaciones en CDH1 (caderina E; patognomónicas) en el 42-82 % y en PIK3CA; también pueden observarse en TP53, erbB2, BRCA y TBX31/2. Las mutaciones en CDH1 y PIK3CA no inciden en la supervivencia, pero las de TP53 y erB2 lo hacen sobre el pronóstico.

14) Los tumores mamarios en mujeres menores de 40 años han aumentado su incidencia en los países occidentales y menos del 10 % son debidos a mutaciones en BRCA1/2. En ellos predominan las mutaciones en GATA3 y CTNB1, así como mutaciones C>A. Por el contrario, las mujeres mayores de 40 años tienen frecuentemente mutaciones en PIK3CA, CDH1 y MAP3K1. Suelen ser triple negativos.

15) Muchos genes que están sobrerregulados en los cánceres de mama de mujeres jóvenes codifican proteínas secretadas por exomas a los líquidos biológicos, lo cual es de gran interés. Destacan ciertos miARN (1246, 155) en los HER2+, reflejando sus concentraciones la resistencia al trastuzumab. Asimismo, ciertos genes alterados en estas pacientes están involucrados en las comunicaciones celulares y en las interacciones entre tejido normal y tumoral.

16) Las pacientes con carcinomas mamarios metastásicos que responden al tratamiento poseen menor número de ciertas mutaciones, mientras que las que no lo hacen tienen 5 genes específicos (AFF2, TTN TP53, ATM y MLLT4), así como mutaciones en PIK3CA, AKT1 y

ESR1 (que inducen la resistencia a la quimioterapia), en ESR1 (que inducen resistencia a los inhibidores de la aromatasa en los casos RE+) y ciertas modificaciones en 1q, 8q y 17q. Otras alteraciones son la pérdida de la función de CDK4, regulador de la CDKN1B, y mutaciones en el factor de transcripción CTCF. Las mutaciones en PTEN y ASXL1 facilitan la metástasis en el cerebro, las de NOTCH1 en la piel, y las KRAS, KEAP1, STK11 y EGFR en el pulmón.

17) Estudios epigenéticos han demostrado que la proliferación de los tumores mamarios está ligada a la pérdida de metilación de promotores específicos, unión de factores de transcripción y activación de genes. Es decir, está bajo un control epigenético.

18) El cáncer es un fenómeno heterogéneo y cada paciente tiene un panorama genético y epigenético único. Por ello, la biología del tumor nos está explicando ciertas propiedades que inciden en la presentación y evolución de los mismos. El “tamaño” de las mutaciones de un tumor es factor de mal pronóstico y evolución. Esto es algo que debemos empezar a conocer para hacer una mejor asistencia a los pacientes.

El paso de la biología molecular a la imagen

El estudio de la biología molecular del cáncer se ha traspasado también a la imagen y, por ello, es fundamental su conocimiento, comprobando como esas alteraciones inciden en aquella, aportando una información nueva y útil para un mejor control del paciente. Todas las técnicas de imagen se asocian y reflejan aspectos de la biología del proceso, siendo la mamografía, ecografía y resonancia ejemplos claros de ello (ver capítulos correspondientes). También la Medicina Nuclear los refleja, aunque son menos los estudios realizados al respecto. Como ejemplo de ello, podemos citar los siguientes:

- 1) El paso de un linfoma folicular indolente a un linfoma de células B agresivo ocurre merced a una serie de mutaciones, entre las cuales destacan las que afectan a la p53. Ello puede ser sospechado por un aumento desproporcionado de un ganglio frente al resto, por cambios de densidad en el TAC y RM, y por un aumento de la captación de ^{18}F -FDG en la PET.
- 2) En los carcinomas no microcíticos de pulmón, las mutaciones driver (AKL, EGFR), confieren cambios bioquímicos que se manifiestan en la TAC con unos patrones específicos (mayor retracción pleural, menor tamaño, etc.). Lo mismo se puede aplicar a los valores de SUV en la ^{18}F -FDG PET en aquellos tumores con mutaciones en el EGFR, asociándose inversamente.
- 3) Las metástasis óseas osteoblásticas se visualizan mejor con la gammagrafía ósea, mientras que las osteolíticas lo hacen mejor con la PET.
- 4) La síntesis de lípidos se puede evidenciar en la PET utilizando ^{11}C -colina, y sabemos que el SUV (captación) se correlaciona estrechamente con la proliferación celular ($r: 0,83$), reflejando la respuesta al tratamiento con trastuzumab y la agresividad en los RE+.
- 5) La PET con ^{68}Ga FAP es reflejo de la sobreexpresión de fibroblastos asociados al tumor y sabemos que estos se localizan en el estroma y producen factores de crecimiento y citoquinas que potencian el desarrollo tumoral, al tiempo que facilitan la remodelación de la matriz extracelular para facilitar la invasión y reducir la llegada de fármacos.

- 6) El PET con ^{18}F -FES es un biomarcador de los tumores RE+ y permite conocer la localización e intensidad de la hormonodependencia.
- 7) El PET con ^{18}F -CFA es un marcador de la infiltración de células inmunes y un reflejo de la efectividad de la inmunoterapia con bloqueo de PD1.

Otros hechos biológicos de interés en la mama

Podemos destacar los siguientes:

- 1) **Microcalcificaciones:** constituyen unos hallazgos muy importantes en la imagen médica de la mama pues según sus características pueden asociarse o no a un cáncer. Deseamos resaltar algunos aspectos bioquímicos que pueden ayudar a comprender su papel en la biología de las lesiones mamarias. Pueden estar constituidas por oxalato cálcico, hidroxiapatita e hidroxiapatita asociada con magnesio y de ellas merecen resaltarse los siguientes aspectos:
 - a) Las microcalcificaciones benignas suelen ser de oxalato cálcico, las de hidroxiapatita benignas y/o malignas, y las de hidroxiapatita con magnesio malignas.
 - b) La presencia de hidroxiapatita incrementa la expresión de interleucina 8, que es pro-tumorigénica.
 - c) En presencia de oxalato cálcico y monocitos activados, las células tumorales mamarias experimentan una transición epitelio-mesénquima y adquieren un fenotipo osteoblástico que les induce a producir hidroxiapatita.
 - d) El pH del microambiente tumoral condiciona la composición y características de las microcalcificaciones, de tal forma que en condiciones de benignidad predominaría la normoxia, altas concentraciones de carbonato (A y B), menor tensión estructural y unos cristales de menor tamaño. Por el contrario, en condiciones de malignidad hay hipoxia, baja concentración de carbonato (tipo B), mayor tensión estructural y superior tamaño.
 - e) Las células BOLC (*breast osteoblast-like cells*) participan en la formación de microcal-

cificaciones y son marcadores de riesgo metastásico.

- f) La presencia de magnesio se observa solo en tumores y se asocia con el desarrollo de metástasis óseas a los 5 años del diagnóstico. Recientemente, se ha demostrado que las microcalcificaciones en mujeres sin cáncer y de edad igual o superior a 40 años se asocian positivamente con la hipertensión, hipercolesterolemia, concentraciones de triglicéridos, edad, índice de masa corporal y elevación de la creatinina. (Para más detalles de las microcalcificaciones en los CD *in situ* ver *Analyst*, 2022, 147, 1641-1654).

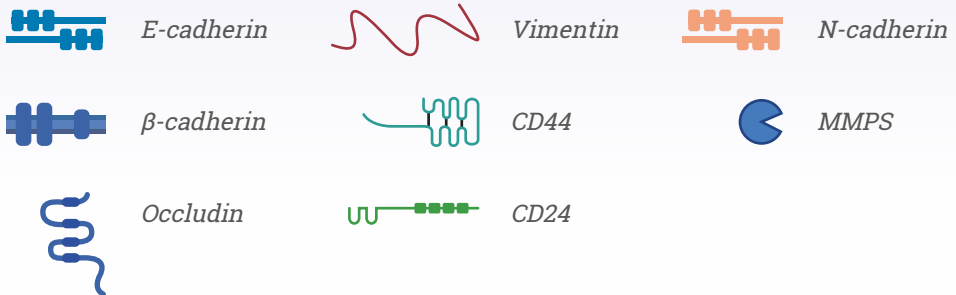
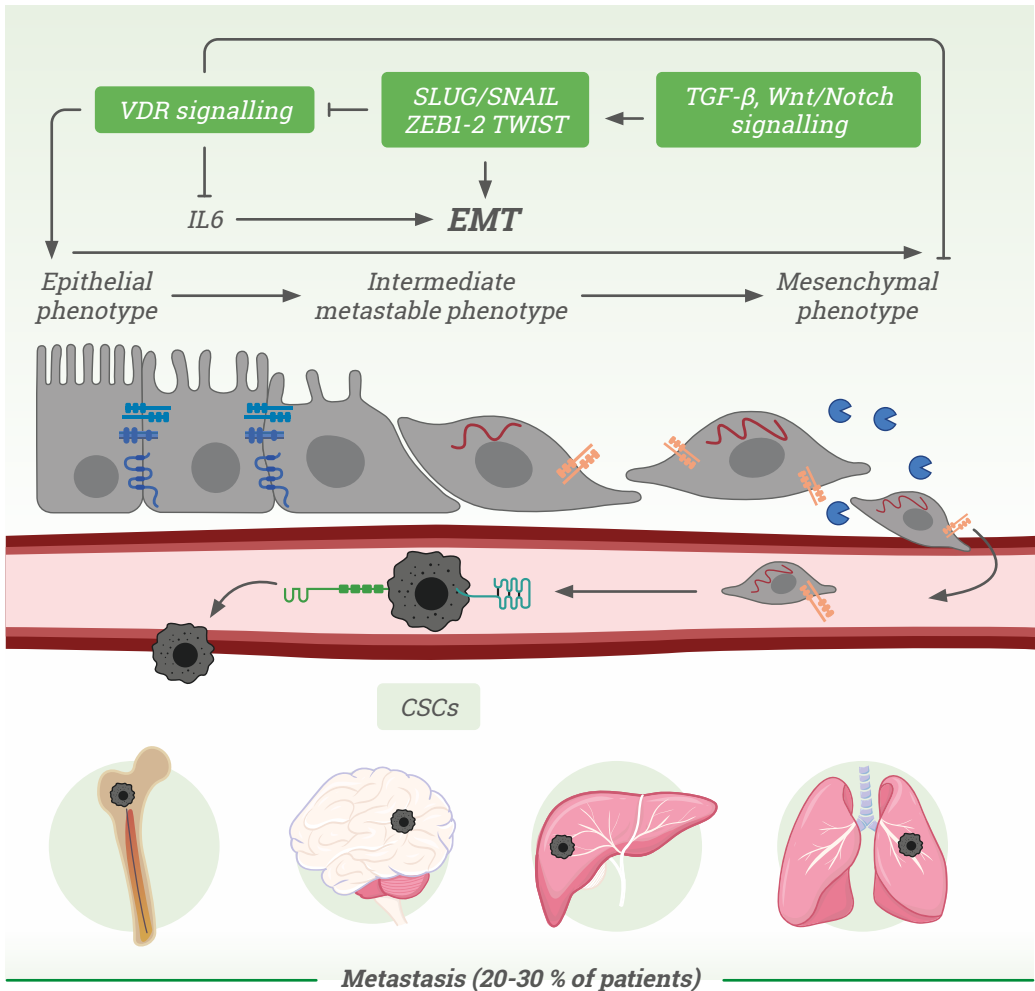
- 2) **Densidad Mamaria:** es otro parámetro de gran interés en la clínica diaria, por cuanto se asocia con un riesgo 4-6 veces superior de desarrollar un cáncer. Fisiopatológicamente, se caracteriza por una alta proporción de estroma con fibroblastos, colágeno y células inmunes. El depósito de colágeno juega un papel trascendental, de forma que las células tumorales que crecen en matrices muy ricas en él muestran un descenso del consumo de glucosa y oxígeno, así como mayor de glutamina. También la alteración

del metabolismo de la glucosa influye en la composición del tejido mamario exponiéndolo a factores de crecimiento, como el factor de crecimiento insulínico 1(IGF1), que son mitógenos y favorecen la susceptibilidad y riesgo de cáncer de mama. Otros factores que pueden jugar un importante papel son la familia de proteínas del factor de necrosis tumoral y sus receptores, responsables de la inflamación tisular, el receptor de estrógenos, ciertos componentes del metabolismo óseo (RANK) y las células stem tumorales. Se han descrito, tras análisis de proteómica, diferentes proteínas asociadas a alta (apolipoproteína D, proteína inducida por la prolactina, Zn-alfa 2 glicoproteína, periostina, etc.) y baja densidad mamaria (serpina B6, mieloperoxidasa, glicoproteína rica en histidina, etc.) muchas de las cuales se utilizan como marcadores tumorales en la clínica diaria. Entre los genes relacionados con la densidad mamaria, modulados por el factor de crecimiento tumoral beta y el factor de necrosis tumoral alfa, destaca el ZNF365, factor de transcripción, requerido para la respuesta al daño en el ADN y la recombinación homóloga, y con un efecto preventivo de la inestabilidad del genoma.

3) Receptor de Vitamina D: es expresado por diferentes tipos de células mamarias donde ejerce numerosas funciones biológicas, así como en el tejido graso. Existe una interrelación entre este y el mamario, que resulta no solo importante en el desarrollo normal de la glándula, sino también en la transformación maligna. El VDR se expresa también en los fibroblastos asociados a tumores y su estimulación favorece la activación de genes relacionados con la proliferación celular. Su expresión en el tejido mamario humano benigno es mucho menor que en el maligno, donde se correlaciona inversamente con la agresividad del tumor (menor grado, tamaño reducido, positividad hormonal, bajo valor de Ki67) y reducido riesgo de mortalidad. Es más abundante en el subtipo luminal A que en el triple negativo, así como en los casos BRCA1 mutado, donde se asocia con una mayor supervivencia. Debemos resaltar que disminuye durante la progresión tumoral y que interviene en la transición epitelio-mesénquima (**Fig. 4.1**).

4) Células Mioepiteliales: el sistema ductal y lobulillar mamario se encuentra revestido por dos hileras de células: la capa interna

es simple, la forman las células luminales y tiene funciones de secreción y absorción; la segunda capa o externa la constituyen las células mioepiteliales, que son vitales para mantener la polaridad de las células luminales merced a la producción de laminina 1. Su principal función biológica, a nivel mamario, es facilitar la salida de la leche como efecto de la oxitocina. Estas células se comportan como supresores tumorales naturales. Así, modulan la expresión de MMPs a través de la síntesis del inhibidor TIMP1, de maspina, activina, conexina, trombospondina, nexina 2 proteasa, alfa1 antitripsina, neogenina, etc. Debemos destacar la **maspina** que es uno de los más importantes supresor de tumores, miembro de la familia de serpinas (inhibidores de serinoproteasas) y con acciones inhibitorias de la tumorigénesis, angiogénesis, migración celular y las metástasis; la **trombospondina 1**, potente inhibidor de la angiogénesis, y **relaxina**, que estimula la síntesis de óxido nítrico, potente agente antitumor, que inhibe la proliferación y potencia la diferenciación.



EMT: Transición Epitelio-Mesénquima

Fig. 4.1: papel del VDR en la transición epitelio-mesénquima en el cáncer de mama. CSCs: células stem tumorales (Adaptado de *Endocrine-Related Cancer*. 2022;29,2;10.1530/ERC-21-0182)

5) Transición epitelio-mesénquima (TEM) y mesénquima-epitelio (TME): la célula tumoral se origina en un lugar determinado y comienza a crecer y multiplicarse. Cuando alcanza un determinado tamaño, debe crear su propio aporte sanguíneo (angiogénesis), sin el cual no puede seguir evolucionando. Paralelamente se produce la desregulación energética y la **transición epitelio-mesénquima**, mediante la cual la célula tumoral cambia de forma y propiedades e inicia la invasión de los tejidos que lo rodean, pasando directamente o a través de los linfáticos a la circulación. En este proceso las células epiteliales pierden sus conexiones célula-célula y la polaridad basal, para adquirir un fenotipo mesénquimal caracterizado por cambios en la plasticidad, movilidad, invasión, resistencia a la anoikis y a la quimio/radioterapia, multipotencialidad, capacidad de regeneración, evasión del sistema inmune y resistencia a la apoptosis. En la sangre, solo una pequeñísima fracción celular sale del torrente circulatorio y llega a los órganos diana, sufriendo la **transición mesénquima-epitelio** (vuelven a la forma inicial) para poder crecer en el órgano diana, empezando el proceso de

colonización. Debemos recordar que la mayoría de células tumorales que salen del lugar primitivo no van a poder completar el proceso, pues son destruidas en el camino; otras pueden ir a la fase de latencia o inactividad y otras si completarán el ciclo. La TEM no es un proceso exclusivo de los tumores (tipo 3), pues se observa también en el desarrollo embrionario (tipo 1) y en la regeneración de un tejido (tipo 2) (**Fig. 4.2**).

Consta de tres etapas:

- 1.^a) Se caracteriza por cambios en las moléculas de adhesión, estabilidad de la membrana basal y polaridad celular.
- 2.^a) Pérdida de polaridad basal y alteración de la matriz extracelular.
- 3.^a) Las células atraviesan la membrana basal y salen del lugar de origen. Entre los factores involucrados destacan el **factor de crecimiento tumoral beta (TGFβ)**, el más importante al incidir positiva o negativamente sobre la proliferación, diferenciación, adhesión, apoptosis e invasión, amén de modificar el microambiente, las **proteínas óseas morfogénicas (BMPs)** que mantienen la

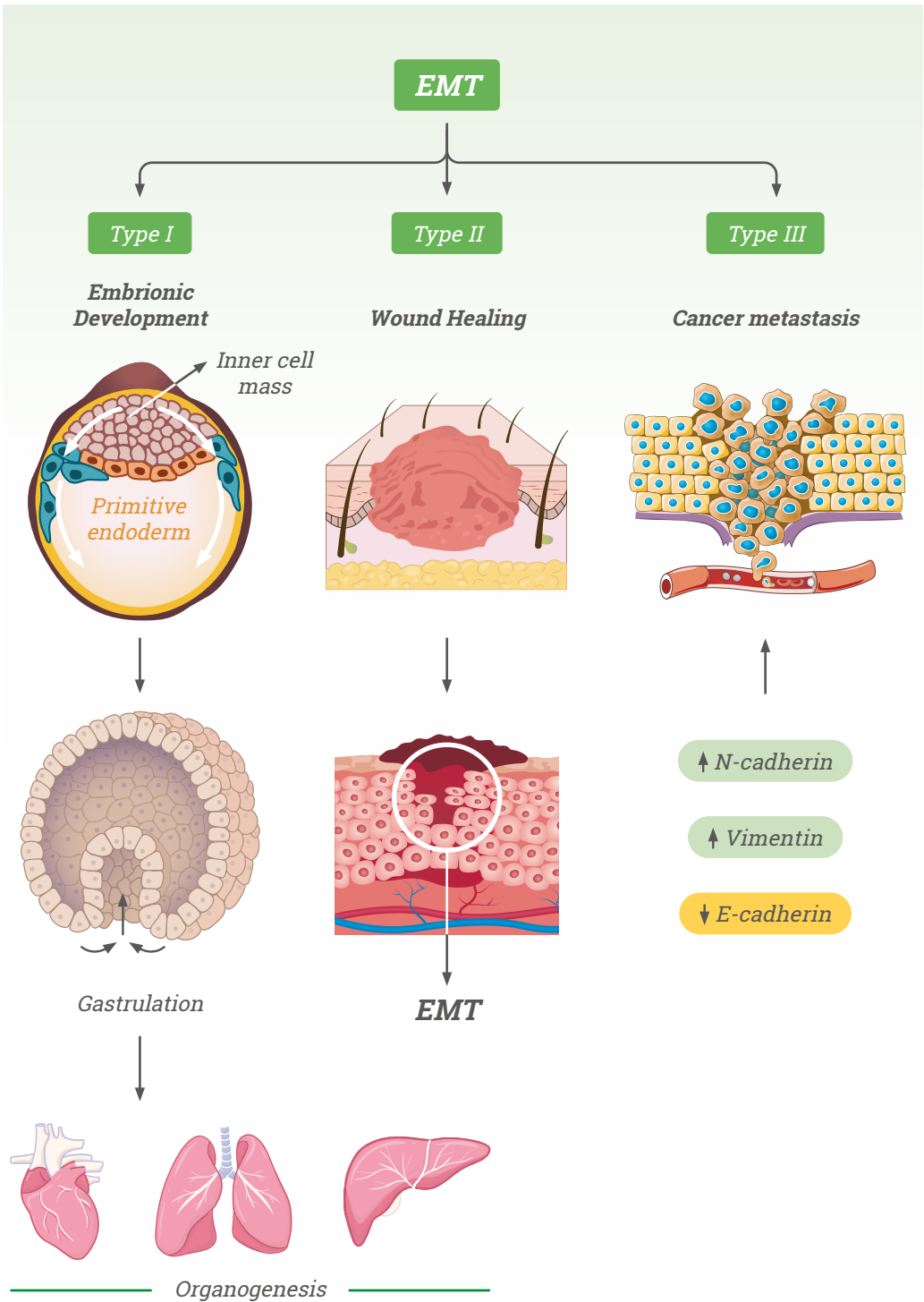


Fig. 4.2: tipos de transición epitelio-mesénquima. (Adaptado de *Advances in Cancer Biology-Metastasis* 4 (2022) 100039)

integridad epitelial y antagonizan el efecto del TGFb, **wnt** (que incide en la resistencia a la quimioterapia), **nocht** (que repercute en el pronóstico y quimio-resistencia), **hedgehog** y ciertos factores de transcripción como **snail/slug**, **twist**, **smads**, **Zeb1/2** y **algunos microARNs (34, 93-5p y 200s)**. También influyen **el factor de crecimiento fibroblástico tumoral 2 (FGF2)**, la hipoxia y la edad.

6) MicroARN: son pequeñas secuencias de nucleótidos que no interviene en la síntesis de proteínas, pero que controlan la expresión de numerosos genes. Aquí, nos interesa resaltar los 146a y 146b, requeridos para mantener la concentración de células stem tumorales y por su alta expresión en los carcinomas mamarios más agresivos.

PUNTOS A RESALTAR

- 1** El conocimiento de la biología tumoral es obligado en el moderno contexto de la oncología clínica.
- 2** La angiogénesis es un proceso biológico de enorme interés fisiopatológico y clínico, pudiendo ser utilizados algunos de sus componentes como factores pronósticos.
- 3** Los cambios en el metabolismo de la glucosa son el fundamento de la tomografía por emisión de positrones (PET) con ^{18}F -FDG.
- 4** El panorama genómico del cáncer (*genomic landscape*) es una realidad y su estudio ayuda a precisar mejor el comportamiento de un tumor y su repercusión en la imagen médica.
- 5** La composición bioquímica de las microcalcificaciones mamarias ayuda a precisar el diagnóstico diferencial entre benignidad y malignidad.

BIBLIOGRAFÍA



1. Al-Mohaissen M, Alkhedeiri A, Al-Madani O, Lee T, Hamdoun A, Al-Harbi M: Association of mammographic density and benign breast calcifications individually or combined with hypertension, diabetes, and hypercholesterolemia in women ≥ 40 years of age: a retrospective study. *J Investig Med.* 2022;20:1-8.
2. Ankill J, Aure MR, Bjorklund S, Landberg S, Oslo Breast Cancer Consortium (SBREAC), Kristensen VN, *et al.* Epigenetic alterations at distal enhancers are linked to proliferation in human breast cancer. *NAR Cancer.* 2022;4(1):zac008.
3. Aswathy MP, George B, Saini S, Pillai MR, Toi M, Costa L, *et al.* Delineation of Pathogenomic Insights of Breast Cancer in Young. *Cells.* 2022;11:1927.
4. Hanahan D. Hallmarks of cancer: new dimensions. *Cancer Discovery.* 2022;12(1):31-46.
5. Hildebrandt MG, Naghavi-Behzad M, Vogsen M. A role of FDG-PET/CT for response evaluation in metastatic breast cancer?. *Semin Nucl Med.* 2022;52:520-30.
6. Li P, Ferrara N. Vascular heterogeneity: VEGF receptors make blood vessels special. *J Exp Med.* 2022;219: e20212539.
7. Logullo AF, Prigenz CCK, Nimir CCBA, Franco AFV, Campos MSDA. Breast microcalcifications: Past, present and future (Review). *Mol Clin Oncol.* 2022;16:81.
8. Pavlova H, Craig JZ, Thompson B. The hallmarks of cancer metabolism: Still emerging. *Cell Metabolism.* 2022;34:35-77.
9. Rinaldi J, Sokol ES, Hartmaier RJ, Trabucco SE, Frampton GM, Goldberg ME, *et al.* The genomic landscape of metastatic breast cancer: Insights from 11,000 tumors. *PLoS One* 2020;15:e023199.
10. Van Geel JJJ, Boers J, Elias SG, Glaudemans AWJM, de Vries EFJ, Hospers GAP. Clinical Validity of ^{18}F - ^{18}F Fluoro- $^{17}\beta$ -Estradiol Positron Emission Tomography/Computed Tomography to Assess Estrogen Receptor Status in Newly Diagnosed Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2022;40(31):3642-52.



6

BASES ANATOMOPATOLÓ- GICAS



Ana Patricia Martínez Aguilar

Juan José Ortiz Zapata

Ángel Raúl Lucas Escobar

La Anatomía Patológica estudia las alteraciones morfológicas y funcionales a nivel **tisular** y celular que dan como resultado modificaciones de la arquitectura, es decir, modificaciones de la imagen normal de los tejidos. Los hallazgos encontrados nos permiten establecer un diagnóstico histológico que puede o no, estar en correlación con los hallazgos radiológicos.

En el diagnóstico anatomopatológico hemos de incluir la macroscopía y la microscopía óptica. Esta última incluye la citopatología (por secreción, impronta o PAAF y de cuyas características no haremos mención en este capítulo) y la histopatología (BAG, BAV o biopsia quirúrgica), ambas con sus distintas técnicas de tinción y con los respectivos estudios inmunohistoquímicos.

Con el uso de estas técnicas vamos a diagnosticar lesiones macroscópicas o microscópicas que serán tumorales o no tumorales y neoplásicas o no neoplásicas. Todas ellas (si se dispone de suficiente tejido) podrán ser etiquetadas como **benignas o malignas** y, dentro de las benignas, podremos informar sobre el posible potencial de malignización de las lesiones de riesgo.

Antes de seguir adelante es imprescindible una breve introducción a la histología de la mama y a las lesiones elementales de la histopatología mamaria.

1 | HISTOLOGÍA DE LA MAMA

En la mama adulta hemos de distinguir el **parénquima funcional mamario** (constituido por la glándula propiamente dicha) y el **estroma conjuntivo-vascular**, teniendo presente que en la mama no lactante la mayor parte del volumen corresponde al estroma siendo mucho menor el volumen del parénquima.

El **parénquima funcional mamario** es una glándula exocrina de estructura túbulo-alveolar que se constituye por la unión de 14-24 sistemas independientes de conductos muy ramificados (lóbulos). Cada uno de estos sistemas es producto de la ramificación de un conducto principal desde el pezón hasta los acinos. Estos segmentos se pueden apreciar con la inyección de contraste radiológico (galactografía) que nos revela cómo están

imbricados unos con otros, por lo que no se pueden apreciar límites netos durante la cirugía o durante la inspección macroscópica de la pieza (**Fig. 1.1**). Los lóbulos están inmersos en un **estroma** conjuntivo-vascular y adiposo con trayectos nerviosos especialmente abundantes en la región areolar. Un lobulillo normal consiste en un número variable de conductos terminales ciegos, a los que se les llama acinos, inmersos en un estroma conjuntivo-vascular laxo intralobulillar, con un número variable de linfocitos, células plasmáticas, macrófagos y mastocitos. De distal a proximal, los acinos se unen entre sí para desembocar en el ducto terminal, constituyendo así la unidad ducto-lobulillar terminal (UDLT), que representa la unidad estructural y funcional de la mama (**Fig. 1.2**).

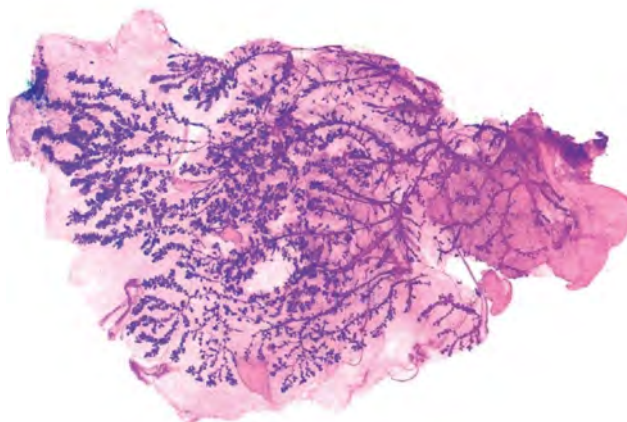


Fig. 1.1

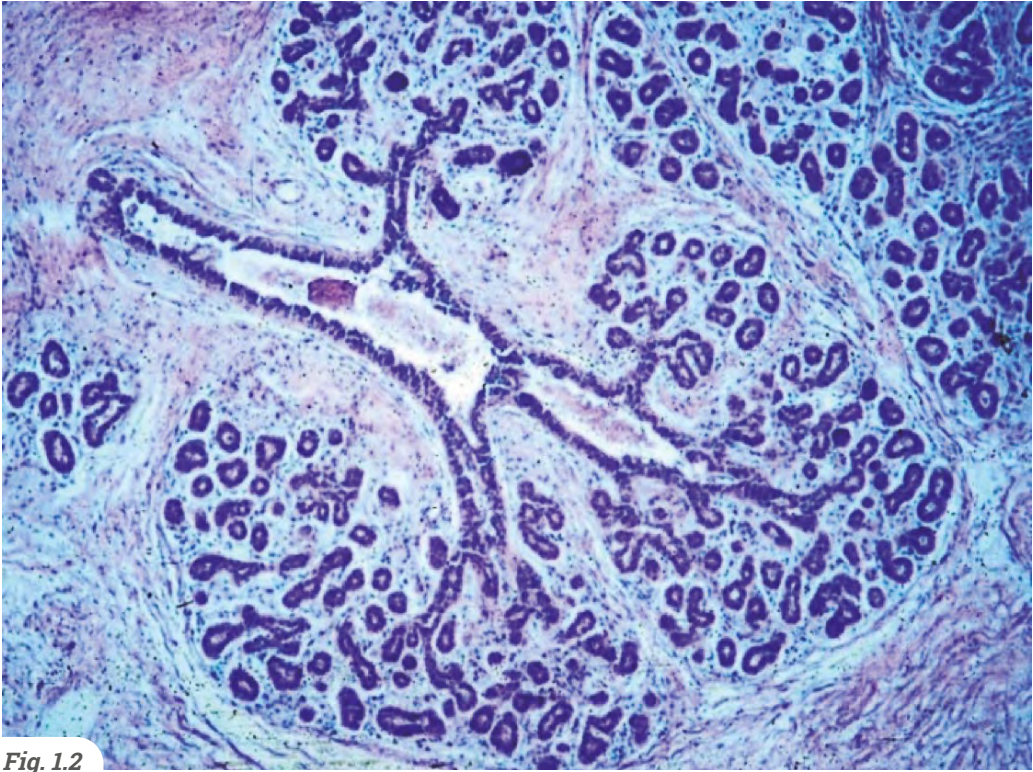


Fig. 1.2

Cada unidad o sistema ducto-lobulillar está conformado por una doble pared de células, una interna o *luminal*, que está compuesta por células epiteliales, y una externa o *basal*, que corresponde a células mioepiteliales.

Las **células del epitelio luminal** de ductos y lobulillos son cuboidales o columnares y típicamente tienen un citoplasma pálido y eosinófilo, con núcleos ovales, relativamente uniformes. Este epitelio expresa citoqueratinas de bajo y alto peso molecular, incluyendo las citoqueratinas 7, 8 y 19.

Las **células mioepiteliales** aparecen, al corte, con morfologías diversas: aplanadas, de aspecto epitelioide con citoplasma amplio y claro o de aspecto fusiforme que recuerda al músculo liso. Estas células pueden expresar marcadores que incluyen la proteína S-100, actina, calponina, p63, p40, CD10 y citoqueratinas de alto peso molecular como citoqueratinas 5/6, 14 y 17 entre otras. Bajo el epitelio, y también envolviendo las células mioepiteliales de los ductos y acinos, se encuentra la **lámina basal**, constituida por colágeno tipo IV y laminina, que sirve para demarcar el sistema ducto-lobulillar del estroma que lo rodea.

El **complejo areola pezón** (CAP) es un área circular de piel que exhibe aumento de la pigmentación y contiene numerosos nervios sensoriales terminales. Está revestido por epitelio escamoso estratificado queratinizante que en la periferia de la areola puede acompañarse de

unidades pilosebáceas. Las ramificaciones del sistema ductal mamario, que se presentan en la dermis del pezón, típicamente muestran contornos aserrados. Estos ductos están rodeados por bandas de músculo liso, colágeno y fibras elásticas.

2 | HISTOPATOLOGÍA DE LA MAMA

Por el tipo de tejido afecto, en la mama nos podemos encontrar con lesiones del parénquima, lesiones del estroma y lesiones bifásicas de parénquima y estroma como los

tumores fibroepiteliales (fibroadenomas y tumores filoides).

Por el riesgo histológico las podemos dividir en:

a

Lesiones benignas o de bajo riesgo histológico

b

Lesiones de alto riesgo

c

Lesiones malignas

a) Lesiones benignas de la mama

Podemos distinguir distintos cuadros por:

- 1) Malesarrollo citotisular mamario.
- 2) Lesión-necrosis-reacción inflamatoria-reparación citotisular.
- 3) Cambio citotisular que puede ser no neoplásico o neoplásico.

Dentro del apartado de **malesarrollo citotisular** nos interesan especialmente los **malesarrollos "tumoraes"**, es decir, los hamartomas y las mamas aberrantes. Los hamartomas suelen ser nódulos sólidos de ecogenicidad compleja y las mamas aberrantes se encontrarán a lo largo de las líneas mamarias.

En el apartado **lesión-necrosis-reacción inflamatoria-reparación citotisular** hemos de destacar la **necrosis grasa** (frecuentemente con imágenes ecográficas y radiológicas sospechosas) y las mastitis agudas o crónicas que pueden ser específicas, como los siliconomas, e inespecíficas y nos pueden dar imágenes complejas.

Formando parte del complejo de **cambio citotisular no neoplásico** consideramos el **cambio fibroquístico**, los quistes, la ya mencionada hiperplasia ductal, la adenosis, la cicatriz radial, las mioepiteliosis y las hiperplasias estromales “tumoraes” como la hiperplasia fibroadenomatoides, la pseudoangiomatosa y las fibromatosis mamarias.

Las **hiperplasias ductales** constituyen un amplio espectro de proliferaciones epiteliales que van desde la más anodina proliferación del epitelio ductal (que puede encontrarse en cualquier mama normal o en el contexto de cambios fibroquísticos) hasta intensas proliferaciones que llegan a remedar el carcinoma ductal *in situ* o carcinoma intraductal. **La hiperplasia ductal simple** no se considera de riesgo, aunque cuanto más intensa y extensa sea la hiperplasia mayor será el riesgo. En líneas generales,

si no hay otros factores que puedan influir, no empieza a considerarse patología de riesgo hasta la llamada hiperplasia ductal atípica.

La hiperplasia lobulillar típica tiene riesgo nulo o, mejor dicho, el mismo riesgo que la estructura mamaria normal. Forma parte de la enfermedad fibroquística o displasia mamaria y no se considera una patología de alto riesgo.

En el **cambio citotisular neoplásico** distinguimos **tumores benignos epiteliales** como adenomas (del pezón, pleomorfo, apocrino, tubular, lactacional, ductal y adeno-mioepitelioma) y papilomas (central, único o solitario, periféricos o múltiples y papilomatosis juvenil), **tumores benignos estromales** (mixoma, miofibroblastoma, tumor miofibroblástico inflamatorio, lipomas, hemangiomas, angiomatosis, linfangiomas, leiomiomas, neurofibromas, schwannomas y tumor de células granulares) y **tumores benignos bifásicos** (fibroadenoma y tumor filoides benigno).

b) Lesiones mamarias de alto riesgo que, en cierto modo, pueden ser consideradas como premalignas _____

La más importante es la hiperplasia ductal atípica que consiste en una proliferación epitelial que presenta varios, pero no todos, los cambios histopatológicos propios del carcinoma ductal *in situ* o carcinoma intraductal. Además, a efectos prácticos, buena parte de los patólogos diagnostican hiperplasia ductal atípica cuando observan una proliferación epitelial que presenta el cuadro histológico completo del carcinoma intraductal pero no llega a los **2 mm** de diámetro máximo.

Hay que tener en cuenta que entre la hiperplasia ductal más simple y el carcinoma in situ hay una infinidad de estadios intermedios con sutiles diferencias: cuanto mayor sea el nivel de hiperplasia mayor será el riesgo, pero la exacta catalogación de este nivel es subjetiva y arbitraria, variando de un patólogo a otro e incluso del distinto momento en que un mismo patólogo realice esta valoración. La hiperplasia ductal atípica es, en sí misma, una patología de riesgo.

c) Lesiones malignas de la mama _____

Como se ha comentado previamente, la clasificación más reciente de la Organización Mundial de la Salud (OMS) divide las lesiones malignas de la mama de acuerdo al tejido afecto en: tumores epiteliales, fibroepiteliales, mesenquimales y hematolinfoides. El gran porcentaje de las lesiones malignas de la mama se concentra en tumores de estirpe epitelial (*carcinomas*) y sufre, a su vez, clasificaciones basadas en la capacidad de invadir o no el estroma o el patrón morfológico que presenta.

Tumores epiteliales malignos: carcinomas

Por su capacidad o no de invasión se dividen en:

- **Carcinomas *in situ*** (no superan la membrana basal).
- **Carcinomas microinfiltrantes** (superan la membrana basal pero los nidos infiltrantes miden menos de 2 mm).

- **Carcinomas infiltrantes** (los focos tumorales miden más de 2 mm).

Por el tipo histológico y patrón arquitectural los carcinomas infiltrantes se dividen en:

- **Carcinomas infiltrantes de tipo específico** (carcinoma papilar, lobulillar, tubular, cribiforme, mucinoso, con diferenciación apocrina, metaplásico, neuroendocrino y tipo glándula salival).
- **Carcinoma infiltrante de tipo no específico NOS** (anteriormente llamado carcinoma ductal infiltrante).

Carcinoma lobulillar *in situ*: neoplasia no invasiva, compuesta por células **discohesivas**, que se origina en la unidad ducto-lobulillar terminal. Se reconocen tres subtipos histológicos: clásico (suele ser un hallazgo casual), pleomórfico y florido (estos últimos se asocian con mayor frecuencia a microcalcificaciones y pueden ser identificadas en el screening mamográfico. **De acuerdo a la octava edición de la Unión Internacional para el Control del Cáncer (UICC) el carcinoma lobulillar *in situ* no se incluye en la clasificación *pTis*.**

Carcinoma ductal *in situ*: es una proliferación neoplásica de células

epiteliales **cohesivas**, confinadas al sistema ducto-lobulillar, que exhibe un rango variable de patrones arquitecturales y grados nucleares. Suele ser una lesión heterogénea que se caracteriza por tener diversas formas de presentación, características histológicas, marcadores biológicos, anomalías moleculares o genéticas y diversos grados de riesgo de progresión a carcinoma infiltrante; uno de los factores de riesgo de progresión del carcinoma ductal *in situ* es el grado nuclear. **Este tipo de lesiones se incluye en la estadificación *pTis* independientemente del tamaño que alcance la lesión.** El tratamiento de este tipo de lesiones va desde la cirugía conservadora y radioterapia a la mastectomía. Cabe resaltar que, para que los márgenes quirúrgicos se consideren libres, se recomienda un mínimo de 2 mm.

Carcinoma infiltrante de mama: el término “carcinoma invasivo de mama” se refiere a un grupo heterogéneo y amplio de neoplasias epiteliales con diferencias morfológicas, moleculares y de tratamiento. Aunque pueden localizarse en cualquier zona de la mama, el porcentaje más elevado se presenta en el cuadrante superior externo. Macroscópicamente se puede presentar como una lesión de bordes espiculados o nodulares o como una

zona fibrosa pobremente definida en los especímenes quirúrgicos postneoadyuvancia.

Se identifican cuatro características histopatológicas para intentar definir las particularidades del tumor:

- **Tipo histológico** basado en la arquitectura, características citonucleares y características estromales.
- **Grado histológico** de Nottingham.
- Presencia de **componente *in situ***.
- Presencia o ausencia de **invasión linfovascular**.

Para definir el estadio tumoral patológico de los carcinomas (p TNM), la condición indispensable es el tamaño tumoral medido en milímetros. Se recomienda valorarlo en el estudio de la pieza y no en los cristales de los cortes realizados. Si esto no fuera posible, se establece el estadio tumoral ayudándose de la información radiológica que se tenga de la pieza.

Mención aparte merecen los **carcinomas de mama tras tratamiento neoadyuvante**, en los que es indispensable la colaboración multidisciplinar para establecer el

grado de respuesta del tumor. En estos casos se valora la presencia de células tumorales residuales sobre el lecho tumoral, en casos en los que la respuesta tumoral sea completa, dado que en ocasiones los cambios del lecho tumoral son sutiles, la imagen radiológica y los marcadores asociados (*coil*) se convierten en aliados indispensables para confirmar la localización del lecho tumoral.

Un porcentaje menor de lesiones malignas, está representado por lesiones de estirpe **fibroepitelial, mesenquimal** (angiosarcomas si se originan en un vaso, liposarcomas si se originan en el tejido adiposo y leiomiomas si se originan del músculo) y en menor grado por lesiones de origen **hematolinfoide**: pueden presentarse linfomas del tipo linfoma de la zona marginal extraganglionar asociado a mucosas (MALT), linfoma folicular, linfoma B difuso de células grandes, linfoma Burkitt y linfoma anaplásico de células grandes asociado a implantes mamarios. **En estos tumores el grado de malignidad depende de las características histológicas propias y no del tamaño de la lesión como hemos mencionado para los carcinomas.**

Lesiones

fibroepiteliales malignas

- **Tumor filoides de la mama.** Lesión bien delimitada y firme cuya diferencia fundamental con su homólogo benigno radica en el sobrecrecimiento de la vertiente estromal, definida como la ausencia de elementos epiteliales en un campo de gran aumento, aumento del número de mitosis (>10 mitosis en 10CGA), marcado aumento de la celularidad estromal y bordes infiltrantes (razón por la que el diagnóstico histológico de tumor filoides maligno es recomendable hacerlo en la pieza quirúrgica y no en biopsia). En ocasiones, este tipo de lesiones puede presentarse con elementos heterólogos malignos siendo el más frecuente el liposarcoma.

Tumores mesenquimales malignos: de origen vascular, muscular o linfoide

- **De origen vascular:** tenemos dos lesiones principales, el angiosarcoma primario de la mama y el angiosarcoma secundario a radiación. Se presentan como una masa multinodular o difusa de entre 0,7 a 25 cm localizada en el parénquima (con o sin afectación de la piel) que varía de morfo-

logía en función del grado de diferenciación; las lesiones mejor diferenciadas son pobremente definidas, con apariencia esponjiforme y las lesiones pobremente diferenciadas son de apariencia más sólida. A diferencia de los carcinomas, los angiosarcomas no se estadifican de acuerdo al método convencional (p TNM). Para establecer el diagnóstico diferencial entre una lesión primaria y secundaria a radiación la historia clínica y estudios moleculares son indispensables.

- **De origen muscular:** el leiomioma se presenta como una lesión originada en el músculo liso. Puede presentarse en la dermis, areola, pezón y parénquima. Puede medir desde 0,5 a 9 cm y puede presentarse como una lesión bien delimitada o de bordes difusos sin que esa característica sea predictora de peor pronóstico.
- **De origen hematolinfóide:** los linfomas primarios de la mama son poco comunes, representan menos del 0,5 % de todas las neoplasias malignas de la mama. Pueden presentarse en el parénquima mamario como una masa de bordes irregulares con o sin afectación de ganglios linfáticos ipsilaterales, habitualmente

sin sintomatología B asociada. Histológicamente son similares a los linfomas de otras localizacio-

nes y se clasifican en base a las características propias de cada tipo histológico.

3 | CORRELACIÓN ENTRE LAS IMÁGENES RADIOLÓGICAS Y LAS ANATOMOPATOLÓGICAS

Las **alteraciones radiológicamente sospechosas**, comprenden las distorsiones o desestructuraciones glandulares, los quistes y los tumores. Para su estudio histológico se requieren muestras (biopsias o aspirados citológicos) que se obtienen fundamentalmente por biopsia con aguja gruesa (BAG) o por biopsia asistida por vacío (BAV) si la alteración es predominantemente sólida, o por punción-aspiración con aguja fina (PAAF) si la lesión es predominantemente quística (**Fig. 3.1**).

Una vez procesado el material remitido por el radiólogo, el patólogo

tendrá que informar sobre la benignidad o malignidad de estos procesos; es de suma importancia contar con los datos clínicos y de imagen, así como con el diagnóstico radiológico (**Fig. 3.2**).

En el estudio de las piezas quirúrgicas se encuentran alteraciones macroscópicas que, muy probablemente, coincidirán con las alteraciones radiológicas, por lo que el patólogo debe contar con el estudio radiológico de la pieza quirúrgica y con los datos de imagen del estudio radiológico, así como con los datos clínicos.

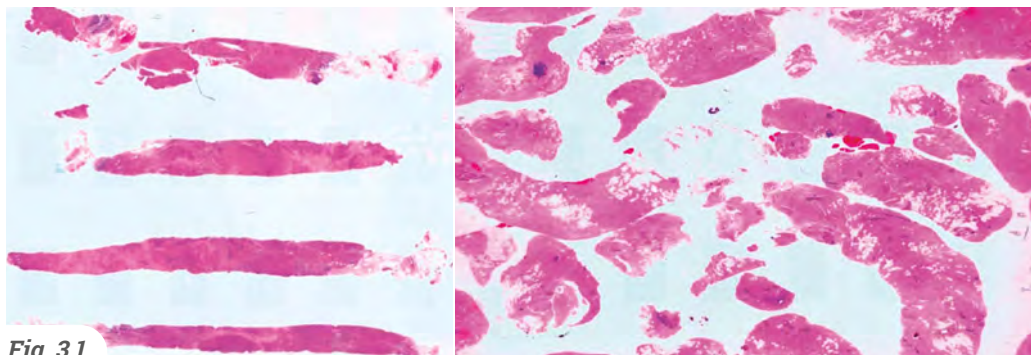


Fig. 3.1

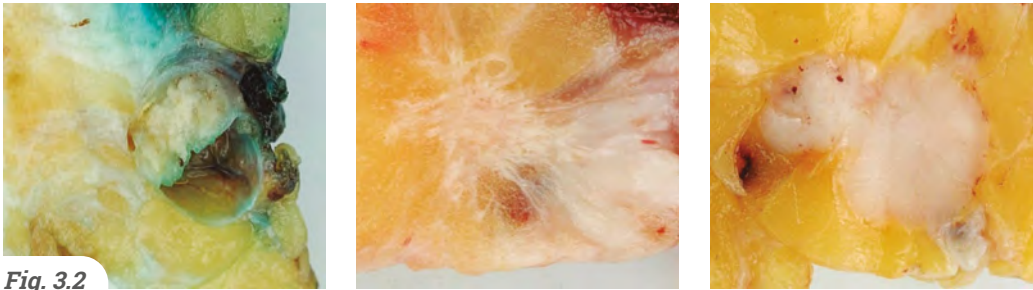
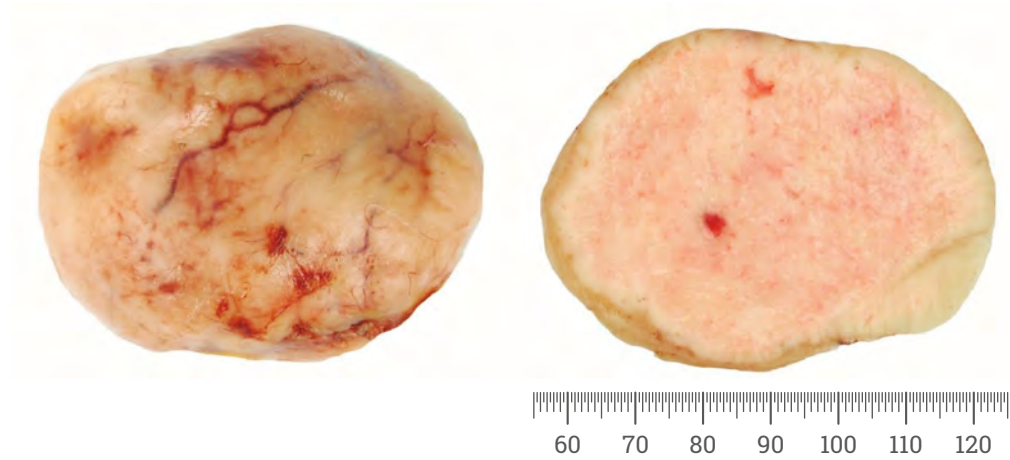


Fig. 3.2

Una indicación frecuente de biopsia a la que no se ha hecho referencia previamente, es la detección radiológica de **microcalcificaciones**.

Atendiendo a su morfología, tamaño, formas de agrupación, etc., el radiólogo nos transmite su impresión

sobre la benignidad o malignidad y para confirmación histopatológica se estudia material tisular conformado por cilindros representativos obtenidos por **BAV**, que es la técnica de elección para llegar al diagnóstico (Fig. 3.3 y 3.4).

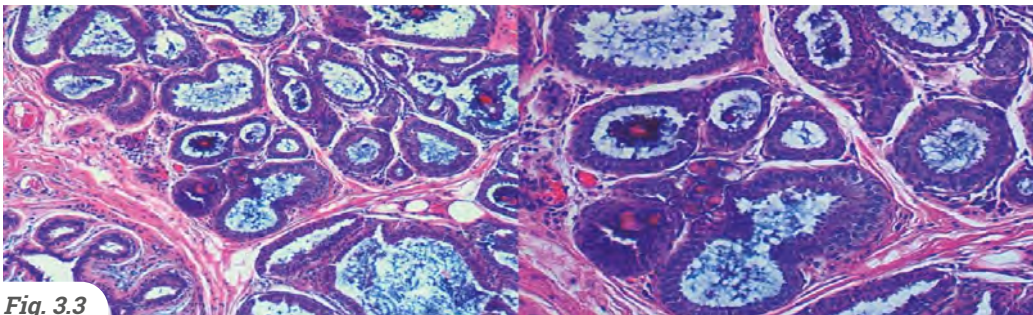


Fig. 3.3

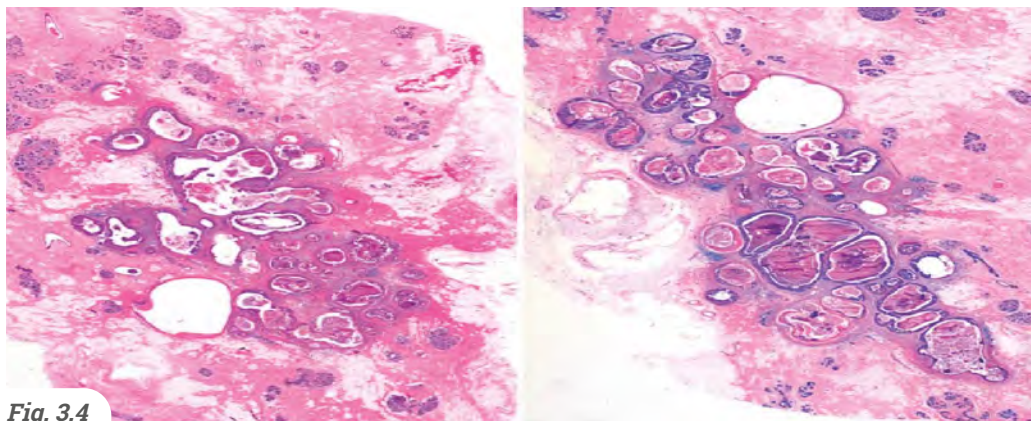


Fig. 3.4

Aunque no es una situación habitual se puede presentar discordancia entre los hallazgos histológicos y el informe radiológico, ya que podemos no encontrar calcificaciones o las encontradas no coincidan en número, tamaño o morfología con las radiológicas. Si no encontramos calcificaciones debemos obtener nuevos cortes histológicos para estudiar diversos planos de los fragmentos recibidos.

Desde el 2004, se publicó una guía para el manejo y la notificación de la biopsia con aguja gruesa de mama que resume los hallazgos histológicos de las biopsias de mama y facilita su lectura por el médico encargado de interpretar el informe emitido por el médico patólogo. Esto respaldando el diagnóstico descriptivo en una letra y un número que bien interpretado permite una fácil decisión de la conducta clínica a seguir.

En general, existe una adecuada correlación entre los hallazgos histológicos y radiológicos. Sin embargo, en casos de discordancia es altamente recomendable estudiar el caso junto con el radiólogo ya que es posible que podamos perfeccionar el diagnóstico y acordar los pasos a seguir, a la vez que es imposible que esto redunde en un perjuicio para la paciente. Para nosotros el éxito del trabajo empieza en una buena correlación entre los distintos profesionales que intervienen, en este caso el radiólogo y el patólogo.

Clasificación de Ellis: en virtud de lo anteriormente expuesto, en un intento de correlacionar ambas imágenes e informar rápidamente al radiólogo sobre el pronóstico y el potencial maligno de las posibles entidades anatomopatológicas, utilizamos la siguiente tabla (**Tabla 3.1**).

Tabla 3.1

Clasificación de Ellis para biopsias de mama

B1	Tejido normal		
B2	Lesiones benignas	Fibroadenomas	
		Cambios fibroquísticos	
		Adenosis esclerosante	
		Ectasia ductal	
		Abscesos	
		Necrosis grasa	
		Hiperplasia usual	
B3	Lesiones de potencial maligno incierto	B3A	
			Lesiones papilares sin atipia
			Cicatriz radial/lesión esclerosante compleja
			Lesiones mucocele like
		Tumor Phyllodes	
		B3B	Proliferación epitelial intraductal atípica
			Atipia del epitelio plano, hiperplasia ductal atípica
			Neoplasia lobular (hiperplasia lobulillar atípica HLA)
Carcinoma lobulillar <i>in situ</i> CLIS			
B4	Sospechoso de malignidad	Lesiones con características de <i>in situ</i> . Con material insuficiente para diagnóstico	
		Fragmento de un ducto con atipia epitelial de alto grado	
B5	Maligno	B5A	
			CDIS inequívoco
			Carcinoma papilar <i>in situ</i> inequívoco
		Proliferación epitelial atípica de alto grado	
		Neoplasia lobular indistinguible de un carcinoma lobular <i>in situ</i> de alto grado	
B5B	Carcinoma infiltrante		
B5C	Carcinoma que no es posible diferenciar si es infiltrante o <i>in situ</i>		

BIBLIOGRAFÍA



1. Ellis O, Humphreys S, Michell M, Pinder SE, Wells CA, Zakhour H. Guidelines for breast needle core biopsy handling and reporting in breast screening assessment. *J. Clin. Pathol.* 2004;57:897-902.
2. WHO Classification of Tumours. 5th Edition. Breast Tumours. 2019.



7

BASES TERAPÉUTICAS DEL CÁNCER DE MAMA



Antonio Tejerina Bernal

Ana de Lara González

1 | EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de mama es el cáncer más frecuente en la mujer (si excluimos los cánceres de piel no melanoma). En España se espera que, para el año 2023, se diagnostiquen 35 000 casos nuevos de cáncer de mama.

En las últimas décadas el número absoluto de cánceres diagnosticados en nuestro país ha aumentado y en el caso del cáncer de mama, se debe, entre otros factores, a la detección precoz gracias a los programas de cribado. La detección precoz ha conducido a un aumento en la detección de casos más iniciales y, gracias a esto, a una disminución de la mortalidad.

La prevalencia, es decir, el número de personas que está sufriendo la enfermedad en un momento determinado, incluye tanto a los casos recientemente diagnosticados, como a los que, habiendo sido diagnosticados en el pasado, aún siguen vivos. La detección precoz y los grandes avances que en los últimos años se han producido en el tratamiento del cáncer de mama ha llevado a un descenso en la mortalidad. Por todo ello, la prevalencia del cáncer de mama en la mujer en España es la más alta (si excluimos los cánceres de piel no melanoma). Si hablamos de mortalidad, el cáncer de mama sigue siendo responsable de una de las mayores cifras de mortalidad en nuestro país. La supervivencia específica para el cáncer de mama a 5 años, es decir, la probabilidad de estar vivo tras el diagnóstico inicial en los 5 años siguientes, es del 86 %, la tercera más elevada tras el cáncer de tiroides y el melanoma cutáneo.

2 | CONCEPTOS GENERALES

El tratamiento del cáncer de mama se plantea desde un punto de vista multidisciplinar con la participación de cirujanos oncológicos, plásticos, oncólogos médicos y radioterápicos. Este abordaje multidisciplinar y los avances terapéuticos, han contribuido a la reducción de la mortalidad.

El carcinoma ductal infiltrante es el más frecuente de todos los cánceres de mama. Gracias al cribado, la mayoría de los pacientes se diagnostican en estadios iniciales y no presentan metástasis en un primer momento. El tratamiento del cáncer de mama depende del estadio en el que se presenta y ese estadio se determina mediante la clasificación TNM (Tumor, Node, Metástasis). Este sistema está aceptado en todo el mundo y se realizan revisiones constantes del mismo. El uso de este sistema de clasificación facilita las discusiones sobre los posibles tratamientos constituyendo una guía para el manejo del cáncer de mama.

A grandes rasgos se pueden considerar 2 categorías dentro de los cánceres diagnosticados sin metástasis: aquellos con estadio inicial (Estadio I, Estadio IIA y algunos

IIB), y estadio localmente avanzado (Estadio III).

Los cánceres diagnosticados con metástasis de inicio (Estadios IV) representan aproximadamente un 5 % de todos los cánceres diagnosticados. Para estos pacientes el manejo es diferente.

A la hora de plantear el mejor abordaje terapéutico para un paciente determinado, además de tener en cuenta la clasificación TNM, hay que considerar otras características basadas en los rasgos moleculares de los tumores.

El tratamiento del cáncer de mama es un tema complejo que requiere de la participación de profesionales formados e integrados dentro de unidades especializadas. Por eso, para entender los distintos abordajes, hay que conocer algunos conceptos importantes.

Clasificación Molecular del cáncer de mama

El cáncer de mama es un grupo de enfermedades heterogéneas. Esa heterogeneidad clínica y biológica se explica por las diferencias en la composición genética.

La clasificación molecular del cáncer de mama se basa en la identificación de los genes y proteínas que están involucrados en el desarrollo y progresión del cáncer, y que pueden ofrecer información predictiva y pronóstica sobre la respuesta a los diferentes tratamientos.

La diferencia entre los subtipos de cáncer de mama se establece a nivel molecular, según se expresen unos genes u otros, lo que les confiere un comportamiento biológico diferente y con distinta sensibilidad a los tratamientos. Esta clasificación divide al cáncer de mama en 3 grupos principales:

Luminales

Estos tumores presentan una alta expresión de receptores de estrógeno y progesterona, por lo que el tratamiento con hormonoterapia estaría indicado. Dentro de los tumores luminales podemos distinguir: luminales A y luminales B, con más o menos expresión de estos recepto-

res, lo que hace que respondan más o menos a la endocrinoterapia. Es el subtipo más frecuente.

HER2-positivo

Estos tumores tienen una expresión alta de HER2, por lo que responderán a los tratamientos dirigidos contra estos receptores. No todos los tumores HER2 positivos tienen la misma cantidad de expresión de HER2, lo que influirá en la respuesta a los tratamientos. Además, algunos de estos tumores expresan no solo la proteína HER2, sino también receptores para estrógenos y progesterona. Estos tumores podrán recibir tratamientos anti-HER2 y endocrinoterapia.

Triple Negativo

Estos tumores no expresan ni receptores de estrógenos, ni de progesterona, ni HER2. Se han asociado a mutaciones en *BRCA1* (la mayoría de mujeres con esta mutación desarrollan tumores de este subtipo). Para estos tumores la quimioterapia sigue siendo el tratamiento de elección pudiendo unir, recientemente, algunos tratamientos de inmunoterapia.

Esta clasificación ha supuesto un cambio de paradigma a la hora de plantear el abordaje del cáncer de mama y debe tenerse en cuenta,

junto a la clasificación TNM, a la hora de ofrecer el mejor tratamiento posible para cada paciente en particular.

Tratamiento quirúrgico

La cirugía es el tratamiento principal para el cáncer de mama y el escogido, en general, cuando se consigue un diagnóstico inicial.

Mastectomía

Extirpación completa del seno. En algunos casos puede ir acompañada de reconstrucción mamaria en el mismo acto operatorio. En otros casos la reconstrucción se hace en diferido. La mastectomía se plantea cuando no es posible el tratamiento conservador o cuando la paciente lo prefiere así.

Algunos criterios que hacen necesaria la mastectomía serían:

- Que se trate de un tumor multicéntrico (que afecte a varios cuadrantes).
- Que la relación de tamaño entre el seno y el tumor haga que la cirugía conservadora no ofrezca un buen resultado estético.

- Que la paciente haya recibido radioterapia en el tórax con anterioridad.

Reconstrucción mamaria

La reconstrucción mamaria permite restaurar el volumen y la forma de la mama, de tal modo que adquiera un aspecto similar a como era antes. Se puede realizar en el mismo acto operatorio, después de realizar la mastectomía “reconstrucción inmediata”; o bien puede realizarse en un momento posterior, “reconstrucción diferida”. Tanto el momento de la reconstrucción como el tipo de reconstrucción dependerá de las condiciones de cada mujer y del tratamiento oncológico necesario. Existen diversas alternativas para reconstruir una mama. Cada técnica tiene sus indicaciones. La elección dependerá de muchos factores, como el estado de salud de la paciente, el estilo de vida, la forma y tamaño de la mama, el tipo y calidad de piel y la necesidad de completar otros tratamientos oncológicos, de-

pendiendo de las características propias de la biología tumoral. Se puede optar por la reconstrucción con prótesis o con tejidos de su propio cuerpo como piel, grasa y músculo o bien la combinación de ambos (reconstrucción híbrida).

La reconstrucción inmediata se realiza en la misma intervención quirúrgica, después de la mastectomía. Se puede completar en una o dos fases. Reconstrucción inmediata en una fase: consiste en la colocación de una prótesis definitiva en el mismo acto operatorio. En algunos casos se puede colocar una prótesis expansora o bien se puede optar por una reconstrucción con tejido de la propia paciente (autólogo). Reconstrucción inmediata en dos fases: consiste en posicionar un expansor tisular después de realizar la mastectomía y en un segundo tiempo realizar la sustitución del expansor por una prótesis definitiva (Fig. 2.1).

Tratamiento conservador

Consiste en reseca el tumor con márgenes de seguridad y habitualmente se asocia radioterapia adyuvante para disminuir la posibilidad de una recaída local. Este abordaje permite preservar el seno de la mujer con la misma seguridad oncológica que la mastectomía y con bajas tasas de recaída local siempre que vaya acompañado de radioterapia posterior. Los avances en el uso de técnicas oncoplásticas ha permitido también la mejora de los resultados estéticos. El tratamiento conservador, además, ha demostrado la misma tasa de supervivencia que la mastectomía.

Evaluación de la axila

Dependiendo del tamaño tumoral, localización y grado histológico, puede producirse eventualmente afectación de ganglios axilares, si las células malignas alcanzan el



Fig. 2.1: reconstrucción mamaria inmediata en dos tiempos. 1 tiempo: mastectomía y reconstrucción con expansor izquierda. 2 tiempo: recambio de expansor por implante y mamoplastia de aumento. Tatuaje en 3D

sistema linfático llegando hasta la axila. Por ello, es necesario la evaluación de los ganglios axilares con la exploración clínico-radiológica en el momento del diagnóstico. Si hay sospecha clínica o por imagen de que la axila pueda estar afectada, en el momento inicial se debe intentar confirmar o descartar dicha sospecha con una biopsia guiada por ecografía, ya que este hecho es muy importante y puede cambiar el abordaje terapéutico.

Para aquellos pacientes en los que la axila sea negativa clínicamente, en el momento de la cirugía, se debe estudiar el ganglio centinela. El ganglio centinela es el primer ganglio axilar que recoge el drenaje linfático del seno. En el caso de que el ganglio centinela sea negativo o solo estén afectados 1 o 2 ganglios no sería necesario realizar la linfadenectomía axilar cuando se realiza un tratamiento conservador según los criterios actuales de *ACOSOG Z0011*.

Tratamiento con Radioterapia

La radioterapia se utiliza para destruir las células cancerosas restantes después de la cirugía y disminuir así el riesgo de recaída local. Esto se realiza mediante la exposición a una fuente de radiación. La radioterapia

está indicada tras un tratamiento conservador y, en algunos casos, también tras una mastectomía dependiendo del tamaño tumoral y la posible afectación axilar.

Tratamientos sistémicos

Son tratamientos médicos como la endocrinoterapia, la quimioterapia, los tratamientos biológicos y la inmunoterapia.

Conceptualmente, los tratamientos sistémicos se pueden administrar antes o después de la cirugía. Los **tratamientos neoadyuvantes**, son aquellos tratamientos médicos

que se realizan antes de la cirugía. El objetivo de este abordaje es: inducir una respuesta tumoral que consiga cambiar el planteamiento quirúrgico una vez concluido (por ejemplo cambiar de una mastectomía a un tratamiento conservador); iniciar el tratamiento sistémico lo más pronto posible para, desde el primer momento, cubrir la actuación

sobre posibles células que hubieran conseguido salir de la mama; y, por otro lado, aportar información sobre la respuesta del tumor a la neoadyuvancia, lo que permite a los oncólogos poder plantear otros tratamientos complementarios tras la cirugía.

Los tratamientos **adyuvantes**, serán aquellos tratamientos médicos que se prescriben una vez realizada la cirugía. La elección de un tipo u otro de tratamiento adyuvante depende de las características del tumor operado y del estadio final (**Fig 2.2**).



Fig. 2.2: respuesta al tratamiento tras tratamiento neoadyuvante

Quimioterapia

Es el uso de fármacos citostáticos, solos o en combinación, para evitar que las células cancerosas crezcan, se dividan y formen más células. Al ser un tratamiento sistémico es capaz de llegar, por el torrente sanguíneo, a todas las partes del organismo. La quimioterapia en el cáncer de mama se puede utilizar tanto antes de la cirugía (tratamiento neoadyuvante) como después de la misma (tratamiento adyuvante). El momento mejor para utilizarla depende tanto del TNM como de las características biológicas del tumor. Para los casos iniciales luminales con hasta 3 ganglios afecta-

dos la decisión sobre prescribir o no quimioterapia adyuvante, con el objetivo de disminuir la probabilidad de recaída a distancia, se apoya en análisis genéticos que, estudiando la expresión de diferentes genes en la pieza tumoral, aportan una probabilidad de recaída a distancia en los próximos años, así como, en algunos casos, una predicción del efecto que la quimioterapia tendría sobre el tumor, aportando una información tanto predictiva como pronóstica que ayuda al oncólogo a la hora de proponer o no el tratamiento adyuvante con quimioterapia a una paciente.

Endocrinoterapia

La terapia hormonal es un pilar fundamental en el tratamiento del cáncer de mama ya que 2/3 de ellos expresan receptores para estrógenos (RE) y/o progesterona (RP). El tratamiento hormonal fue la primera terapia diana que se utilizó, ya que es ineficaz en los cánceres que no expresan receptores hormonales.

Los estrógenos son moléculas esteroideas derivadas de la molécula de colesterol. Estimulan el desarrollo y mantenimiento de las características femeninas y la reproducción sexual. Tanto en la mujer como en el hombre tienen otras funciones no sexuales (hígado, SNC o hueso). Las 2 moléculas más prevalentes en la mujer son el estradiol (E1) y la estrona (E2). Ambas se producen en los ovarios. E2 también se produce en las glándulas adrenales y otros tejidos (grasa, músculo). Los receptores hormonales son proteínas que forman parte de una vía de señalización celular muy compleja que se adapta, regula y que actúa sobre funciones clave como la proliferación celular, la apoptosis, la angiogénesis o la invasión. El RE se encuentra, mayoritariamente, en el núcleo de las células diana y en ausencia del sustrato (estradiol o estrona) permanece inactivo. Cuando el estradiol

entra en la célula y llega al núcleo provoca un cambio conformacional en el receptor que le permite poder unirse a sitios específicos del ADN, localizados cerca de los genes a activar. Por lo tanto, un cáncer de mama es hormonosensible si expresa receptores hormonales.

En el año 1896 el Doctor Beatson publicó, en la revista Lancet, su artículo sobre el efecto que la castración quirúrgica tenía sobre la regresión de los tumores inoperables o recidivados de la mama. En el año 1971 se publicó la correlación entre el RE y la eficacia de la terapia endocrina y, en ese mismo año, el primer estudio sobre la actuación del tamoxifeno sobre dichos receptores. El tamoxifeno consiguió la aprobación de la FDA en 1977. La endocrinoterapia consigue bloquear los receptores hormonales que expresan las células tumorales o dificultar la producción de estrógenos. Entre los fármacos reguladores del RE se encuentra el tamoxifeno que impide la dimerización correcta del RE cuando llega el sustrato, lo que hace que la transcripción de los genes diana esté parcialmente inactivada, disminuyéndose así la velocidad de división de la célula tumoral. Entre los fármacos que depleccionan el sustrato se encuentran los inhibidores de la aromatasa (IA). La

aromatasa es la enzima que cataliza la conversión de andrógenos (testosterona y androstendiona) en estrógenos (E1 y E2). Los IA suprimen la biosíntesis de estrógenos a través del bloqueo reversible del complejo enzimático de la aromatasa. En función del estatus hormonal de la paciente, si es pre-menopáusica o menopáusica, se escoge el tipo de tratamiento hormonal. El bloqueo del RE será eficaz tanto en las pacientes premenopáusicas como en las posmenopáusicas (tamoxifeno), sin embargo, el bloqueo de la enzima aromatasa (IA) solamente será eficaz en aquellas pacientes en las que la principal fuente de estrógenos no se encuentra en los ovarios, sino en la transformación de andrógenos en estrógenos (pacientes posmenopáusicas).

Tratamientos biológicos

La amplificación o sobreexpresión del oncogen HER2 (*human epidermal growth factor receptor 2*), está presente en, aproximadamente, un 15 % de los cánceres de mama invasivos. Se trata de una proteína transmembrana con actividad tirosina cinasa. Históricamente se asociaba con riesgo aumentado de recaída, progresión y con un mal pronóstico, pero, gracias a los tratamientos dirigidos a bloquear el

receptor, estas consideraciones han cambiado radicalmente. Para que un tumor se considere elegible para un tratamiento anti-HER2 debe presentar sobreexpresión, por inmunohistoquímica, de la proteína (HER2 3+) o evidencia de la amplificación del gen por técnica FISH. Existen varios fármacos para tratar a estas pacientes que han hecho cambiar el curso natural de la enfermedad, convirtiéndose en la base de los tratamientos en este subtipo y para todos los momentos de la enfermedad (adyuvante, neoadyuvante o metastásico). Entre éstos se encuentran el trastuzumab, pertuzumab, TDM-1, fam-trastuzumab deruxtecan (T-DXd) o lapatinib, entre otros.

Inmunoterapia

La inmunoterapia y la oncología se han ayudado desde que William Coley descubrió, en el siglo XIX, que al inyectar una bacteria en el interior de un sarcoma se producía una disminución en el tamaño tumoral. A partir de ese momento, se empezaron a estudiar varios enfoques terapéuticos con el fin de activar al sistema inmunitario para que actúe contra las células tumorales. Estos enfoques incluyen el uso y/o la manipulación de citoquinas, células T, virus oncolíticos, terapias dirigidas a otros tipos de células y vacunas.

En el caso del cáncer de mama la inmunoterapia está aprobada, en combinación con quimioterapia, para el subtipo triple negativo. Hasta hace poco solamente se podía utilizar para los casos avanzados con expresión de PDL-1, pero recientemente está

indicado en neoadyuvancia y luego continuado en monoterapia como tratamiento adyuvante después de la cirugía, para el tratamiento de los tumores triple negativos en estadio localmente avanzado o en estadio temprano con riesgo alto de recidiva.

3 | GUÍAS DE TRATAMIENTO

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea y muy compleja cuyo abordaje debe tener presente múltiples consideraciones. Habitualmente se producen discusiones en los Comités de Mama, donde se reúnen los diferentes expertos en cada una de las especialidades que interviene en el diagnóstico y tratamiento (radiólogos, ginecólogos, cirujanos oncológicos, cirujanos plásticos, patólogos, oncólogos, radioterapeutas, enfermeros, nutricionistas y psicólogos) con el objetivo de poder ofrecer a los pacientes un enfoque multidisciplinar que garantice el mejor tratamiento para cada paciente en particular.

El primer consenso europeo sobre aspectos clave del cáncer de mama se alcanzó el 3 de octubre de 1998, durante la Primera Conferencia Europea sobre cáncer de mama celebrada en Florencia (Italia). Ya hay estudios que demuestran que

las pacientes tratadas en Unidades de Mama con equipos multidisciplinares, presentan un mejor pronóstico. Existen diferentes consorcios, que aglutinan a los mejores expertos internacionales sobre cada campo, para ofrecer una visión globalizada sobre los posibles abordajes en cada caso como, por ejemplo, la NCCN.

NCCN es una alianza, sin ánimo de lucro, de 33 centros en EEUU, que reúnen expertos en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los diferentes cánceres para ofrecer una guía, reconocida internacionalmente y en constante actualización, sobre el abordaje de estas enfermedades.

4 | LARGAS SUPERVIVIENTES

Gracias a los avances en los tratamientos y al diagnóstico precoz se ha conseguido una mejora de la supervivencia, por lo que cada vez, hay más mujeres viviendo con una historia pasada de cáncer de mama. Por esta razón, conocer las principales quejas derivadas de los tratamientos oncológicos que presentan estas largas supervivientes es cada día más importante. Algunos de ellos son:

Sofocos

Pueden ser causados tanto por la quimioterapia, que induce menopausia en pacientes pre-menopáusicas, como causados por el tratamiento hormonal. En mujeres con cáncer no hormonosensible el manejo de los sofocos es similar a las mujeres que no han tenido cáncer de mama. Sin embargo, para aquellas pacientes con cánceres luminales el tratamiento con estrógenos y progesterona puede conllevar un riesgo potencial de recurrencia. En estas pacientes, fármacos como la gabapentina o algunos inhibidos selectivos de la serotonina se han mostrado eficaces.

Neuropatía periférica

La neurotoxicidad es un efecto secundario de la quimioterapia adyuvante, especialmente con el uso de los taxanos. La neuropatía periférica aparece durante y después del tratamiento, por lo que hay que interrogar a las pacientes sobre los síntomas, ya que su aparición puede ser causa de interrupción del mismo. Suele limitarse a parestias en manos y pies y suele ser reversible si se interrumpe a tiempo el tratamiento; sin embargo, pueden persistir hasta 2 años tras la finalización del mismo y, en algunos casos, puede ser permanente. Algunos antidepresivos como la duloxetina han demostrado mejoras sintomáticas en estas pacientes.

Disfunción cognitiva

Las alteraciones de la memoria y/o la dificultad para mantener la concentración son problemas comunes con los tratamientos de quimioterapia y endocrinoterapia y aún no está bien caracterizada. Los síntomas suelen aparecer durante los tratamientos y se estabilizan con el paso del tiempo (6 meses tras finalizar el tratamiento).

Astenia

La sensación de cansancio y fatiga crónicas puede persistir durante años tras la finalización del tratamiento hasta en un 30 % de las pacientes, convirtiéndose en un asunto de complicado tratamiento y que puede mermar la calidad de vida de las pacientes que han padecido un cáncer de mama.

Fertilidad

Muchos de los tratamientos utilizados en el cáncer de mama son gonadotóxicos, por lo que pueden afectar negativamente a la fertilidad de las pacientes. Antes de empezar el tratamiento, se deben plantear las diferentes opciones de preservación y protección de la fertilidad, para que, una vez superada la enfermedad, la posibilidad de ser madres esté conservada. La criopreservación de embriones y/o ovocitos es el método principal recomendado para preservar la fertilidad, ya que están asociados a las mejores tasas de éxito de embarazo. En algunas pacientes, el uso de fármacos GnRH para proteger la función ovárica durante el tratamiento con quimioterapia se ha asociado con la recuperación de la función ovárica normal, aunque las tasas de consecución de embarazos

son menores que con las técnicas de preservación de ovocitos, por lo que estos fármacos no deben sustituir a las técnicas reproductivas.

Osteoporosis

Las mujeres que han tenido cáncer de mama tienen una mayor probabilidad de desarrollar osteoporosis a edades más tempranas debido a los tratamientos administrados. La osteoporosis se asocia a una mayor probabilidad de sufrir fracturas a lo largo de la vida, lo que acaba produciendo mayor morbilidad en estas pacientes. Además, los tratamientos antiestrogénicos, utilizados ampliamente en el tratamiento del cáncer de mama y durante mucho tiempo, favorecen la aparición de osteoporosis, por lo que debemos estar muy atentos tanto a su aparición como a su prevención. Se debe recomendar a las pacientes la práctica regular de ejercicio, evitar fármacos y comportamientos, como el tabaco, que favorezcan la pérdida de masa ósea y llevar un control adecuado de los niveles, tanto de calcio como de vitamina D. Cuando las medidas preventivas no son suficientes, el tratamiento con bifosfonatos debe ser iniciado. Estos fármacos incrementan la masa ósea y reducen el riesgo de fracturas. Antes de iniciar el tratamiento con bifosfonatos se

debe recomendar una revisión exhaustiva de la boca ya que hay riesgo de osteonecrosis mandibular al realizar algunos procedimientos

odontológicos (extracciones, implantes) en las pacientes con estos tratamientos.

BIBLIOGRAFÍA



1. https://seom.org/images NP_Cancer_de_Mama_SEOM_REDECAN_2022.pdf.
2. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf (Accessed on January 11, 2023).
3. Tun NM, Villani G, Ong K, Yoe L, Bo ZM. Risk of having BRCA1 mutation in high-risk women with triple-negative breast cancer: a meta-analysis. *Clin Genet*. 2014;85(1):43-8.
4. Beatson GT. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: Suggestions for a new method of treatment, with illustrative cases. *Lancet*. 1896;2:104-7.
5. Jensen EV, Block GE, Smith S, Kyser K, DeSombre ER. Estrogen receptors and breast cancer response to adrenalectomy. *Natl Cancer Inst Monogr*. 1971;34:55-70.
6. Coley WB. The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipelas: with a report of ten original cases. *Am J Med Sci*. 1893;105:487.
7. Schmid P, Cortes J, Puzstai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, *et al.* for the KEYNOTE-522 Investigators. Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2020;382:810-21.
8. Wood EH. "The National Comprehensive Cancer Network (NCCN)". *J Med Libr Assoc*. 2004;92 (3):382-3.
9. Bandos H, Melnikow J, Rivera DR, Swain SM, Sturtz K, Fehrenbacher L, *et al.* Long-term Peripheral Neuropathy in Breast Cancer Patients Treated with Adjuvant Chemotherapy: NRG Oncology/NSABP B-30. *J Natl Cancer Inst*. 2018;110(2):d1x162.
10. Bower JE, Bak K, Berger A, Breitbart W, Escalante CP, Ganz PA, *et al.* Screening, assessment, and management of fatigue in adult survivors of cancer: an American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline adaptation. *J Clin Oncol*. 2014;32(17):1840-50.
11. Warner E, Glass K, Foong S, Sandwith E. Update on fertility preservation for younger women with breast cancer. *CMAJ*. 2020;192(35):E1003-E1009.
12. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, *et al.* American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. Position paper: Medication-related osteonecrosis of the jaw-2014 update. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014;72(10):1938-56.



8.1

HISTORIA DEL DIAGNÓSTICO MAMARIO POR IMAGEN (MAMOGRAFÍA Y ECOGRAFÍA)



José Francisco Rabadán Doreste

Armando Tejerina Gómez

La mamografía es en la actualidad el sistema diagnóstico fundamental en las campañas de *screening* y seguimiento del cáncer de mama, enfermedad que afecta a una de cada nueve mujeres en el mundo.

Son conocidos los efectos perniciosos de las radiaciones ionizantes, por lo que, a lo largo del tiempo, se han desarrollado diferentes sistemas diagnósticos en patología mamaria que han permitido disminuir la carga de radiación en los sistemas radiológicos.

Mucho antes del descubrimiento de los rayos X era conocido por los físicos que las corrientes eléctricas de alta tensión, al descargar en un tubo de cristal con vacío más o menos parcial, daba lugar a un fenómeno luminoso o de color (con autores como Geissler y Crookes), al interactuar dicha corriente en los electrodos del interior del tubo de cristal.

Los rayos X fueron descubiertos en noviembre de 1895, en Hamburgo, en la Universidad de Wurzburg, por Wilhelm Conrad Röntgen, tras experimentar de forma incidental con un tubo de rayos catódicos, al evidenciar una radiación invisible para el ojo humano que era capaz de atravesar cuerpos opacos.

La primera radiografía conocida la obtuvo con ayuda de su esposa, a quien le pidió que colocara su mano izquierda sobre una placa de metal con material fotográfico sensible para poder fotografiarla.

Röntgen recibió el Premio Nobel de física en 1901. Los rayos X forman parte del espectro de radiación electromagnética con elevada energía y pequeña longitud de onda.

El primer médico radiólogo fue Heinrich Ernst Albers-Schönberg, con la primera publicación mundial sobre radiología.

En 1913, Salomón, de la Clínica Universitaria de Berlín, apeló a las radiografías para investigar el cáncer de mama en 3000 piezas anatómicas de mastectomías, estudiando signos radiológicos de carcinoma. No se tomó como un método diagnóstico, sino como de investigación científica, correlacionan-

do datos radiológicos, con características micro y macroscópicas, sin alcanzar la importancia que tenían estos conocimientos dadas las escasas posibilidades técnicas del momento.

En 1927, Domínguez en Uruguay y Baensch, en Leipzig, describen el estudio radiológico de diversas lesiones mamarias.

En 1929, Baraldi publica la técnica de la Röntgen-neumomastia, embrión de la futura neumooncografía.

En 1930, Ries, en Estados Unidos, realiza la primera galactografía al inyectar contraste radioopaco en el interior de los conductos, con Thorotrast.

En este mismo año, Warren describe un estudio radiográfico de la mama desarrollando una técnica precursora de la estereotaxia, y el estudio comparativo de la mamografía bilateral ante el negatoscopio.

En 1931, Goyanes, Gentil, y Guedes introducen la mamografía en España, describiendo la mama normal, lesiones inflamatorias y neoplásicas de 56 pacientes. Autores como Ries (1930), Seabold (1931), Lockwood y Stewart (1932) en Estados Unidos y Vogel (1932) en Alemania

se ocuparon de la semiología radiológica de los tumores de la mama.

En 1937, apareció un trabajo original de Gerson-Cohen y Strickler que efectuaba estudios correlativos con anatomía patológica, sin ser claramente comprendidos por los colegas de su época.

A partir de los años treinta comienza un desarrollo técnico de la mamografía, así como de los métodos de registros de la imagen (hojas fotográficas con/sin placas de refuerzo, fotofluorografía etc., tubos radiógenos con ánodo de tungsteno con doble foco, distancia focal de 62 cm) que consiguió mejorar la calidad de la imagen.

Leborgne, discípulo de Domínguez en 1944 en Uruguay utilizó medios de contraste hidrosoluble y más tarde, en 1953, describió la sistemática de los depósitos cálcicos en la mama, en especial las microcalcificaciones del cáncer, signos que llegó a encontrar en el 30 % de las neoplasias malignas.

En 1951, Gros clasifica las lesiones mamarias radiológicas benignas y malignas desarrollándose hasta la realización del primer simposio en Europa, en 1966.

En 1960, Egan describe una técnica radiológica para el estudio de la mama, al utilizar alto miliamperaje y bajo kilovoltaje, con placa industrial sobre papel, con distancia foco-placa de 60 cm. Analizó un total de 1000 casos y publicó una estadística de 53 cánceres ocultos. Surgieron los primeros "expertos en mamografía" tras la creación de un comité de apoyo para exploración e interpretación de la mamografía en diferentes centros, dirigidos por Scott en 1967.

En 1951, Gros contribuyó al desarrollo de la mamografía, despertando el interés en Europa con Von Romen en Holanda (1956), Becker y Runge en Heilderberg (1956), Wermer y Buttenberg (1957), con distintas publicaciones de estos autores.

En Europa, Gros, con ayuda de la empresa CGR, desarrolló un senógrafo de difusión espectacular que utilizaba un ánodo de molibdeno en vez de tungsteno, con radiación característica de 28-30 K evitando radiación difusa y reduciendo el miliamperaje, con foco de 0,6 y distancia focal de 40 cm con registros de placas M, en sobre de cartón, de Kodak de grano fino.

A lo largo de los siguientes años se modificó técnicamente el senógrafo con ánodo rotatorio de molib-

deno, con foco doble de 0,3-0,1 ml, con filtro de molibdeno, aumentando la distancia focal a 60 cm con un exposímetro automático (fototimer).

NUESTRO GRUPO DE TRABAJO DESARROLLÓ DURANTE ALGUNOS AÑOS LOS ESTUDIOS SERIADOS DE CONTROL PERIÓDICO POBLACIONAL Y DIAGNÓSTICO MEDIANTE ESTE EQUIPAMIENTO.

Los sistemas de registro de la imagen se fueron modificando desde la primitiva placa M de Kodak, pasando por la película radiográfica Dupont (1973), la 3M con hoja de refuerzo de tierras raras (1974) y la Mini R Kodak con hoja de refuerzo único (1975), hasta el chasis con doble hoja de refuerzo de Kodak (1985).

En 1990 se desarrolla y comercializa el filtro y ánodo de rodio, con mejor discriminación para mamas densas.

También se desarrolló en revelado automático para obtener mejor calidad de imagen y ausencia de artefactos propios del revelado

manual, como procesadoras de 90 segundos.

En 1963 se desarrolló la procesadora Xerox, con obtención de imágenes mamográficas en papel, de alto contraste y grano fino. Wolfe implementó esta técnica, consiguiendo reducir la radiación a 0,3 r por placa, obteniendo imagen en papel, de color azul y en negativo (polvo electrostático azulado). El alto contraste y la complejidad de las imágenes obtenidas hizo que se fuese abandonando progresivamente.

Se toma un punto de inflexión en el desarrollo de la mamografía con el Congreso Alemán de Ginecología en Hamburgo, en 1970, y el Congreso Alemán de Cirugía de Múnich de 1971, en donde el estudio radiológico de la mama fue uno de los principales temas.

Es curioso cómo desde los años cincuenta y con el desarrollo de la técnica, hemos conseguido reducir la radiación por placa de 1 a 0,1r, con mejoría espectacular en la definición de las imágenes.

En un siguiente escalón se desarrollaron técnicas especiales ma-

mográficas, como son la mamografía de alta definición, la punción diagnóstica estereotáxica y la digitalización mamográfica computarizada indirecta y directa.

La utilización de sistemas digitales de imagen ha sido prioritaria para la lectura y manipulación de imágenes diagnósticas.

El mayor desarrollo ha sido la mamografía digital de la que hemos sido pioneros en España, en el mes de junio del 2000.

El equipo de mamografía digital consta de un tubo de rayos X con doble pista de rodio o tungsteno-renio y un detector digital, de silicio amorfo con yoduro de cesio, que permite la detección de rayos X, obteniéndose una imagen en el detector analógico-digital, que es procesada por un *software* adecuado en la estación de trabajo, en forma de una imagen mamográfica optimizada mediante algoritmo matemático, eliminando así chasis de película y evitando repeticiones de disparos, con menor irradiación y mayor rapidez en la realización de cada estudio.

Se pueden valorar en la estación de trabajo: diferentes contrastes, ampliaciones, etc., así como reali-

zar estudios comparativos con previas. Las imágenes pueden ser reveladas en sistema láser o CD o por vía telemática.

Decir también que coexistió con esta técnica la lectura diagnóstica mediante sistema CR, que permitía la utilización de varios equipos radiológicos de forma conjunta con placas de lectura láser y también la implantación en sistema digital en la estación de trabajo de "lectores inteligentes", con diagnóstico por computador (CAD), que permitían la localización en imagen mamográfica de lesiones de forma automática (microcalcificaciones, áreas de mayor densidad, etc.) que evitan el cansancio visual del radiólogo.

En años posteriores se han ido desarrollando nuevas técnicas, tales como la tomosíntesis radiológicas o mamografía tridimensional, que consigue mediante múltiples proyecciones de baja dosis, con un barrido del tubo de rayos X en un arco prefijado, reconstruir la mama con cortes de 1 mm de espesor, gracias a los detectores digitales y a un *software* específico, ya que algunas imágenes 2D aparentemente normales pueden ocultar cánceres, aumentando así la detección y disminuyendo el número de rellamadas, por lo que permite mejorar la

visualización de imágenes y localización espacial de las lesiones.

NUESTRO GRUPO DE TRABAJO FUE PIONERO DE ESTA TÉCNICA EN 2010 EN EUROPA.

Otros sistemas radiológicos que podemos citar es la mamografía de contraste y la biopsia estereotáxica con tomosíntesis tanto vertical como en mesa prona. La primera se ha convertido en una sustituta de la RM en algunos casos y en técnica de *screening* en pacientes de alto riesgo. Se comenzó con esta técnica en nuestro grupo de trabajo en 2015. **La segunda (de la que hemos sido pioneros en el mundo en 2016)** mejoró el diagnóstico histológico de lesiones radiológicas subclínicas. Ya en 2013 se inició la tomobiopsia vertical, que quedó relegada en 2016 por la realizada en mesa prona, como ya se ha escrito.

Nos gustaría citar técnicas complementarias que se fueron quedando por el camino como fueron la transiluminación mamaria, realizada mediante una luz fría e intensa colocada debajo de la mama y que permitía en la oscuridad localizar densidades en esta; y la termografía

tanto en placa como la teletermografía dinámica, que permite ver diferentes temperaturas en la superficie mamaria, algunas asociadas al cáncer, pero la tasa de falsos negativos hizo que se abandonara desde el punto de vista diagnóstico.

Nos queda en último lugar pasar revista a la ecografía mamaria, técnica complementaria a la mamografía y de indudable valor diagnóstico.

En 1880, Pierre Curie demostró que la aplicación de una presión a un cristal de cuarzo provocaba una alteración en su estructura molecular en forma de la aparición de un potencial eléctrico (efecto piezoeléctrico). Al año siguiente observó que una corriente aplicada al cristal provocaba una vibración de este (efecto piezoeléctrico inverso).

En 1883, Galton produjo mediante silbatos ondas hertzianas (hertzios o vibraciones por segundo) de 25 000 ciclos/segundo, que estaban por encima de las ondas acústicas humanas (20-20 000 Hz o ciclos por segundo).

En 1924, Dussik realizó la primera aplicación en medicina para visualizar tumores cerebrales.

En 1952, Wild y Neal describen la primera aportación ecográfica a la glándula mamaria.

En 1957, Kikuchi en Japón describe tumores malignos en relación con su atenuación sónica.

En 1970, Wagai y Kobayashi en Japón, Kossof y Jellins en Australia y Gros, Gairard y Dale en Francia inician el desarrollo de esta técnica.

En 1975, Pluygers y Rombaud en Bélgica, Baum y Goldberg en Estados Unidos y Bonilla-Musoles, Julia y Solsona en España van estableciendo una semiología ecográfica en tumores de mama, con transductores emisores-receptores de titanato de bario y metabionato de plomo.

Citamos equipos de ecografías computarizadas con múltiples transductores de inmersión (situados en el interior de un tanque de agua). La técnica fue desarrollada por Kossof y utilizada durante algunos años por nosotros.

Se han desarrollado avances en el diagnóstico mamario, al incrementarse la frecuencia ultrasónica de los equipos alcanzando 20 Mhz, con imágenes 2D de alta definición, aplicaciones de Doppler para evaluación de fluidos, imágenes 3D y 4D (tiempo real), elastografía, ecografía ductal de alta definición, ecografía de armónicos, biopsias ecográficas frente a marcadores ultrasónicos con localizadores, semillas, etc., que permiten la utilización ultrasónica

como un gran método adicional y complementario a técnicas radiográficas y de resonancia de última generación, siempre en la búsqueda del diagnóstico más inicial para lograr un aumento de curaciones del cáncer de mama en base a su diagnóstico más preciso y precoz.

EN NUESTRO GRUPO DE TRABAJO COMENZAMOS CON LA UTILIZACIÓN DE ULTRASONIDOS DE FORMA HABITUAL, DESDE 1980, CON EQUIPOS DE 7MHz MONOTRANSDUCTORES MULTICRISTALES, CONTINUANDO EL DESARROLLO CON EQUIPOS DE TRANSDUCTOR CERÁMICO Y CON SOFTWARE DE ALTA DEFINICIÓN.

BIBLIOGRAFÍA



1. Röntgen WC. Ueber eine neue art von Strahlen. *Arch Fur Physi Kalische Med Mehrzinische Ther.* 1895;9:132-42.
2. Salomon A. Beiträe zur phatologie und Klinik der mamma carcinoma. *Arch Klin Chir.* 1913;101:573-668.
3. Leborgne RA. Diagnosis of tumors of the breast by simple roentgenology. *Am J Röntgenol Radium Ther.* 1951;65:1-11.
4. Domínguez CM. Estudio sistemático de cáncer del seno. *Boletín de la liga Uruguay contra cáncer genital femenino.* 1929;4:145-54.
5. Baraldi A. Röntgen-neumomastia. *Rev Cir de Buenos Aires.* 1935;14:321-42.
6. Goyanes J, Gentil F, Guedes B. Radiografía de la glándula mamaria y su valor diagnóstico. *Arch Españoles de Oncología.* 1931;111-42.
7. Warren SL. Röntgenologic study of the breast. *AJR.* 1930;24:113-24.
8. Hoefken W, Lanyi M. "Panorama histórico" en: Mamografía. Barcelona: Labor; 1978. p. 1-3.
9. Evans K, Gravelle H. "Técnicas de Mamografía-historia" en: Mamografía. Buenos Aires. Editorial Médica Panamericana; 1975. p. 11-2.
10. Sante LR. "El tubo de rayos X y la producción de rayos X" en: Manual de técnica radiológica. Buenos Aires: Editorial Semca; 1947. p. 31-40.
11. Ferreiros Domínguez J. "Imagen por rayos X" en: Radiología esencial. SERAM. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2009. p. 3-15.
12. Gerson-Cohen J, Strickler AN. Röntgenologic examination of the nomal breast. *Am J Röntgenol Radium Ther.* 1938;40:180-201.
13. Leborgne RA. The breast in röntgen-diagnosis. Montevideo: Impresora Uruguayaya; 1953.
14. Gros CM. Methodologie: Symposium sur the sein. *J Radiol Electr Med Nucl.* 1967;48:638-55.
15. Gros CM, Sigrist R. Radiography and transillumination of the breast. *Strasbourg Medical.* 1951;2:451-56.
16. Egan RL. Experience with mammography in a tumor institution: evaluation of 1000 cases. *Radiology.* 1960;75:894-900.
17. Egan RL. Fifty-Three cases of carcinoma of the breast occult until mamography. *Am J Röntgenol Radium Ther Nucl Med.* 1962;88:1095-111.
18. Scott WG. Mammography and the training program of the American College Radiology. *Am J Röntgenol Radium Ther Med Nucl.* 1967;99:1002-8.

19. Egan RL. Reproducibility of mammography: a preliminar report. *Am J Röntgenol Radium Ther.* 1963;90:356-8.
20. Wild JJ, Neal D. The use of high frequency ultrasonic waves for detecting changes of texture in the living tissue. *Lancet.* 1951;1:655-7.
21. Tejerina A, Rabadán JF. "El Diagnóstico por imágenes del cáncer de mama" en: Cáncer de Mama. Avances en diagnóstico y tratamiento. León: Ed. J. Díaz-Faes; 1990. p. 99-124.
22. Tejerina A, Rabadán JF. "Exploración ultrasónica" en: Exploración de la glándula mamaria. Madrid: Ed. Nueva Lente; 1987. p. 79-89.
23. Poplack SP, Tosteson TD, Kogel CA, Nagy HM. Digital breast tomosynthesis initial experience in 98 woman with abnormal digital screening mammography. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;189:616-23.
24. Gennaro A. Digital breast tomosynthesis versus digital mammography: A Clinical performance study. *Eur Radiol.* 2010;20:1545-53.
25. Houssami N. Breast screening using 2D mammography or integrating digital breast tomosynthesis *Eur J Cancer.* 2014;50:1799-807.



8.2

TIPOS DE ESTUDIOS DE IMAGEN DE MAMA, PROTOCOLOS Y GUÍAS CLÍNICAS



Mónica Caba Cuevas

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en la población femenina, con una incidencia anual de más de 2 millones de casos en todo el mundo y una tasa de mortalidad del 30 %. En España, en el año 2020, se estima que se han diagnosticado más de 30.000 nuevos casos, con una tasa de mortalidad cercana al 20 %. Los factores de riesgo clásicos en su mayoría no son modificables, y explican menos del 50 % de los casos observados, y el control de los factores modificables no tendría un impacto significativo en reducir la incidencia, por lo que la detección precoz de este tipo de tumor resulta vital para disminuir la mortalidad, y mejorar el pronóstico y la calidad de vida de la mujer tras el tratamiento.

Desde hace décadas, en la mayoría de los países de nuestro entorno se organizan programas de cribado o de detección precoz del cáncer de mama dirigidos a mujeres asintomáticas. La mamografía es la prueba de imagen en la que se basan estos programas debido a su alta sensibilidad para la detección de cáncer de mama y un balance coste-beneficio adecuado, siendo la única prueba de imagen que ha demostrado tener impacto en la reducción de la mortalidad por este tipo de tumor.

La imagen juega un papel fundamental en la valoración de la patología mamaria, más allá del cribado del cáncer de mama. El radiólogo especializado en imagen mamaria interviene en múltiples contextos clínicos a los que debe dar respuesta: estudio de mujeres sintomáticas, estadificación de pacientes con cáncer de mama, valoración de mujeres con riesgo incrementado, procedimientos intervencionistas o marcado prequirúrgico de lesiones no palpables, y en los últimos años está adquiriendo un papel muy activo en el tratamiento, mediante biopsias escisionales, de lesiones seleccionadas.

El diagnóstico por imagen de la patología mamaria ha experimentado numerosos e importantes avances en los últimos años: mejora en la capacidad diagnóstica de la mamografía con la implantación de la mamografía digital y la tomosíntesis, desarrollo tecnológico de los equipos de ecografía, perfeccionamiento y mayor precisión en las técnicas de biopsia percutánea, incorporación progresiva al algoritmo diagnóstico de pruebas funcionales como la resonancia y, recientemente, la mamografía con contraste, etc.

Disponemos, por tanto, de múltiples técnicas de imagen mamaria que podemos clasificar en dos grandes bloques: técnicas no invasivas (mamografía/tomosíntesis, ecografía, resonancia, mamografía con contraste) y técnicas invasivas (cuyo objetivo es diagnóstico, y en ocasiones terapéutico, como las biopsias percutáneas escisionales). Deben utilizarse de manera secuencial e integrada en un entorno multimodal, comenzando en primer lugar por pruebas no invasivas, tales como la mamografía y/o ecografía, según el contexto clínico y la edad, y continuando con pruebas no invasivas más complejas (resonancia o mamografía con contraste), llegando en algunos casos a precisar estudio histológico de la lesión

mediante las pruebas invasivas (biopsias percutáneas).

El estudio diagnóstico por imagen debe ir precedido siempre, como en cualquier acto médico, de una valoración clínica que incluya una anamnesis detallada, con el motivo de consulta, y una exploración física de la mama y de los territorios ganglionares locorregionales.

El informe de las diferentes pruebas de imagen mamaria debe estar estructurado, utilizando un léxico específico basado en el sistema BI-RADS (*Breast Imaging-Reporting and Data System*) que incluya una categoría determinada que asigne al estudio el grado de sospecha de malignidad y, en función de este, las recomendaciones para el manejo más adecuado de la patología descrita.

Actualmente, el abordaje de la patología mamaria, y fundamentalmente del cáncer de mama, se debe realizar en una Unidad de Mama especializada y multidisciplinar. Las decisiones diagnósticas y terapéuticas son consensuadas en un comité integrado por todos los especialistas implicados en el diagnóstico y tratamiento de las lesiones mamarias, basándose en protocolos actualizados y cumpliendo estándares de calidad, con

el objetivo de conseguir una valoración transversal y un tratamiento individualizado para cada paciente.

En los últimos años se ha producido un crecimiento exponencial de los sistemas de Inteligencia Artificial (IA) aplicados a la imagen médica. En su tarea más popular estas aplicaciones tienen una función interpretativa, realizando una detección automática de lesiones en las diferentes modalidades de imagen. En el ámbito de la imagen mamaria se han desarrollado investigaciones sobre su rendimiento en mamografía, donde resultan más precisos en la detección de cáncer que los sistemas tradicionales de

diagnóstico asistido por ordenador (sistemas CAD). Tienen además una función no interpretativa, siendo capaces de categorizar los exámenes mamográficos en función de la probabilidad de contener un cáncer, lo que los convierte potencialmente en una herramienta importante para mejorar el flujo de trabajo de los programas de cribado poblacional, y crea expectativas sobre su uso futuro como primer lector. En cualquier caso, la aplicación de la Inteligencia Artificial en el marco de la imagen mamaria debe estar sustentada en aspectos médico-legales y éticos que deben ser abordados y establecidos.

1 | TIPOS DE ESTUDIOS DE MAMA

Se consideran dos grandes grupos de estudios de imagen mamaria:

Estudios diagnósticos: se realizan en una mujer que consulta por presentar síntomas o signos relacionados con la mama (dolor, palpación de nódulo o masa, secreción por el pezón, alteración cutánea, etc.). En función de la edad y el contexto clínico, se decidirá el orden de realización de las diferentes pruebas de imagen mamaria (mamografía/tomosíntesis, ecografía, resonancia, mamografía

con contraste y biopsias percutáneas), que habitualmente se llevará a cabo en Unidades de Mama.

Estudios de cribado: se realizan en mujeres asintomáticas y su objetivo es el diagnóstico precoz del cáncer de mama. La mamografía es la prueba de elección en este contexto clínico por ser la única que ha demostrado tener un impacto en la mortalidad por cáncer de mama (disminución del riesgo de morir por cáncer de mama entre

un 25 y un 30 %), debiendo ser realizada dentro de los Programas poblacionales de detección precoz de cáncer de mama.

En las mujeres con riesgo alto de padecer cáncer de mama (mayor del 20 %), tales como:

- Mutación BRCA1 (55-85 %) y BRCA2 (25-60 %) confirmada, o sin test, pero con familiares de primer grado portadores de la mutación.
- Riesgo superior al 20 %, definido por test de estimación de riesgo.
- Síndromes: Li-Fraumeni, Cowden, Bannayan-Riley-Ruvalcaba o familiares de primer grado.

- Antecedentes de exposición a radioterapia torácica en edad inferior a los 30 años.

Existe suficiencia evidencia para recomendar realizar el cribado anual con resonancia de mama asociada a la mamografía, ya que mejora la detección y lo consigue en un estadio tumoral menor. Se recomienda de forma general iniciar el cribado con resonancia a los 25-30 años y añadir la mamografía a los 35 años.

No está claramente establecida esta recomendación en el grupo de riesgo intermedio (15-20 % de riesgo de padecer cáncer de mama), aunque la mayoría de las guías clínicas recomiendan considerarla como método complementario.

Cribado poblacional de cáncer de mama

Los beneficios del cribado derivan del hecho de intervenir sobre una lesión precozmente diagnosticada (en fase preclínica), con elevada incidencia y mortalidad, y de disponer de tratamientos eficaces que conlleven una mejora del pronóstico al aplicarlos en fases menos avanzadas y, por tanto, una disminución del riesgo de morir por ella.

El cáncer de mama es un problema de salud pública con elevadas tasas de incidencia y de mortalidad, con diferente pronóstico en función del estadio y con tratamientos médico-quirúrgicos eficaces y, por tanto, susceptible de un programa de detección precoz. En las últimas décadas el desarrollo de estos programas se ha visto afectado por numerosos aspectos relacionados, por un lado, con los avances tecnológicos

(mejora significativa de la calidad y precisión de la imagen mamaria con el uso de la mamografía digital), y, por otro lado, con las mejoras en el tratamiento médico y quirúrgico (cirugías menos invasivas, terapias sistémicas mejoradas con un amplio arsenal de fármacos), y con los avances en la caracterización molecular y genética de los diferentes tipos de tumores.

La evidencia científica actual considera que el impacto del cribado en la mortalidad específica por cáncer de mama supone una disminución de la misma entre el 25-30 % si se consideran las mujeres invitadas a estos programas, y de un 38-48 % si se tiene en cuenta el efecto que se produce en las mujeres a las que efectivamente se realiza la mamografía. A pesar de estos datos, existe, sin embargo, una continua controversia sobre la eficacia y la efectividad de los programas de cribado, y sobre el impacto de sus efectos adversos: falsos positivos y sobrediagnóstico/sobredetección, y, como consecuencia, sobretatamiento derivado de lesiones de muy pequeño tamaño y baja agresividad, que podrían no haber tenido nunca relevancia clínica.

La valoración global en términos de reducción de mortalidad

compensa la existencia de estos efectos adversos, propios de cualquier intervención médica, y justifican su mantenimiento.

El cribado de cáncer de mama debe realizarse en el marco de programas de carácter poblacional, integrados en los sistemas de salud y con acceso para toda la población diana (mujeres en las que se ha demostrado balance riesgo-beneficio positivo). Se debe planificar, monitorizar y evaluar todo el proceso, dotarlo de recursos suficientes y garantizar la calidad de todas las fases del mismo cumpliendo los principios de eficiencia y equidad.

En base a la evidencia científica actual, se considera que **la mamografía digital bienal es la prueba de elección para la detección precoz de cáncer de mama en mujeres entre 50 y 69 años**. Las principales sociedades europeas de imagen mamaria recomiendan valorar cambios en las edades de inicio y finalización del cribado, ampliando hasta los 75 años y comenzando a los 40-45 años, en este intervalo de edad probablemente con periodicidad anual.

Por otro lado, el futuro de estos programas pasa por un cribado más personalizado con una mejora en la valoración del riesgo individual de

cada mujer, más allá de su edad, en base a otras características: antecedentes familiares y personales, densidad mamaria, diagnóstico previo de lesiones de riesgo, etc. Ello supondría definir estrategias de cribado en función de la categoría de riesgo y, probablemente, realizar modificaciones en el modo de cribado (periodicidad, pruebas de imagen complementaria, edad de inicio, etc.). Además de

estos cambios, en un futuro próximo debemos tener en cuenta el impacto que tendrá la aplicación de los sistemas de Inteligencia Artificial en el cribado del cáncer de mama, con la utilización de herramientas que mejorarán la capacidad de detección de los radiólogos y que supondrán de forma adicional una ayuda en la mejora del flujo de trabajo de los programas de cribado.

PUNTOS A RESALTAR

- 1 Los estudios diagnósticos se realizan en la mujer que presenta síntomas (nódulo/secreción patológica o alteración cutánea de la areola-pezones). Deben seleccionarse por el radiólogo especializado en mama, de una manera secuencial y multimodal (mamografía/tomosíntesis, ecografía, resonancia, mamografía con contraste, biopsias percutáneas).
- 2 Los estudios de cribado son los que se realizan en una mujer asintomática para la detección precoz de cáncer de mama, con impacto en la mortalidad específica por este tipo de tumor. La mamografía es la técnica de elección, y debe asociarse a la resonancia de mama en mujeres con riesgo alto (superior al 20 %).
- 3 Programa de Detección Precoz de Cáncer de Mama:

 - Mamografía digital BIENAL en 2 proyecciones (craneocaudal y oblicua mediolateral).
 - Población diana: mujeres entre 50-69 años.
 - Lectura por dos radiólogos habilitados como lectores de cribado.

- Valorar ampliar la edad de cribado (inicio desde 40-45 años y finalización a los 75 años).
- Estrategias futuras: cribado personalizado en función del riesgo, papel de la IA.

2 | PROTOCOLOS Y GUÍAS CLÍNICAS

En el estudio de la mujer que consulta con signos o síntomas relacionados con la mama se deben tener en cuenta los principales hallazgos de sospecha:

- 1) Nódulo/área palpable de nueva aparición.
- 2) Dolor mamario focal.
- 3) Secreción patológica (hemática, unilateral y uniorificial).
- 4) Alteración cutánea y/o en el pezón (retracción y ulceración).

Ante cualquiera de las alteraciones descritas, se deben realizar pruebas de imagen mamaria, tras una anamnesis completa y exploración locorregional.

La elección de las técnicas de imagen es responsabilidad del radiólogo de la Unidad de Mama y se seleccionarán en función de la clínica y la edad de la paciente, de forma secuencial y multimodal, siendo necesario en algunos casos la realización de biopsias percutáneas para descartar malignidad.

Nódulo/área palpable de nueva aparición

La palpación de un nódulo o área de mayor induración es uno de los motivos de consulta más frecuentes en una Unidad de Mama. En pacientes jóvenes no es raro que se deba a la aparición de un quiste simple voluminoso o a zonas de mayor densidad del tejido fibroglandular, principalmente en los cuadrantes

externos de la mama. En mujeres de mayor edad, la palpación de un nódulo o área puede deberse también a lesiones de etiología benigna como los quistes, pero en este grupo de edad con frecuencia puede ser el modo de presentación de una lesión tumoral maligna.

En cualquiera de los casos, siempre será necesario realizar una prueba de imagen mamaria para deter-

minar la etiología del hallazgo clínico (Tabla 2.1).

Tabla 2.1

Algoritmo diagnóstico del nódulo/área palpable de nueva aparición

Edad	1. Prueba de elección	2. Prueba asociada
Mayores de 30-35 años (valorar factores de riesgo)	Mamografía bilateral/tomosíntesis en 2 proyecciones	Realizar ecografía mamaria siempre , con revisión selectiva de la zona palpable
Menores de 30-35 años (valorar factores de riesgo)	Ecografía mamaria	Realizar mamografía bilateral/tomosíntesis solo si hubiese signos ecográficos o clínicos de sospecha
Varón	Adolescente/joven: Ecografía mamaria Adulto: Mamografía bilateral/tomosíntesis y ecografía	

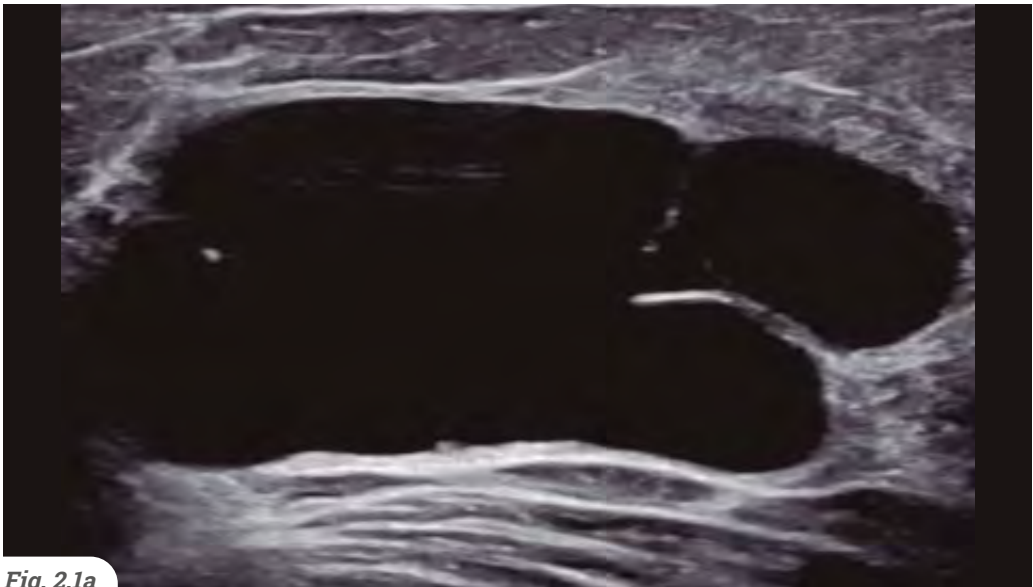


Fig. 2.1a

Fig. 2.1a: nódulo palpable de nueva aparición. Mujer de 28 años con nódulo palpable en mama derecha. Ecografía: quiste simple

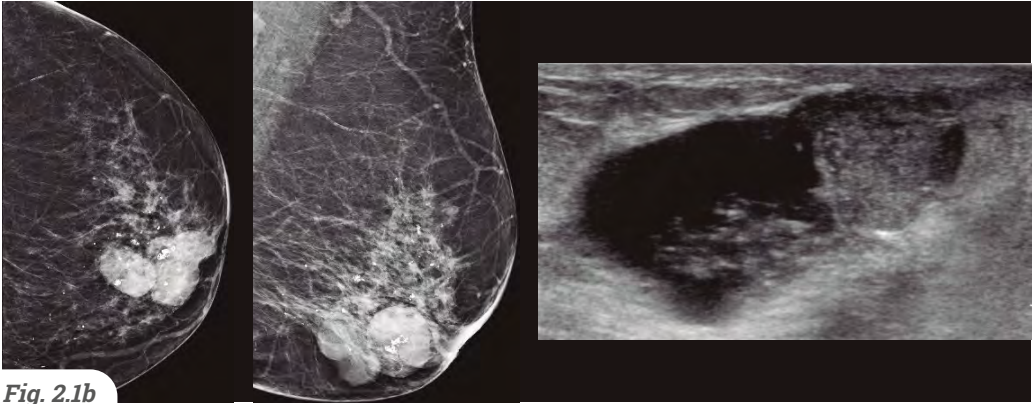


Fig. 2.1b

Fig. 2.1b: nódulo palpable de nueva aparición. Mujer de 75 años con nódulo palpable en mama izquierda. Mamografía: varios nódulos densos con calcificaciones en la región retroareolar con retracción del complejo areola-pezones. Ecografía: nódulos complejos de aspecto solidoquistico. Biopsia percutánea: carcinoma papilar

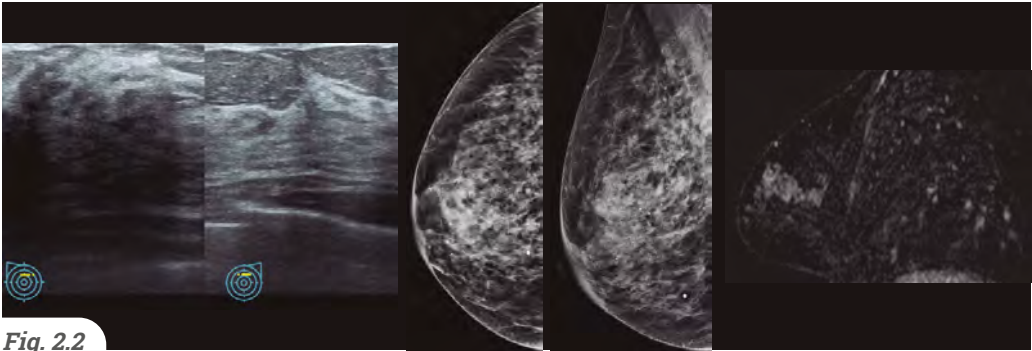


Fig. 2.2

Fig. 2.2: área palpable de nueva aparición. Mujer de 30 años que consulta por área palpable de reciente aparición en mama derecha. Ecografía: área de mala transmisión sónica en los cuadrantes superiores, coincidente con zona palpable (imagen comparativa con la mama izquierda). Mamografía proyecciones CC y OML: aumento de densidad con calcificaciones en los cuadrantes superiores. Resonancia de mama (plano sagital): extenso realce segmentario en cuadrantes superiores. Biopsia percutánea: carcinoma ductal in situ

Si se identifican hallazgos sospechosos de malignidad se recomienda la realización de una biopsia percutánea (biopsia con aguja gruesa o biopsia asistida por vacío) mediante guía ecográfica o estereotaxia/tomosíntesis para caracterizar histológicamente la lesión. En

determinadas situaciones (área palpable sin claros hallazgos ecográficos ni en mamografía/tomosíntesis, pero clínicamente muy sospechosa) puede estar indicada la resonancia de mama como estudio complementario antes de realizar biopsia percutánea del área palpable.

Dolor mamario

El dolor mamario como síntoma aislado es el motivo de consulta más frecuente en patología mamaria; sin embargo, en muchas ocasiones no es correctamente diagnosticado ni tratado. En la mayoría de las ocasiones no reviste gravedad, pero es motivo de gran preocupación para la mujer que lo padece.

Existen diferentes tipos de dolores mamarios: cíclico (mastalgia intensa pre-menstrual o durante el pico ovulatorio), no cíclico (mastalgia constante o intermitente no asociada al ciclo menstrual), torácico o extramamario (origen muscular, raquídeo, condrocostal, etc.) y dolores mixtos (coexisten varias causas).

Desde el punto de vista del diagnóstico por imagen mamaria debemos prestar especial atención al

dolor mamario no cíclico, unilateral, localizado, constante, intenso y de nueva aparición. La incidencia de cáncer de mama en mujeres con dolor mamario focal se ha descrito entre el 0,5 y el 1,5 %.

Se debe realizar una anamnesis completa y exploración física buscando posibles signos acompañantes y el punto de dolor. Las pruebas de imagen complementarias están indicadas para descartar en este tipo de dolor (focal, intenso, de nueva aparición) la existencia de un cáncer de mama subyacente. No está claramente definido un método de imagen complementario, pero se considera que debe realizarse siempre una ecografía mamaria selectiva y valorar asociar la mamografía en función de los hallazgos y la edad de la paciente.

Secreción patológica

En el estudio de la secreción patológica es importante definir la lateralidad (normalmente unilateral), la aparición (con frecuencia espontánea), la orificialidad (uniorificial) y el aspecto (con mayor frecuencia serohemático). Los procesos tumorales benignos que suelen

asociarse a telorrea son los papilomas y los adenomas de pezón. La presencia de telorragia se asocia en un 5-8 % a neoplasias malignas (*in situ* o infiltrantes) (**Tabla 2.2**).

Tabla 2.2

Algoritmo diagnóstico de la secreción patológica

Edad	1. Prueba de elección	2. Prueba asociada
Mayores de 30-35 años	Mamografía bilateral/ tomosíntesis en 2 proyecciones	Realizar ecografía mamaria siempre , muy importante la revisión del área retroareolar
Menores de 30-35 años	Ecografía mamaria	

La resonancia de mama tiene una alta sensibilidad en la valoración de la secreción mamaria, mayor que la galactografía

Si los estudios de imagen realizados previamente (mamografía/ecografía) son negativos y la secreción es sospechosa (telorragia), debe realizarse una resonancia de mama (suele precisar posteriormente revisión ecográfica dirigida)

En caso de lesión sospechosa por imagen debe realizarse, como siempre, una biopsia percutánea para confirmar la histología de la lesión. Habitualmente se realizará mediante

guía ecográfica. Si se confirma, o existe alta sospecha de lesión papilar, puede realizarse biopsia asistida por vacío (BAV) guiada por ecografía con intención de exéresis.

Alteraciones cutáneas y de la unidad areola-pezón

La piel y la unidad areola-pezón de la mama se pueden ver afectadas por diferentes procesos locales o sistémicos, siendo imprescindible una historia clínica completa que incluya: tiempo de evolución; hallazgos asociados tales como eritema, edema, dolor, aumento de la temperatura local, etc. que sugieran un proceso infeccioso local; retracción del pezón con nódulo palpable subyacente, sugestivo de lesión tumoral maligna; lesiones

eccematosas o erosivas en el complejo areola-pezón con evolución tórpida y sin respuesta a tratamientos, sospechosas de enfermedad de Paget (**Tabla 2.3**).

Tabla 2.3

Algoritmo diagnóstico de alteraciones cutáneas mamarias

	1. Prueba inicial	2. Prueba asociada
Alteración cutánea	<p>Ecografía mamaria</p> <p><i>De especial importancia en la valoración de patología infecciosa aguda</i></p>	<p>Mamografía bilateral/tomosíntesis:</p> <p>○ Si hallazgos clínicos o ecográficos sospechosos</p>

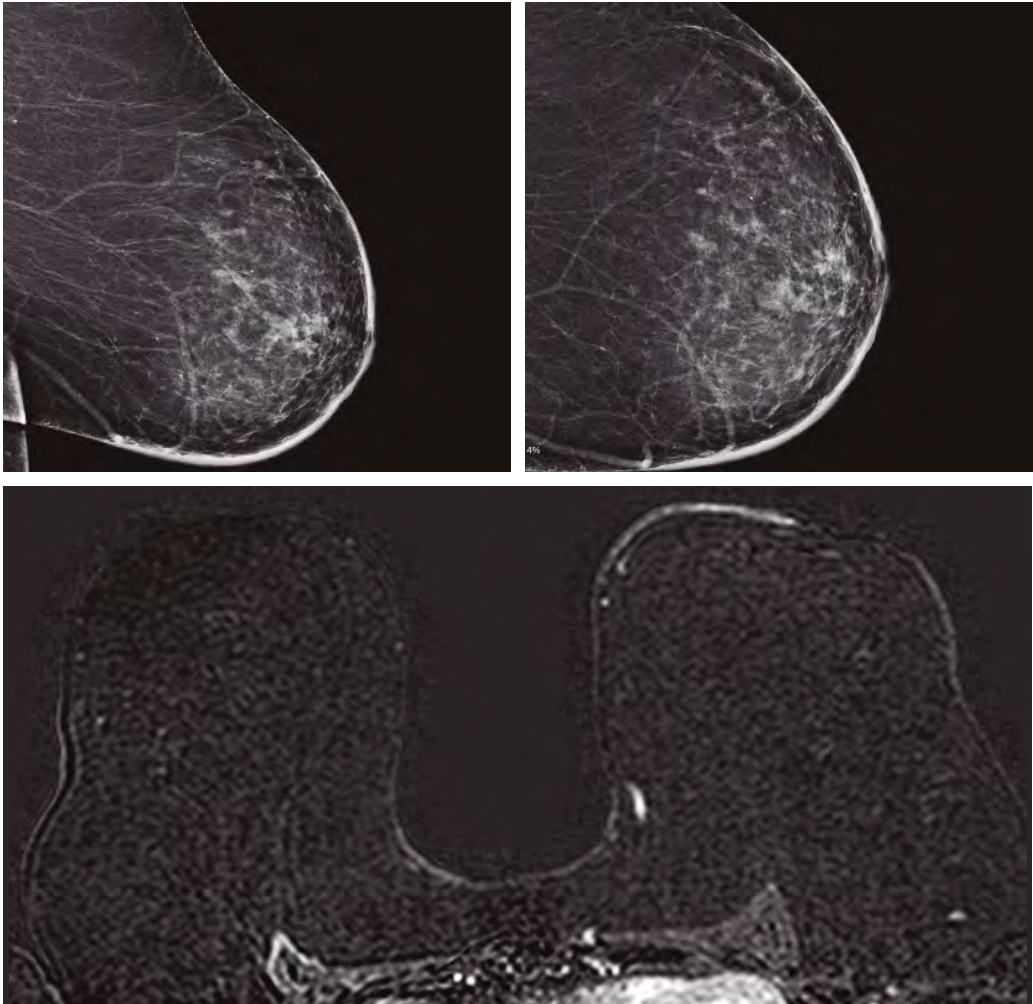


Fig. 2.3: alteración cutánea. Mujer de 60 años que consulta por engrosamiento cutáneo en mama izquierda de meses de evolución. Mamografía: aumento difuso de la densidad y el grosor del plano cutáneo de la mama izquierda. Resonancia: signos de edema cutáneo con realce difuso de la superficie cutánea izquierda. Biopsia cutánea: carcinoma inflamatorio

Se indicará la realización de una biopsia percutánea si existen hallazgos sospechosos en las pruebas de imagen realizadas. En ocasiones, cuando los hallazgos clínicos son de

sospecha, pero no existe correlación en las pruebas de imagen (mamografía y ecografía), puede ser necesario realizar estudio histológico mediante biopsia cutánea.

Tabla 2.4

Algoritmo diagnóstico de las alteraciones del complejo areola-pezón

	1. Prueba inicial	2. Prueba asociada
Alteración complejo areola-pezón	Ecografía mamaria siempre	Asociar mamografía bilateral/tomosíntesis: ○ Si mayor de 35 años

Si existiese sospecha de enfermedad de Paget, la ausencia de hallazgos en mamografía y ecografía no excluye malignidad. Debe completarse el estudio con resonancia de mama y estudio histológico

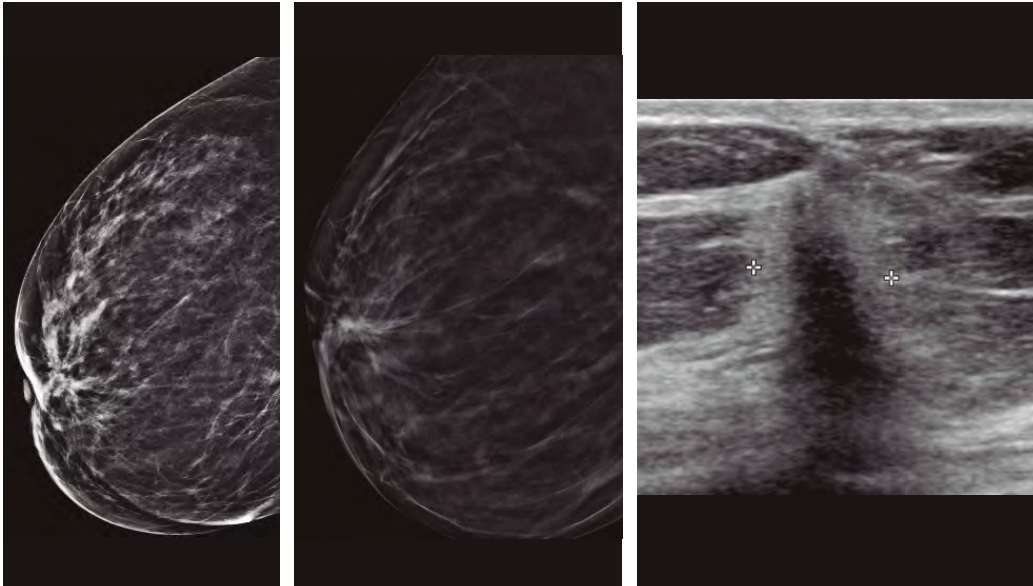


Fig. 2.4: retracción del pezón. Mujer de 55 años con retracción del pezón derecho de una semana de evolución. Mamografía: retracción del pezón y nódulo espiculado retroareolar, visible también en planos de corte de tomosíntesis. Ecografía mamaria: nódulo heterogéneo irregular, mal definido, con halo hiperecogénico y sombra acústica posterior. Biopsia percutánea: carcinoma ductal infiltrante

PUNTOS A RESALTAR

- 1** **Nódulo o área palpable de nueva aparición:** mamografía/tomosíntesis y ecografía asociada siempre en mujeres mayores de 30-35 años; ecografía mamaria en mujeres jóvenes.
- 2** **Secreción patológica:** mamografía/tomosíntesis y revisión ecográfica en mayores de 30-35 años; ecografía mamaria en mujeres jóvenes.
- 3** **Dolor mamario:** ecografía mamaria siempre, asociar mamografía/tomosíntesis en mujeres mayores de 35 años.
- 4** **Alteraciones cutáneas y del complejo areola-pezón:** ecografía mamaria siempre. Asociar mamografía/tomosíntesis si hallazgos ecográficos o clínicos de sospecha, o mujeres mayores de 35 años.
- 5** **Varón. Joven/adolescente:** ecografía mamaria; **varón adulto:** mamografía/tomosíntesis y asociar ecografía.

En cualquiera de los casos descritos se realizará una biopsia percutánea si existiesen hallazgos sospecho-

sos de malignidad en las pruebas de imagen.

BIBLIOGRAFÍA



1. Alonso S, Delgado AB, Arantzeta J, Cajal B, Santamaría S. Cribado en pacientes con riesgo incrementado de cáncer de mama (parte 1). Pros y contras del cribado con resonancia magnética. *Radiología*. 2020;62:252-65.
2. Apesteguía L, Pina LJ. Cribado poblacional de cáncer de mama. Certezas, controversias y perspectivas de futuro. *Radiología*. 2014;56:479-84.
3. Carreira MC, Estrada MC. Mama densa, ¿qué debemos saber? Implicaciones en el cribado. *Radiología*. 2016;58:421-26.
4. Covington MF. Contrast-Enhanced Mammography Implementation, Performance, and Use for Supplemental Breast Cancer Screening. *Radiol Clin N Am*. 2021;59:113-28.
5. Manual de práctica clínica en senología 2019. 4.ª edición. Fundación Española de Senología y Patología Mamaria. ISBN: 978-84-09-13675-9.
6. Merino JA, Torres M, Ros LH. El cáncer de mama en el siglo XXI: de la detección precoz a los nuevos tratamientos. *Radiología*. 2017;59:368-79.
7. Rocha AM, Mera D. Tomosíntesis de la mama: estado actual. *Radiología*. 2019;61:274-85.
8. Sardanelli F. Documento de posición sobre el cribado del cáncer de mama por la Sociedad Europea de Imagen Mamaria (EUSOBI) y 30 sociedades científicas nacionales europeas de radiología. *Eur Radiol*. 2017;27:2737-43.
9. Vía clínica de cáncer de mama 2020. 1.ª edición. Fundación Española de Senología y Patología Mamaria. ISBN: 978-84-09-20296-6.



8.3

MAMOGRAFÍA Y TOMOSÍNTESIS



Carmen Estrada Blan

La mamografía es la técnica radiológica por la que obtenemos una imagen de la mama comprimida tras la exposición a radiación ionizante.

La mamografía es la piedra angular del diagnóstico por imagen de la patología mamaria, y del cribado del cáncer de mama (es la única que ha demostrado reducir la mortalidad por cáncer de mama, aunque este efecto sigue sometido a discusión), siempre unida al resto de técnicas de imagen que deben ser utilizadas de forma integrada y secuencial.

El objetivo de la mamografía es obtener imágenes que aporten la máxima visibilidad de la anatomía de la mama y de los signos de enfermedad, sin someter a la paciente a una exposición innecesaria a la radiación. Esto solo se puede conseguir con equipos de rayos X especialmente diseñados para mamografía.

La mama está compuesta por tres tipos de tejidos (glandular, conectivo y graso), con similar atenuación de los rayos X, lo cual *a priori* produce imágenes con relativamente poco contraste. La mamografía debe conseguir producir imágenes con alta resolución espacial junto con una buena discriminación de contrastes, lo que implica una exposición relativamente alta a los rayos X, precisando radiaciones ionizantes de baja energía (kilovoltaje) y elevada exposición (miliamperaje), siempre con la menor dosis de radiación posible.

Además, la forma y la geometría de la mama (estructura en cono, con menor espesor de la porción más anterior) y su relación con la pared torácica, son otras cuestiones que dificultan la adquisición de imágenes de la mama.

La técnica ha evolucionado a lo largo de los años desde los inicios en los que se obtenía una "radiografía de partes blandas" denominada xerografía hasta la actual mamografía digital directa sin o con tomosíntesis, habiendo pasado por la mamografía analógica y la mamografía digital indirecta (**Fig. 1**).

La técnica estándar actual es la **mamografía digital directa**, que utiliza un detector digital situado justo debajo de la mama comprimida.

Sus principales ventajas radican en obtención de una imagen inmediata con mayor resolución de contraste, mejor valoración de mamas densas, reducción de la dosis de radiación, posibilidad de postprocesado de las imágenes, transmisión de imágenes a distancia y

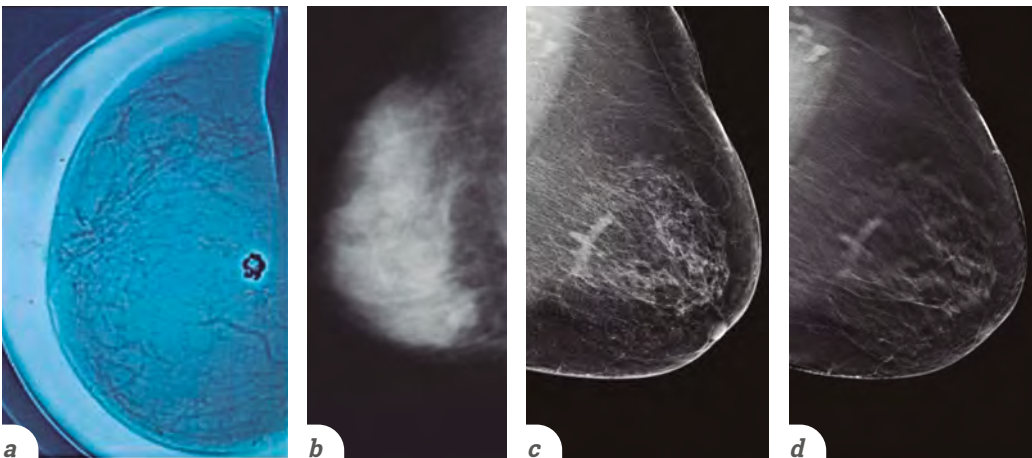


Fig. 1: a) evolución de la técnica de imagen de mamografía desde la xerografía; b) mamografía analógica; c) mamografía digital directa y d) tomosíntesis

posibilidad de almacenamiento de imágenes digitales y de utilización de un sistema CAD (*Computed Aided Diagnosis*) para detección automática de las lesiones.

Aproximadamente en 2011, se introduce la **mamografía digital con tomosíntesis**: se trata de la realización de una mamografía en la que el tubo de rayos es móvil y obtiene múltiples imágenes anguladas de

baja dosis de la mama comprimida (diferentes ángulos según las diferentes casas comerciales), que posteriormente son reconstruidas siguiendo un algoritmo de reconstrucción similar al que utiliza la tomografía computarizada, de tal manera que obtendremos múltiples cortes de 1 mm de espesor de esa mama comprimida (mayor número de cortes cuanto mayor sea el espesor de la mama comprimida).

PUNTOS A RESALTAR

La principal ventaja de la tomosíntesis frente a la mamografía 2D es la disminución de la superposición de estructuras, lo que condiciona un aumento en la tasa de detección de lesiones (aumento de la sensibilidad) y una mejor caracterización de los hallazgos mamográficos (aumento de la especificidad).

Sus mayores críticas radicaron en que supone un aumento considerable de la dosis de radiación (aun manteniéndose siempre por debajo de los límites aceptados por MSQA), lo que ha sido solucionado por las casas comerciales con la implementación de la **mamografía 2D sintetizada**: obtención de la imagen 2D generada y matizada por computador a partir de los datos de la adquisición 3D (de los cortes de tomosíntesis), sin necesidad de

realizar una exposición radiológica extra para obtener la imagen 2D.

Existen trabajos que concluyen que la detectabilidad y la visibilidad de la imagen sintetizada es equiparable a la de la mamografía digital. La sustitución de la mamografía digital por la imagen sintetizada supondría un ahorro de dosis del 44 % (para una mama de densidad promedio) (**Fig. 2**).

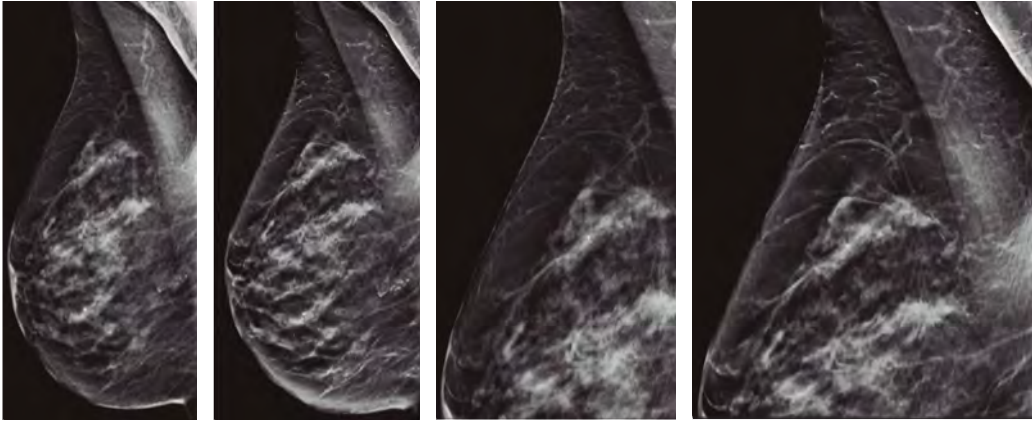


Fig. 2: de izquierda a derecha vemos la imagen 2D adquirida tras exposición, la imagen 2D sintetizada, y las mismas, a mayor aumento. Ambas detectan tres lesiones espiculadas (carcinoma multicéntrico), si bien en la imagen sintetizada (además “matizada” por el programa) determinados hallazgos (como las espiculas y las microcalcificaciones) resultan más evidentes

1 | TÉCNICA

Posicionamiento de la mama

PUNTOS A RESALTAR

El estudio convencional incluye dos proyecciones estándar por mama: craneocaudal (CC) y oblicua mediolateral (OML) (**Fig. 1.1**).

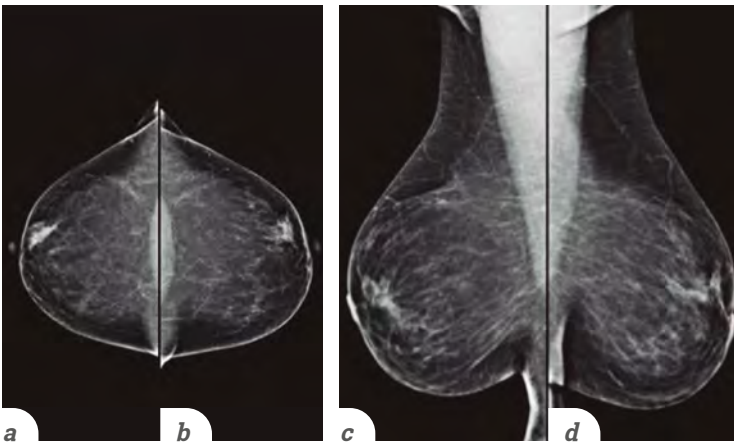


Fig. 1.1: mamografía bilateral digital técnicamente correcta. El primer par de imágenes corresponde a las proyecciones CC (a) derecha y b) izquierda) y el segundo par de imágenes a las proyecciones OML (c) derecha y d) izquierda)

Existen, asimismo, proyecciones adicionales que se realizarán en casos concretos una vez valoradas las proyecciones estándar por parte del Técnico Especialista en Radiodiagnóstico (TER) y/o del Médico Radiólogo. Entre ellas se encuentran la proyección exagerada

externa, exagerada interna, oblicua lateromedial, mediolateral pura a 90° (lateral estricta), proyecciones rodadas, compresión localizada, proyección magnificada, marcaje metálico de lesiones cutáneas, proyección de Ecklund en pacientes con prótesis, etc.

Compresión

La mamografía se realiza siempre con la mama comprimida entre una

base (detector digital) y la pala de compresión.

PUNTOS A RESALTAR

La importancia de la compresión radica en que homogeneiza el espesor de la mama, con lo cual se aumenta la resolución y disminuye la falta de nitidez por movimientos. Además, se consigue una menor dosis de radiación (al disminuir el espesor del tejido, la dosis de radiación será menor) y se disminuye en parte la superposición de estructuras.

Papel del TER

El papel del TER es fundamental en la recepción y atención de las mujeres, que acuden siempre con una carga de ansiedad importante. El técnico debe realizar una encuesta con datos puntuales importantes sobre la historia clínica de la paciente (antecedentes personales, antecedentes familiares y motivo de consulta, si se trata de cribado (despistaje de

cáncer de mama en mujer asintomática), mamografía diagnóstica (paciente sintomática) o mamografía de revisión (pacientes con patología conocida en seguimiento).

Y, por supuesto, su papel es crucial en la realización de la mamografía, siendo determinante tanto en el posicionamiento de la mama,

que debe incluir todo el tejido, como en la adecuada técnica para la adquisición de las imágenes. Es importante explicarle a la mujer la necesidad y la importancia de la

compresión, aunque sea molesta, así como realizar una compresión gradual para conseguir que la prueba sea mejor tolerada.

2 | INDICACIONES BÁSICAS DE LA MAMOGRAFÍA

- **Diagnóstico de patología mamaria:** primera prueba de imagen ante mujer mayor de 30 años con sintomatología (en menores de 30 años debemos comenzar con una ecografía).
- **Seguimiento de pacientes asintomáticas:** única prueba de imagen que ha demostrado eficacia en el *screening* poblacional (en términos de descenso de mortalidad).
- **Seguimiento de patología conocida.**
- **Diagnóstico de patología de mama en el varón:** primera prueba de imagen en el varón con sintomatología (excepto en adolescentes).

3 | SISTEMÁTICA DE LECTURA DE MAMOGRAFÍA E INFORME RADIOLÓGICO

- 1) Conocer datos clínicos. Antecedentes familiares, antecedentes personales de interés y motivo de consulta: se trata de revisión periódica asintomática/cribado, revisión de patología conocida o consulta por presentar alguna sintomatología (nódulo palpable, alteración de piel o pezón, dolor, etc.).
- 2) Valoración técnica/control de calidad (adecuado posicionamiento, inclusión de todo el tejido, exposición, contraste/nitidez). Generalmente, las estaciones de trabajo cuentan con un flujo de trabajo que nos presenta las imágenes de forma secuencial predefinida; por ejemplo, enfren-

tadas proyecciones CC de ambas mamas, enfrentadas proyecciones OML de ambas mamas, proyección actual comparada con previa, etc.

- 3) Valoración de la densidad mamaria (patrones ACR A, B, C, D).
- 4) Valoración de piel y complejo areola-pezón: engrosamiento cutáneo focal o difuso, retracción de la piel, inversión o retracción del pezón, etc.
- 5) Distribución del tejido (simétrica o no).
- 6) Valoración de hallazgos mamaros: detección y caracterización de nódulos, distorsiones y microcalcificaciones, de su tamaño y localización en la mama.
- 7) Valoración de axilas: existencia de tejido fibroglandular ectópico o fibroadiposo axilar; valoración de lesiones y adenopatías (aunque la técnica idónea para ello es la ecografía).
- 8) Comparación con estudios previos: valorar la presencia de los hallazgos detectados en estudios anteriores y determinar la estabilidad o variación en tamaño o morfología.
- 9) Emisión de un informe: claro, conciso y pertinaz, utilizando el léxico BI-RADS, categorización final BI-RADS y recomendación de actitud si fuera necesario.

4 | HALLAZGOS Y SEMIOLOGÍA RADIOLÓGICA

Ante cualquier hallazgo mamográfico siempre debemos incluir en el informe:

- Localización: generalmente, se divide la mama en cuatro cuadrantes (superior externo, superior interno, inferior interno e inferior

externo). Algunos radiólogos prefieren, sin embargo, la localización "horaria". Resulta opcional mencionar el plano, en función de la cercanía al pezón (plano anterior), de la cercanía a la pared torácica (plano posterior) e intermedio (plano medio).

- Tamaño: debemos medir las lesiones en los tres ejes del espacio. en su tamaño y/o características morfológicas.
- Comparación con estudios previos: el hallazgo está o no presente en estudios anteriores; si lo está, valorar si es similar (estable) o existe alguna variación. Los principales hallazgos radiológicos en mamografía son los nódulos, microcalcificaciones, distorsiones arquitecturales y asimetrías.

Nódulos

Un nódulo es una lesión ocupante de espacio (3D), visible en dos proyecciones.

Si únicamente es visible en una proyección se denomina "asimetría" hasta que se demuestre su tridimensionalidad.

Se debe valorar su:

- Densidad (respecto a un volumen similar de tejido): isodenso, hiperdenso, hipodenso y de densidad grasa.
- Morfología: redonda, ovalada (puede incluir dos o tres lobulaciones) o irregular.
- Márgenes: circunscritos (se podría dibujar el borde); no circunscritos (oscurecidos, se supone que debido a la superposición de tejido glandular); microlobulados; indistintos; espiculados (que traducen infiltración del tejido adyacente).

PUNTOS A RESALTAR

Los nódulos que presentan mayor grado de sospecha radiológica son aquellos con mayor densidad radiológica, de forma irregular (no redondeados ni ovalados) y de márgenes no circunscritos, fundamentalmente microlobulados, angulados o espiculados, y deben ser siempre biopsiados.

Los nódulos isodensos circunscritos y ovalados tienen bajo grado de sospecha radiológica. En general,

los nódulos de densidad grasa o que contienen grasa son benignos.

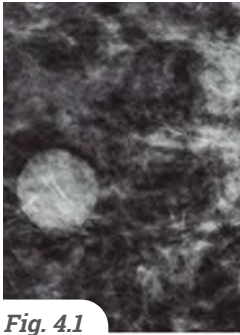


Fig. 4.1

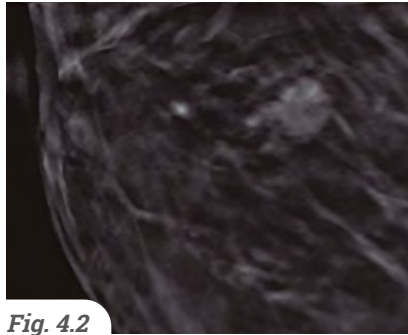


Fig. 4.2

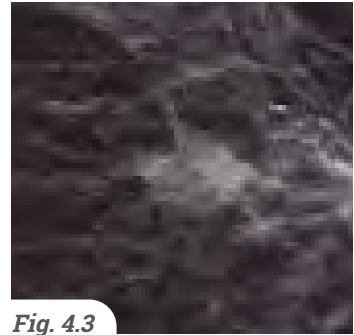


Fig. 4.3

Fig. 4.1: nódulo redondo isodenso de márgenes circunscritos, correspondiente a quiste simple. *Fig. 4.2:* nódulo ovalado de márgenes microlobulados, correspondiente a carcinoma infiltrante de mama. *Fig. 4.3:* nódulo irregular de márgenes espiculados correspondiente también a carcinoma infiltrante de mama

Calcificaciones

Los depósitos cálcicos visibles en la mamografía son uno de los hallazgos más frecuentes y tienen múltiples y variadas etiologías.

Existen una serie de micro y macrocalcificaciones que por sus características morfológicas son típicamente benignas (ver **Fig. 4.4**). Resulta opcional mencionarlas en el informe radiológico, debiendo hacerlo únicamente si pueden generar duda al clínico.

Sin embargo, existen determinados agrupamientos de microcalcificaciones que por su morfología y

distribución resultan sospechosas, siendo imprescindible la realización de biopsia para su caracterización histológica.

Microcalcificaciones sospechosas por su morfología:

- Amorfas
- Groseras heterogéneas
- Pleomórficas finas
- Lineales finas y ramificadas

Microcalcificaciones (distribución):

- Difusas: aleatoriamente por toda la mama.
- Regionales: ocupan más de 2 cm en su eje mayor.
- Agrupamiento: calcificaciones que ocupan una porción pequeña del tejido mamario (límite inferior,

5 calcificaciones en 1 cm; límite superior, mayor número de calcificaciones en menos de 2 cm).

- Lineales: siguen una línea, lo que sugiere depósitos en un ducto.
- Segmentarias: sugieren corresponder a depósitos en un ducto o varios ductos y sus ramas.

PUNTOS A RESALTAR

Los agrupamientos de microcalcificaciones heterogéneas o polimorfas y aquellos agrupamientos con una distribución lineal o segmentaria deben ser siempre biopsiados (aun cuando permanezcan estables respecto a mamografías previas) (**Fig. 4.4 y 4.5**).

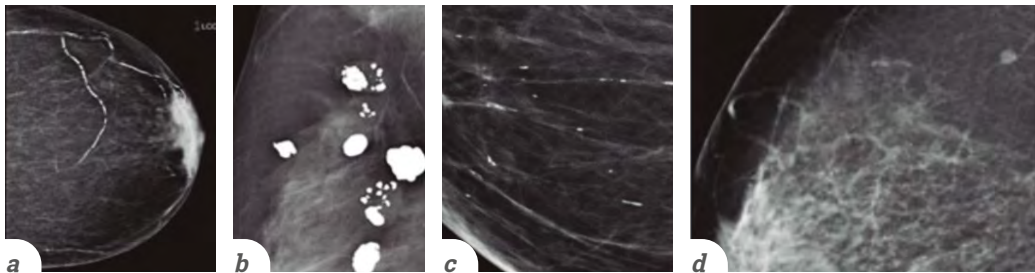
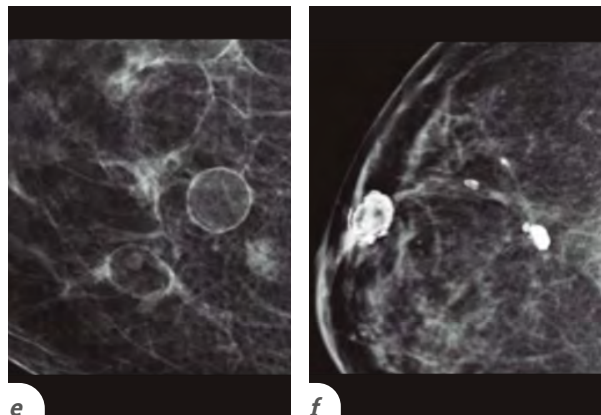


Fig. 4.4: **a)** macro y microcalcificaciones típicamente benignas: calcificaciones vasculares “en raíl de tren”; **b)** calcificaciones “en palomita de maíz” correspondientes a fibroadenomas involucionados; **c)** calcificaciones “en vara” o secretoras; **d)** calcificaciones redondeadas homogéneas dispersas, adenósicas; **e)** calcificaciones en “cáscara de huevo” correspondientes a quistes oleosos/necrosis grasas y **f)** calcificaciones distróficas postquirúrgicas



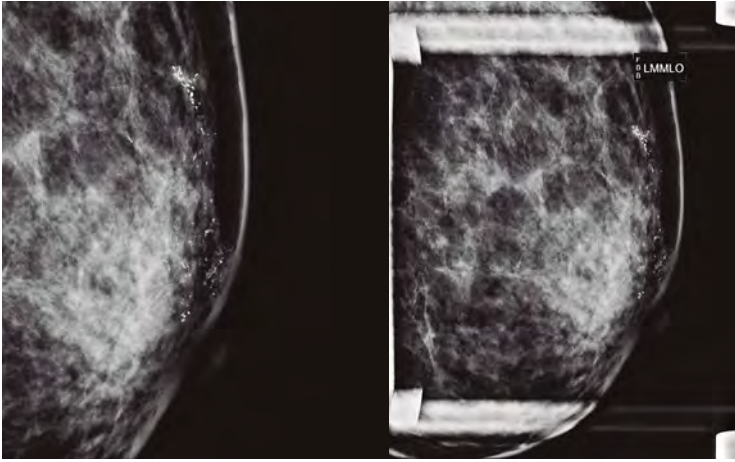


Fig. 4.5:
microcalcificaciones
heterogéneas
de distribución
segmentaria, de
alta sospecha de
malignidad

Distorsiones de la arquitectura mamaria

Las estructuras mamarias se disponen siguiendo líneas ductales y la "orientación" normal de la mama es hacia el pezón. Cualquier alteración de esta orientación simétrica

normal, fundamentalmente si es hacia un punto excéntrico al pezón, supone una distorsión de la arquitectura normal.

PUNTOS A RESALTAR

Una anomalía arquitectónica tridimensional debe ser biopsiada siempre, a no ser que esté en relación con un cambio postcirugía. Aunque el cáncer es la causa más frecuente, existen lesiones benignas como las cicatrices radiales, las lesiones esclerosantes complejas y las cicatrices quirúrgicas que pueden producir dichas áreas de distorsión arquitectural (**Fig. 4.6**).

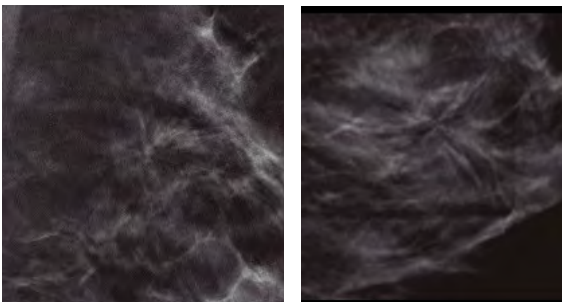


Fig. 4.6: en la imagen de la izquierda se observa una distorsión arquitectural que corresponde a un carcinoma ductal infiltrante y, a la derecha, una distorsión correspondiente a una cicatriz radial. Ambas imágenes radiológicas son muy similares, aunque existe un núcleo de mayor densidad central en el caso del carcinoma

Asimetrías

Hablamos de asimetría para referirnos a depósitos de tejido fibroglandular unilateral que no cumplen criterio de masa (**Fig 4.7**):

- Asimetría: área de tejido fibroglandular visible en una única proyección mamográfica, generalmente debido a superposición de tejido fibroglandular normal.
- Asimetría focal: visible en dos proyecciones correspondiendo, por tanto, a un hallazgo real más que a una superposición. Debe ser diferenciado de un nódulo o masa.
- Asimetría global: correspondiente a asimetría de al menos un cuadrante de la mama. Generalmente, es una variante de la normalidad.
- Asimetría en desarrollo: de nueva aparición o mayor entidad que en estudios previos.



Fig. 4.7: área de mayor densidad en mama derecha (imagen izquierda, flecha) respecto a la mama contralateral en la región superior (asimetría focal). Tras la biopsia se confirmó que correspondía a carcinoma ductal infiltrante

BIBLIOGRAFÍA



1. Rocha AM, Mera D. Tomosíntesis de la mama: estado actual. *Radiología*. 2019;61(4):274-85.
2. Chong A, Weinstein SP, McDonald ES, Conant EF. Digital Breast Tomosynthesis: Concepts and Clinical Practice. *Radiology*. 2019;292(1):1-14.
3. Mann RM, Hooley R, Barr RG, Moy L. Novel Approaches to Screening for Breast Cancer. *Radiology*. 2020;297(2):266-85.
4. Manual de práctica clínica en senología 2019. 4.ª edición. Fundación Española de Senología y Patología Mamaria. ISBN: 978-84-09-13675-9.
5. Garayoa J, Chevalier M, Castillo M, Mahillo-Fernández I, Amallal El Ouahabi N, Estrada C, *et al*. Diagnostic value of the stand-alone synthetic image in digital breast tomosynthesis examinations. *J. Eur Radiol*. 2018;28(2):565-72.



8.4

LA DENSIDAD MAMARIA: IMPLICACIONES



Alejandro Tejerina Bernal
Carmen Estrada Blan

La mama densa es una situación clínica “fisiológica” que suscita gran interés y preocupación tanto en las mujeres como en los médicos, y con mayor énfasis en aquellos radiólogos dedicados a la patología mamaria.

La mama radiológicamente densa está presente en aproximadamente el 50 % de los estudios de pacientes en edad de cribado poblacional. Generalmente, estos programas abarcan el rango de edad entre los 50 y 69 años, aunque existen algunas diferencias entre los distintos países e incluso en nuestro país entre diferentes comunidades autónomas. Sabemos que la precisión de la mamografía en estos casos se encuentra limitada en parte, disminuyendo su sensibilidad para la detección de cáncer. Por ello es una situación habitual en nuestra práctica diaria y, por tanto, conocer su manejo, implicaciones y limitaciones resulta fundamental.

La densidad mamaria alta ha quedado demostrada como factor de riesgo de cáncer de mama *per se*. Además, el efecto de enmascaramiento que se produce en este tipo de mamas entraña una dificultad diagnóstica añadida.

1 | LA DENSIDAD MAMOGRÁFICA MAMARIA

Radiológicamente, la mama tiene dos componentes fundamentales: el tejido fibroglandular y la grasa. El tejido fibroglandular está compuesto por el tejido fibroso conectivo (estroma) y el componente funcional o glandular (parénquima).

La densidad mamográfica representa la cantidad relativa de tejido fibroso y glandular que atenúa los rayos X en la mamografía.

La grasa, al tener un coeficiente de atenuación a los rayos X más bajo y ser más transparente en cierta medida, aparece representada en las mamografías de forma más oscura. En cambio, el tejido fibroglandular

tiene un coeficiente de atenuación alto y por ello aparece como áreas más blancas o brillantes.

Cuando hacemos referencia a la mama densa debemos tener en cuenta que nos referimos a “densidad mamográfica”, lo que casi siempre va unido a una mama densa a la palpación en la exploración clínica. No obstante, no siempre es así, en algunas ocasiones observamos patrones de densidad elevada, patrones ACR C-D, y clínicamente la densidad no es elevada, lo que produce a veces una falsa tranquilidad en los clínicos, ya que los métodos de imagen en estos casos también presentan una sensibilidad reducida.

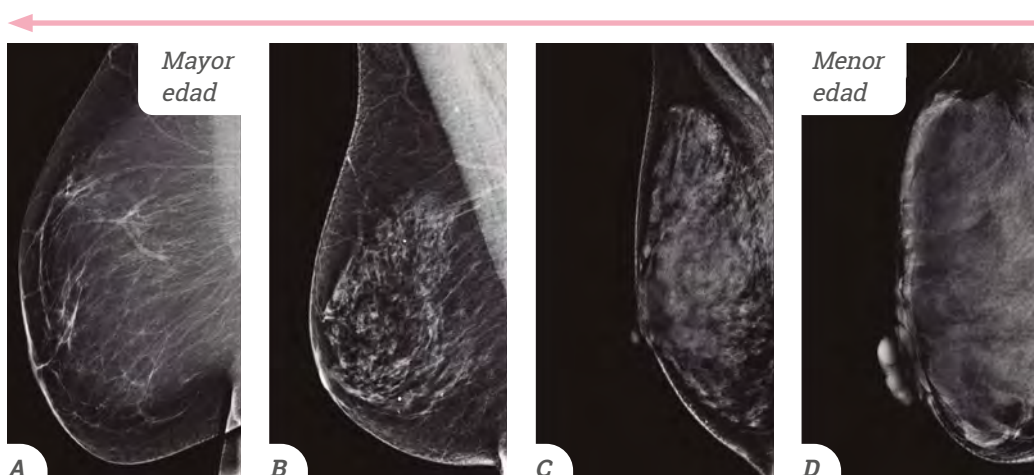


Fig. 1.1: de izquierda a derecha, patrones de densidad A, B, C y D. En general, la densidad mamaria disminuye con la edad

En general, la densidad mamaria es mayor en pacientes jóvenes y va disminuyendo progresivamente con la edad (**Fig. 1.1**).

Existen algunos factores que paradójicamente pueden incrementar la densidad mamaria a lo largo del tiempo, como los estados de lactancia y los tratamientos de tera-

pia hormonal sustitutiva. De forma puntual, procesos patológicos infecciosos-inflamatorios (mastitis), insuficiencia cardíaca (edema), cambios postradioterapia, carcinoma difuso, carcinoma inflamatorio, etc. Estos deben ser bien filiados y no confundidos con la densidad mamaria fisiológica.

2 | MÉTODOS DE MEDICIÓN DE DENSIDAD MAMOGRÁFICA

Existen dos formas fundamentales de medir la densidad mamaria: mediante métodos de valoración

cualitativa o estimación visual y métodos de estimación cuantitativa (automáticos o semiautomáticos).

Métodos de estimación cualitativa

En los últimos años se han desarrollado diferentes métodos de estimación cualitativa visual. La primera fue la de Wolfe en 1976, que definió una escala de cuatro categorías (N1, P1, P2, D_y y posteriormente QD_y). En 1980 Boyd establece una escala de seis categorías (A, B, C, D, E y F). Se basan en una asignación de porcentajes de densidad a las diferentes categorías.

El método mas extendido es la categorización BI-RADS que es-

tableció el Colegio Americano de Radiología (ACR) por primera vez en 1998 con una asignación de cuatro categorías (1, 2, 3 y 4). Esta catalogación sufrió algunas pequeñas modificaciones y actualizaciones en el año 2003 y, por última vez, en el año 2013 en la 5.^a edición tal y como se puede ver en la **Tabla 2.1**. En ella se incluye el cambio de números por letras (A, B, C y D) para evitar confusiones con la categoría final numérica. También se desaconseja el uso de porcentajes de densidad al conside-

rar más importante la posibilidad de que una lesión quede enmascarada por el tejido denso. De tal forma, si una mama tiene únicamente un 30 % de tejido fibroglandular, pero

muestra un área retroareolar densa, será categorizada como ACR C y no como B o 2, como correspondería en las anteriores ediciones.

Tabla 2.1

Categorización de densidad del Colegio Americano de Radiología. Desde 2013 la densidad se categoriza con letras y no numéricamente

Atlas BI-RADS 1998	Atlas BI-RADS 2003	Atlas BI-RADS 2013
1 = Las mamas son casi totalmente grasas	1 = Las mamas son casi totalmente grasas (<25 % glandular)	A = Las mamas son casi totalmente grasas
2 = Hay áreas dispersas de tejido fibroglandular	2 = Hay áreas dispersas de tejido fibroglandular (aproximadamente 25-50 % glandular)	B = Hay áreas dispersas de tejido fibroglandular
3 = Las mamas son heterogéneamente densas, lo que puede disminuir la sensibilidad de la mamografía	3 = Las mamas son heterogéneamente densas, lo que puede ocultar masas pequeñas (51-75 % glandular)	C = Las mamas son heterogéneamente densas, lo que puede ocultar masas pequeñas
4 = Las mamas son extremadamente densas, lo que puede ocultar una lesión en la mamografía	4 = Las mamas son extremadamente densas, lo que disminuye la sensibilidad de la mamografía (>75 % glandular)	D = Las mamas son extremadamente densas, lo que disminuye la sensibilidad de la mamografía

La distribución de estas categorías en la población en edad de cribado es aproximadamente del 10 % la A, 40 % la B, 40 % la C y 10 % la D (Fig. 2.1).

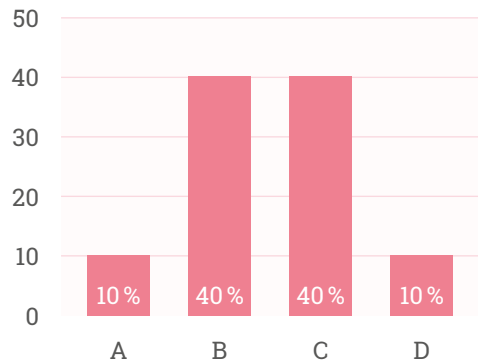
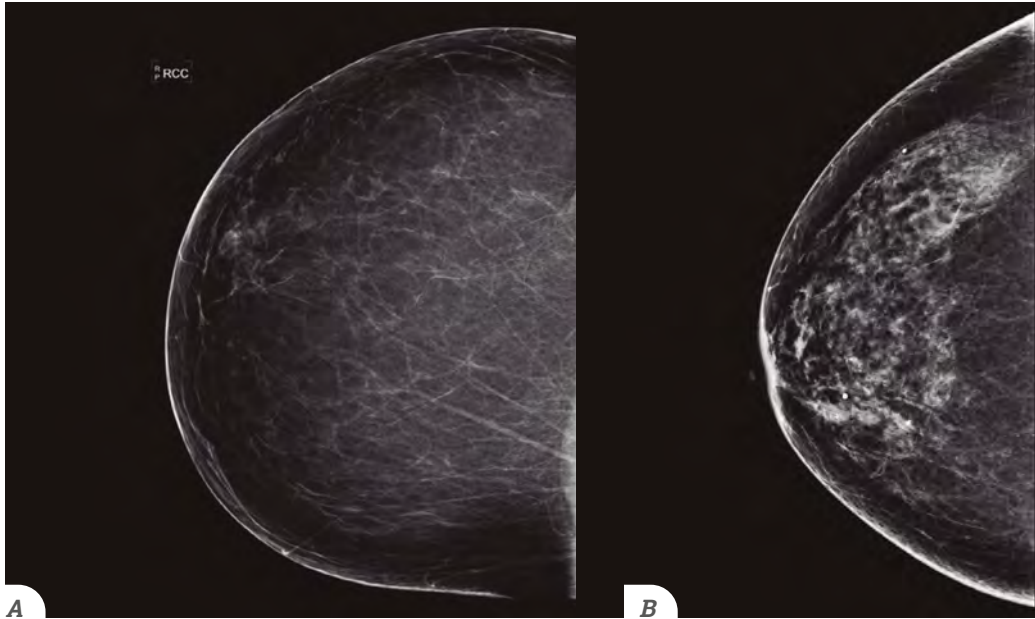


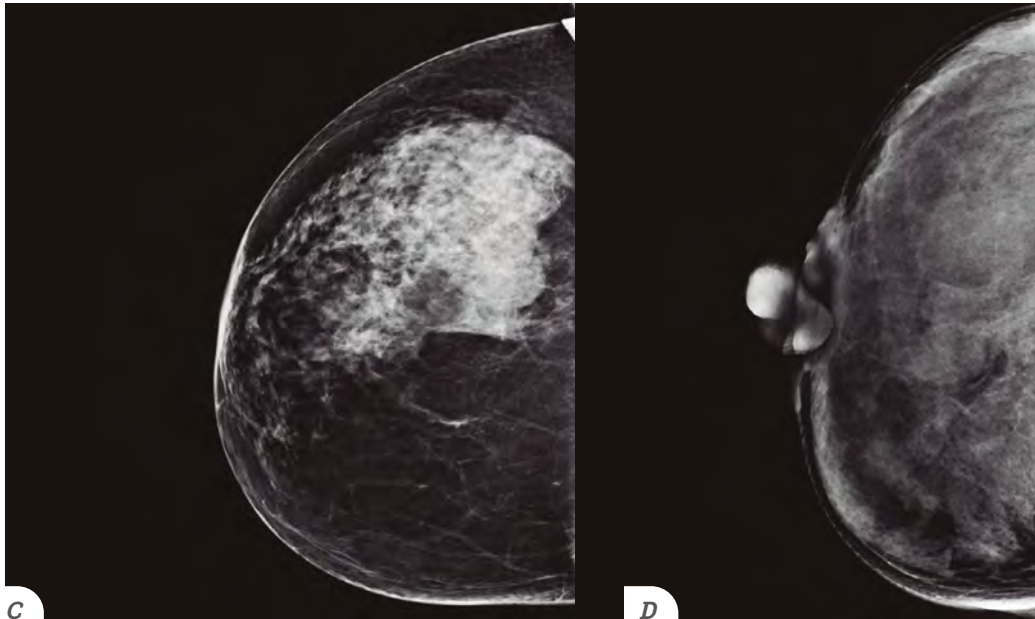
Fig. 2.1: distribución poblacional de las categorías de densidad

Se establece por consenso que las mamas densas corresponden a las

categorías C y D, y las no densas a las categorías A y B (Fig. 2.2).



Mamas no densas



Mamas densas

Fig. 2.2: se consideran las categorías A y B como mamas no densas y las C y D como mamas densas

Diversos estudios han demostrado que la reproducibilidad de estimación de densidad visual es limitada tanto inter como intraobservador, incluso al determinar una mama entre densa y no densa. Así mismo, existen diferencias entre la mamografía digital y la analógica digitalizada mediante CR, y es mayor la estimación por norma general en esta última.

Esta situación de variabilidad produce confusión y desconfianza en la mamografía, lo que limita la aplicación de densidad mamaria en los programas de cribado poblacional. Si bien ya existen en marcha pilotos de modelos de cribado individualizado que contemplan la densidad mamaria como factor de decisión de tipo de estudio a aplicar.

Métodos de estimación cuantitativa

Se han desarrollado métodos de estimación cuantitativa asistidos por ordenador basados en los sistemas CAD que pretenden una estimación de densidad más objetiva.

En general, la literatura pone de manifiesto que estos sistemas cuantitativos dan una estimación más precisa y con menor variabilidad que las escalas de valoración cualitativa.

Los sistemas de estimación cuantitativa usan la cuantificación del volumen de la mama y su relación con la cantidad de tejido fibroglandular para después, en general, equipararlo a la categoría BI-RADS correspondiente.

Algunos de los diferentes sistemas de estimación cuantitativa de la densidad mamaria que cuentan con

la aprobación de la *Food and Drug Administration* (FDA) son *Quantra*[®] (Hologic-Bedford, Massachusetts) y *Volpara*[®] (Matakina International, Wellington, New Zealand).

Así mismo, se están desarrollando sistemas de cálculo tridimensional con tomografía computarizada, tomografía por emisión de positrones y resonancia magnética.

No obstante, el método de medición de densidad más empleado es la estimación cualitativa mediante el sistema BI-RADS.

3 | DENSIDAD MAMARIA Y RIESGO DE CÁNCER DE MAMA

El riesgo de cáncer de mama asociado a las mujeres con mamas densas, categoría C y D, se establece en torno al propio riesgo *per se* y al factor de enmascaramiento u oscurecimiento en las mamas densas.

Factor de riesgo per se

Existen multitud de factores de riesgo conocidos asociados al cáncer de mama y, probablemente, muchos más que aún no conocemos (**Tabla 3.1**).

Tabla 3.1

Factores de riesgo conocidos de cáncer de mama

Edad avanzada	Ausencia de lactación
Antecedentes cáncer de mama	Sedentarismo
Historia familiar-antecedentes genéticos	Obesidad-consumo grasas saturadas
Antecedentes lesiones de alto riesgo	Anticonceptivos orales
Menarquia precoz	Terapia hormonal sustitutiva
Menopausia tardía	Tratamientos FIV

El factor de riesgo, más importante conocido para padecer cáncer de mama es el hecho de ser mujer y el segundo más frecuente es el haberlo padecido con anterioridad. La densidad mamaria es otro de los factores que en los últimos años se postulan como factor de riesgo.

La hipótesis de que las mamas de densidad elevada tienen un riesgo aumentado de cáncer de mama gira en torno a que el mayor porcentaje

de tejido epitelial produciría un factor favorecedor para el incremento del riesgo, si bien su causa etiológica concreta sigue siendo objeto de controversia.

El metanálisis de Mc Cormack obtiene un riesgo relativo (RR) asociado a mamas densas de 2,92 para mamas de densidad del 50-74 %, C y 4,64 para mamas con densidad mayor o igual al 75 %, D.

Cuando el riesgo relativo se expresa a densidad mamaria intermedia, aquel para las mujeres con mamas heterogéneamente densas, categoría C (40 % de la población) es alrededor de 1,2 veces mayor, y cuando se compara con las densas casi en su totalidad, categoría D (10 % de la población), alrededor de 2,1 veces mayor. Por tanto, este riesgo es menor que otros bien conocidos como son la edad, la nuliparidad, la no lactancia y los antecedentes personales, familiares y el riesgo genético, entre otros.

De todo esto se deduce que la densidad mamaria elevada aumenta el riesgo de cáncer de mama, pero no es un factor de riesgo mayor.

La densidad mamaria no ha sido clásicamente incluida en los factores de predicción de riesgo como el modelo de Gail o de Claus. En la actualidad existe algún modelo emergente que la contempla, como es el modelo *Breca*risk[®] que emplea la clasificación de densidad de Boyd.

Factor de enmascaramiento

La densidad mamaria alta es un factor físico limitante en la detección de cáncer de mama y se produce cuando el tejido circundante impide la visualización de una lesión que queda enmascarada u oscurecido, lo que limita la sensibilidad de la prueba llegando hasta el 30-48 % en mamas extremadamente densas (Fig. 3.1).

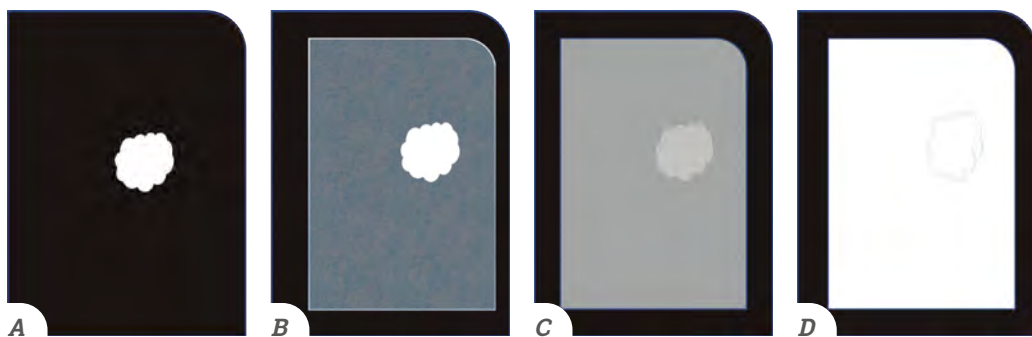


Fig. 3.1: densidad. Efecto de enmascaramiento mamográfico

Por este motivo, parece justificadо emplear otros métodos asociados de imagen como el ultrasonido,

la RM o la medicina nuclear para aumentar la sensibilidad en la detección en estos casos. No obstante,

también es objeto de controversia, ya que no están exentos de limitaciones, entre otras, el coste de estos y el sobrediagnóstico que producen.

El factor de enmascaramiento, oscurecimiento o "masking" se produ-

ce en todas las mamografías por factores inherentes a la técnica, aunque con mayor medida en las mamas densas y extremadamente densas (categorías C y D).

4 | VALOR DE LOS MÉTODOS DE IMAGEN COMPLEMENTARIOS A LA MAMOGRAFÍA

Cuando hacemos referencia a métodos complementarios a la mamografía en situaciones de mama densa debemos diferenciar dos situaciones: los programas de cribado poblacional y los entornos controlados de mamografía diagnóstica.

En el entorno de los programas de cribado poblacional, las mamas densas tienen mayor número de casos de falsos negativos y mayor número de casos de cáncer de intervalo. Con el fin de mitigar esta situación, los métodos adicionales que a continuación se detallan se han evaluado en los programas de cribado con evidencia limitada para su aplicación de forma generalizada, tal y como se acordó en 2015 por el grupo de trabajo de estudio cáncer de mama del *International Agency for Research on Cancer (IARC)* publicado en New England.

No existen guías clínicas ni evidencia que apoye el cribado poblacional complementario con métodos de imagen complementarios a la mamografía que quedan relegados para el cribado del riesgo moderado e incrementado y en ambientes diagnósticos controlados.

No obstante es cierto que el empleo del ultrasonido asociado a la mamografía es un hecho extendido a lo largo de todo el mundo.

Ultrasonidos

La ecografía complementaria ha demostrado un incremento en la tasa de detección de cáncer de mama (4,4/1000), fundamentalmente cánceres infiltrantes de pequeño diámetro no visibles en mamografía. En contrapartida, tiene inconvenientes

como un valor predictivo positivo bajo con incremento en la tasa de rellamadas y de biopsias realizadas.

En los últimos años se están empleando sistemas de ecografía automáticos (ABUS) con el fin de disminuir los costes derivados de la ecografía manual convencional. Pero estos sistemas también tienen limitaciones, ya que requieren de una lectura posterior en estación de trabajo, un tiempo de estudio similar o mayor que la ecografía manual y que ciertas regiones de la mama (como la cola de Spencer) quedan fuera de campo.

Tomosíntesis

La tomosíntesis digital mamaria ha demostrado un aumento en la tasa de detección de cáncer de mama tanto para infiltrante como para intraductal. Por ello, se han realizado estudios aplicados a programas de cribado poblacional con resultados positivos, como los STORM. No obstante, no hay evidencia suficiente en las mamas densas, sabiendo que la existencia de grasa perilesional es fundamental para poder independizar una lesión en el corte concreto y permitir categorizarla, es decir, que podamos ver su contorno y diagnosticarla. Esta situación no suele ser posible

en las mamas extremadamente densas, donde apenas existe grasa.

Resonancia magnética

La RM de mama tiene una sensibilidad elevada pero una especificidad no tan alta, y la tasa de falsos positivos cuando se emplea en contextos no controlados y especializados es alta. Ha demostrado efectividad y aumento de la supervivencia en la detección de cánceres en las mujeres de riesgo familiar, seleccionadas mediante modelos matemáticos de predicción del riesgo.

En el momento actual no hay estudios que demuestren el papel de la RM de mama en mamas densas, pero sí existen estudios en marcha en este sentido (estudio DENSE en fase de reclutamiento) que veremos en un futuro próximo.

5 | LA MAMA DENSA Y SUS IMPLICACIONES SOCIALES Y LEGALES

Nancy Capello es una mujer de Connecticut que en 2004 fue diagnosticada de cáncer de mama estadio 3, con una mamografía normal reciente y no había sido advertida de que sus mamografías mostraban una mama densa. Esto impulsó y generó un movimiento social creciente para educar a las pacientes sobre la densidad mamaria y el papel potencial de pruebas complementarias en su cribado para la detección precoz. Se pueden visitar algunas páginas web en este sentido, como www.areyoudense.org, donde se refleja este movimiento.

Con el paso del tiempo, esto se incorporó a la legislación de algunos estados de EE. UU. al presentar al Congreso en 2013 la *Breast Density and Mammography Reporting Act*. Esto obligó a incluir de forma explícita en los informes la densidad mamaria que tiene una paciente y la posibilidad de pruebas complementarias. Así mismo, obligó a las compañías aseguradoras de salud a cubrir las pruebas.

Se hace especial énfasis en que, en las mamografías con la clasificación BI-RADS® del Colegio

Americano de Radiología con su patrón de densidad mamaria, en las categorías heterogéneamente densas o extremadamente densas se incluya en el resumen del informe el siguiente comentario o similar:

“Su mamografía muestra que su tejido mamario es denso. El tejido mamario denso es frecuente y no es anormal. Sin embargo, el tejido mamario denso puede hacer más difícil evaluar los resultados de su mamografía y puede estar asociado con un aumento del riesgo de cáncer”.

“Esta información respecto a los resultados de su mamografía se le facilita para mejorar su conocimiento e informar sus conversaciones con su médico. Juntos, podrán decidir qué opciones de cribado son mejores para usted, basado en los resultados de su mamografía y los factores de riesgo”.

Como se refleja, esta es una situación compleja, ya que la evidencia del empleo de pruebas complementarias a la mamografía es limitada, aunque empleada de forma empírica en ambientes más o menos controlados de forma extendida.

Aunque en España parece que aún estamos lejos de este nivel de exigencia social y legal, es cierto que las mujeres cada vez más desean tener una información más completa y de calidad y, probablemente, en muchos casos desean tener un papel activo en la toma de decisiones.

CONCLUSIONES

La densidad mamaria elevada interfiere en la detección de cáncer de mama al disminuir significativamente la sensibilidad de la mamografía producida por el efecto del enmascaramiento.

La densidad mamaria es un factor de riesgo *per se* para cáncer de mama. No podemos individualizar el riesgo por densidad mamaria del resto de factores de riesgo inherentes a la paciente, como son la edad, los antecedentes familiares y personales, el riesgo genético, etc. Por ello, aunque por sí sola tiene un impacto pequeño, la densidad empieza a tenerse en cuenta en los modelos de cálculo de riesgo emergentes.

No se dispone de un método de medición estándar a pesar de la mejora de los métodos cuantitativos asistidos por ordenador, y lo más extendido es el empleo de estimación

Por todo esto es recomendable que se incluya en los informes de mamografía el patrón de densidad y su efecto sobre la densidad de la mamografía.

cuantitativa visual mediante la escala del sistema BI-RADS.

La aplicación de métodos de imagen complementarios a la mamografía es controvertida en programas de cribado. La aplicación individual de ecografía es la opción más realista y extendida en pacientes con mamas densas, y más teniendo en cuenta el riesgo general de la paciente y los inconvenientes derivados de la mamografía como son, entre otros, el coste y los falsos positivos.

La exigencia social y legal alrededor de la densidad mamaria nos pone delante un escenario complejo donde es necesario que los médicos y las pacientes tomen parte en la toma de decisiones al ser informados de la densidad mamaria. Pero deben ser conscientes de las limitaciones que en estos momentos tenemos.

BIBLIOGRAFÍA



1. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Benbrahim-Tallaa L, Bouvard V, Bianchini, *et al.* International Agency for Research on Cancer Handbook Working Group. Breast-cancer Screening. Viewpoint of the IARC working group. *N Engl J Med.* 2015; 372(24):2353-8.
2. Berg WA, Zhang Z, Lehrer D, Jong RA, Pisano ED, Barr RG, *et al.* Detection of breast cancer with addition of annual screening ultrasound or a single screening MRI to mammography in women with elevated breast cancer risk. *JAMA.* 2012;307:1394-40.
3. Boyd NF, Byng JW, Jong RA, Fishell EK, Little LE, Miller AB, *et al.* Quantitative classification of mammographic densities and breast cancer risk: Results from the Canadian National Breast Screening Study. *J Natl Cancer Inst.* 1995;87(9):670-5.
4. D'Orsi CJ, Mendelson EB, Ikeda DM, *et al.* Breast Imaging Reporting and Data System: ACR BI-RADS. 5th ed. Reston, Va: American College of Radiology; 2013.
5. Garrido-Esteba M, Ruiz-Perales F, Miranda J, Ascunce N, González-Román I, Sánchez-Contador C, *et al.* Evaluation of mammographic density patterns: Reproducibility and concordance among scales. *BMC Cancer.* 2010;10:485.
6. Kopans DB. Basic physics and doubts about relationship between mammographically determined tissue density and breast cancer risk. *Radiology.* 2008;246(2):348-53.
7. Lee CI, Bassett LW, Lehman CD. Breast density legislation and opportunities for patient-centered outcomes research. *Radiology.* 2012;264:632-6.
8. McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: A meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15:1159-69.
9. Carreira Gómez MC, Estrada Blan MC. Mama densa, ¿qué debemos saber? Implicaciones en el cribado. *Radiología.* 2016;58(6):421-26.
10. Price ER, Hargreaves J, Lipson JA, Sickles EA, Brenner RJ, Lindfors KK, *et al.* The California breast density information group: A collaborative response to the issues of breast density, breast cancer risk, and breast density notification legislation. *Radiology.* 2013;269:887-92.
11. Wolfe JN. Breast patterns as an index of risk for developing breast cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 1976;126:1130-7.



8.5

ECOGRAFÍA DE MAMA



Lizzet Salazar Loroña

Actualmente, la ecografía resulta clave en el diagnóstico de la patología mamaria y, por ello, su uso se ha incrementado de forma significativa.

Su optimización diagnóstica se obtiene cuando se realiza en las condiciones técnicas adecuadas, consiguiendo la imagen con una buena resolución espacial y de contraste, realizando una exploración exhaustiva, teniendo en cuenta los antecedentes, situación clínica actual e información de las otras pruebas de imagen, y si a esto le añadimos una adecuada capacidad interpretativa por los radiólogos con formación en patología mamaria, el éxito ecográfico estará asegurado.

Asimismo, al ser un estudio de fácil acceso, bajo coste y con ausencia de radiación ionizante, la ecografía será de notable importancia en el estudio de la mama. Una desventaja es que es operador dependiente, por lo que es necesario que el personal sanitario esté adecuadamente formado para realizar este estudio.

Los avances tecnológicos han permitido mejorar considerablemente la calidad de imagen con respecto a los primeros equipos de ultrasonidos y, más recientemente, constituir una aproximación más funcional y tridimensional de la mama en ecografía.

1 | INDICACIONES

- a) **Estudio de la paciente joven sintomática:** técnica de elección inicial en mujeres menores de 30 años. La mamografía en proyección oblicua mediolateral únicamente se indicarán si los hallazgos ecográficos lo justifican.
- b) **Estudio del varón joven con sospecha clínica de ginecomastia:** la ecografía es la técnica de elección en el estudio de imagen de la sospecha de ginecomastia uni o bilateral.
- c) **Estudio de patología durante el embarazo y lactancia:** no utiliza radiaciones ionizantes y cuenta con mayor optimización diagnóstica en mamas con abundante tejido glandular por la influencia hormonal.
- d) **Estudio de patología inflamatoria:** está indicada la ecografía por su mayor tolerancia y mejor identificación de colecciones en relación con la mamografía. Asimismo, es de utilidad como guía de punción (diagnóstica y/o drenaje de abscesos) y como seguimiento de respuesta a tratamiento.
- e) **Estudio de pacientes portadoras de prótesis:** el uso de la ecografía como primer método de imagen en la evaluación de la integridad de las prótesis puede ser útil, en manos expertas (se ha demostrado en estudios publicados donde se comparó respecto al gold estándar RM). Asimismo, evalúa la cápsula fibrosa, espacio periprotésico, ya que la mamografía tiene sus limitaciones técnicas en estas pacientes y no sirve como método de evaluación de la integridad protésica.
- f) **Técnica complementaria de mamografía:** en esta indicación, se pueden tener en cuenta dos escenarios:
 - Ecografía como técnica complementaria en la evaluación de la mama densa, teniendo en cuenta que la sensibilidad de la mamografía es menor en la detección del cáncer de mama en este tipo de densidades, y la utilización de la ecografía ayudará a realizar una mejor evaluación e interpretación de la imagen mamaria.

- Cuando encontramos un hallazgo mamográfico en mamas no densas que necesita ser complementado por un estudio ecográfico para una mejor interpretación de las imágenes.
- g) Estudio de lesiones palpables con mamografía negativa:** el 11-15 % de las lesiones palpables pueden no ser indentificables en mamografía, y la ecografía dirigida es la técnica de elección en la evaluación de este tipo de lesiones.
- h) Guía de procedimientos intervencionistas:** en los procedimientos intervencionistas de la mama, la ecografía es el método de elección, a excepción de las microcalcificaciones y de aquellas imágenes mamográficas sin representación ecográfica, donde

la guía del procedimiento es la estereotaxia. En esos casos los procedimientos intervencionistas guiados por ecografía se encuentran descritos en la **Tabla 1.1**.

- i) Ecografía dirigida:** se basa en realizar un estudio ecográfico selectivo de la zona en la que previamente, por otra técnica (RM o mamografía), se ha identificado el hallazgo en cuestión.

Hay que tener en cuenta las distintas posiciones en las que se realizaron ambas pruebas donde se encontró el hallazgo, lo que supondrá, sobre todo en función de la situación de las lesiones y de la mayor o menor proporción de tejido fibroglandular de la mama, cierta dificultad para localizarlo por ecografía.

Tabla 1.1

Lista de procedimientos intervencionistas que se pueden realizar con guía ecográfica

Punción- evacuación de quistes	Ganglio centinela
Punción-aspiración con aguja fina	Marcaje de lesiones como punto en piel
Biopsia con aguja gruesa	Marcaje pretratamiento neoadyuvante
Biopsia asistida por vacío	Marcaje de ganglios afectos
Ablación percutánea de lesiones	Drenaje de abscesos
Marcaje de lesiones posbiopsia mediante arpón, ROLL, SNOLL, semillas radiactivas	

La referencia más útil para poder localizar la lesión es la distancia pezón-lesión, que tendrá poca variación entre las técnicas del diagnóstico de la lesión y la ecografía.

Si finalmente se consigue identificar la lesión y se considera necesario su estudio histológico, se deberá proceder a su biopsia mediante guía ecográfica, teniendo en cuenta las ventajas que representa este método, al ser más fácil, tener bajo coste, cómodo y sin la necesidad de administrar contraste endovenoso. Puede ser muy útil la colocación de un clip de marcaje posbiopsia para así facilitar el manejo posterior de la lesión.

Debemos tener en cuenta que la ausencia de correlación ecográfica de los hallazgos sospechosos en la RM no excluye su malignidad. En estos casos, debe realizarse una biopsia asistida por RM, ya que la probabilidad de malignidad es mayor en aquellas lesiones detectadas por RM con correlación ecográfica que en aquellas lesiones detectadas por RM sin correlación ecográfica.

j) Rastreo ganglionar: es el método de elección en la evaluación

axilar. Es moderadamente sensible y altamente específico.

La ecografía no solo solo sirve para identificar el ganglio, sino que también nos ofrece un pronóstico de su afectación tumoral o no, en relación con los criterios morfológicos que se encuentren afectados. Para realizar este estudio debe evitarse realizar cortes tangenciales que pudieran falsear las características morfológicas de los ganglios.

Ganglios con criterios ecográficos de sospecha serían aquellos con aumento de tamaño, pérdida de hilio graso y engrosamiento cortical focal o difuso, con hilio conservado. La presencia de engrosamiento cortical y flujo vascular cortical no hiliar en la misma adenopatía tiene un VPP cercano al 100 %.

Hay muchos criterios para valorar el grado de afectación axilar, como son los de Bedi (**Fig. 1.1**) o de Amonkar.

Otra de las utilidades de la ecografía es que permite realizar biopsias de los ganglios afectos para poder determinar, mediante su confirmación histológica, su compromiso metastásico.

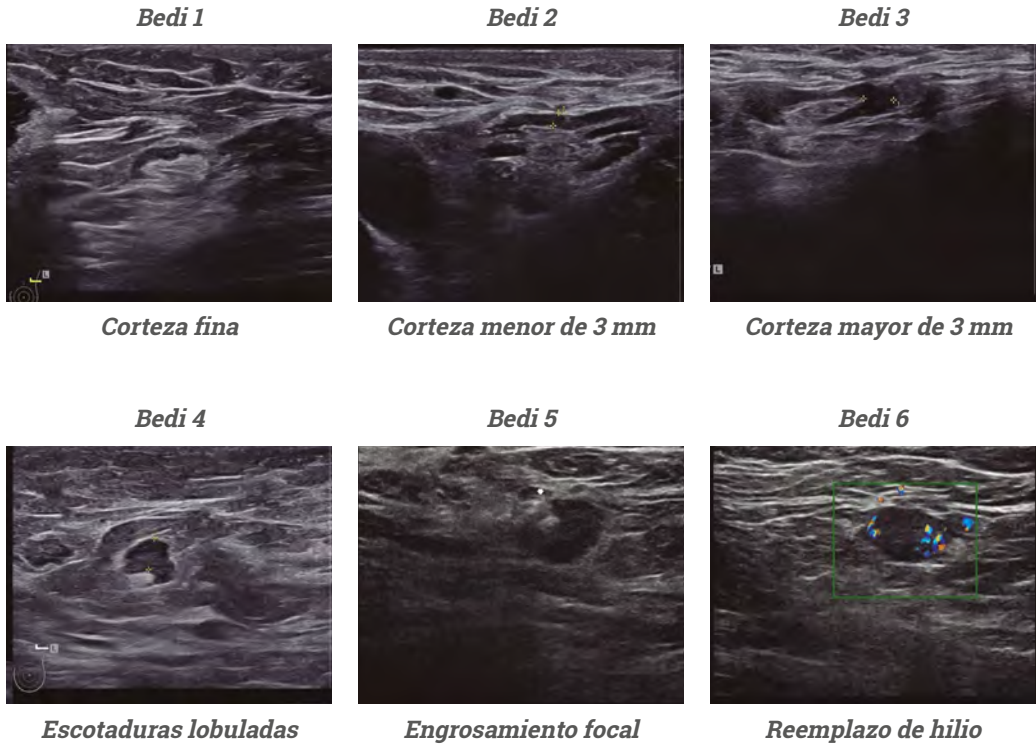


Fig. 1.1: clasificación de Bedi (Adaptado de Bed, et al.⁶)

Con esta técnica de imagen se pueden evaluar los ganglios axilares (los tres niveles de Berg, aunque los niveles II y III pueden ser más difíciles de explorar), ganglios de la cadena mamaria interna, ganglios supraclaviculares y ganglios intramamarios.

Actualmente, existen estudios donde se está empleando la ecografía en conjunto con la RM para aumentar la sensibilidad y el VPP utilizando este método bimodal en determinar la afectación axilar, con mayor precisión

en mujeres diagnosticadas de cáncer de mama y así evitar una biopsia de ganglio centinela.

k) Seguimiento postratamiento de cáncer de mama: la utilización de la ecografía es de vital importancia en la evaluación del lecho de mastectomía, así como de manera complementaria a la mamografía en el estudio del lecho de tumorectomía tras cirugía conservadora. Se ha de tener en cuenta también la evaluación de la región axilar y de la fosa supraclavicular.

2 | EQUIPAMIENTO Y AVANCES

Para obtener una imagen de alta calidad, es necesario contar con **transductores lineales** de alta resolución y frecuencias elevadas (entre 12-18MHz). Con un valor medio de 10 MHz, con un campo visual de 4-5 cm y una penetración en profundidad de al menos 5 cm, tanto para facilitar el barrido de mamas voluminosas como para posibilitar el control de la aguja en procedimientos intervencionistas.

Otros requerimientos técnicos son el ajuste de **focos**, tanto en la selección del número como en su localización en profundidad, y la posibilidad de seleccionar valores de rango dinámico adecuados para obtener una gama de grises que permita la mayor resolución espacial y de contraste. **Los armónicos tisulares**, al igual que **la composición espacial en tiempo real**, presentan ventajas similares que derivan del aumento de la resolución axial y de contraste, por lo que es de utilidad en la diferenciación entre lesiones quísticas y sólidas, al eliminar las ecografías artefactuales en quistes, mejorar la definición de contornos y características posteriores de las lesiones. Aún no se ha demostrado

que aporten información útil para diferenciar entre patología benigna y maligna.

En cuanto a la utilización del **Doppler color, el Doppler de energía o el Doppler pulsado o espectral**, hay que tener en cuenta que el más sensible para evaluar el flujo lento y los vasos pequeños es el Doppler de energía. El Doppler pulsado permite diferenciar el flujo arterial del venoso y puede ser de utilidad para medir el índice de resistencia IR, que con frecuencia está aumentado en las lesiones malignas.

Si recordamos que los vasos angiogénicos tumorales son de pequeño tamaño, tortuosos y no cursan paralelos a la piel, parece más adecuado utilizar el Doppler de energía que los otros.

El Doppler color aporta datos de utilidad en la diferenciación de lesiones quísticas con ecos internos de nódulos complejos, distinguir adenopatías (con flujo hilar) de otras lesiones sólidas, evaluación de la vascularidad de la mama en el caso de sospecha de lesiones como la enfermedad de Mondor y en la localización de vasos de

calibre significativo previamente a procedimientos intervencionistas.

En la **Tabla 2.1** se enumeran algunos aspectos de la vascularidad que sugieren características de benignidad y malignidad, que se deben tener en cuenta. El Doppler es una herramienta útil, pero en un contexto adecuado y teniendo en cuenta otros aspectos.

Tabla 2.1

Características de la vascularización lesional que sugieren malignidad o benignidad (Adaptado de Ganau Macías S¹)

Sugieren Malignidad

Vasos centrales

Vasos aferentes perpendiculares

Morfología tortuosa (angiogénesis)

Número de vasos aferentes

Pérdida de flujo diastólico

IR muy elevado (no se correlaciona con la agresividad)

Sugieren Benignidad

Vasos periféricos

Trayecto curvilíneo

Morfología regular

Signos del vaso paralelo (arterial y vena juntas)

Vaso aferente único

La **imagen extendida** es de utilidad para lesiones de gran tamaño y facilitar así la medida más exacta, así como el estudio de ductos o lesiones múltiples y la demostración de la relación de lesiones con estructuras anatómicas.

La **elastografía** evalúa aspectos no tan morfológicos, sino más funcionales, como es la dureza de la lesión. En general, las lesiones blandas suelen considerarse de naturaleza benigna, a diferencia de las lesiones más duras. Hay dos tipos de elastografía, de compresión (*strain*) y de transición (*shear wave*), que es por ondas de cizallamiento.

La de **compresión (*strain*)** hace una valoración cualitativa y semicuantitativa utilizando ratios. El otro tipo de fundamento en la evaluación es en escala de colores, que varía según la elasticidad de los tejidos para evaluar si es benigna o maligna, de acuerdo con una escala cromática que varía en función de las casas comerciales.

La de **transición (*shear wave*)** se caracteriza por el empleo de unos pulsos de ultrasonidos transmitidos a gran velocidad desde el mismo transductor y sin necesidad apenas de comprimir la piel. Los tejidos generan unas ondas como respuesta a

estos pulsos, conocidos como ondas de cizallamiento, cuya velocidad variará en función de la dureza de las lesiones o estructuras tisulares que atraviesen, de manera perpendicular, realizando una valoración **cuantitativa**, que se midiran en m/s y Kpa.

Un avance tecnológico en la ecografía es el **sistema de ultrasonido mamario automatizado (ABUS)**. Es la combinación de US2D (ecografía en 2D) y la adquisición de imágenes volumétricas automatizadas, que generan imágenes de la mama completa en tres dimensiones. Después del escaneo, las imágenes se procesan digitalmente para mostrarlas en una estación de trabajo. ABUS tiene la aprobación por la FDA en el 2012 para la detección del cáncer de mama como complemento de la mamografía, en mujeres con mamas densas que no se hayan sometido previamente a procedimientos mamarios invasivos. A esto se suma la indicación dada por EUSOBI de realizar una ecografía mamaria a mujeres de riesgo medio o intermedio con mamas densas, donde deben incluirse en la modalidad de estudios el ABUS como modalidad de detección complementaria después de la mamografía negativa.

La técnica y la adquisición de este método se lleva a cabo por personal

tecnólogo o asistencial no médico. En decúbito supino, el escaneo es continuo y automatizado, la paciente no debe moverse ni toser y debe respirar suavemente. Se utiliza con un transductor lineal de 6 a 15 MHz conectado a una placa de compresión. Se adquiere un volumen de 15,4 cm x 17 cm desde la piel hasta la pared torácica. El transductor adquiere más de 300 secciones, las adquisiciones se obtienen en el plano axial, inferior a superior. Se adquiere un promedio de tres volúmenes superpuestos por cada mama. La profundidad de adquisición del transductor es de hasta 6 cm. Las tecnólogas pueden ajustar la ganancia y el foco del transductor. Cada una de las tres vistas adquiere hasta unas 300 imágenes 2D, tres escaneos de un minuto, con un tiempo total promedio del examen de 15 minutos. Después de adquirir el conjunto transversal de imágenes, el software reconstruye los planos coronal y sagital. El tiempo de lectura promedio es de 3-5 minutos para estudios negativos, y tiempo de 10 minutos para hallazgos patológicos. El aporte más valioso del ABUS es el plano coronal (**Fig. 2.1**).

Las perspectivas futuras son la inteligencia artificial, que nos permite el uso de diseño asistido por computador (CAD). Destinadas a aumentar

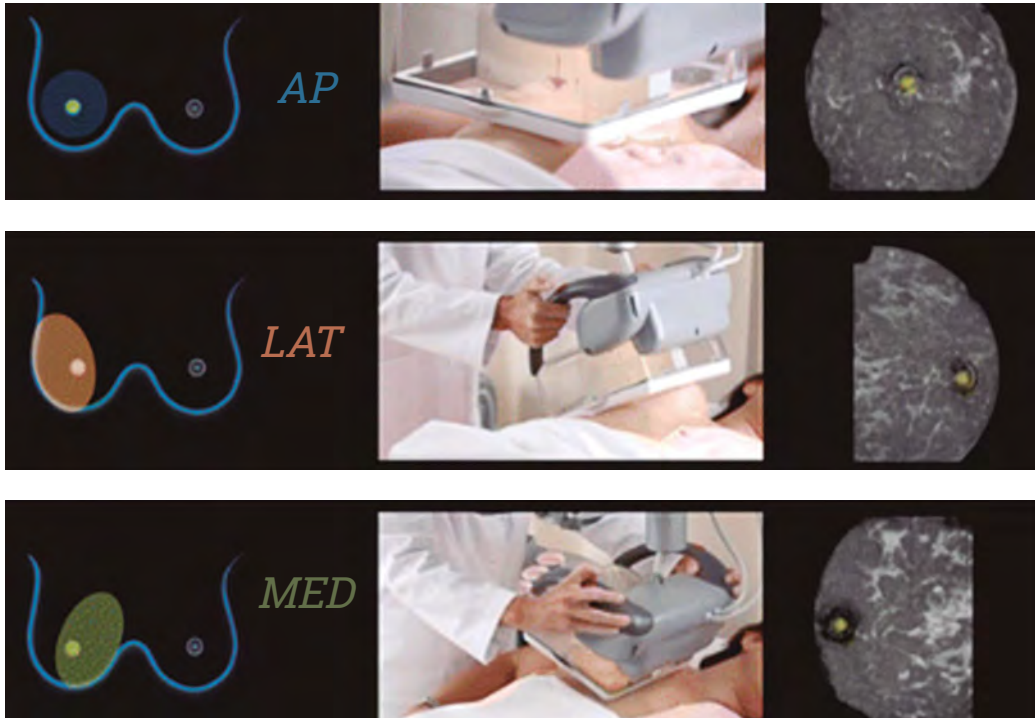


Fig. 2.1: técnica de la adquisición de las imágenes en ABUS (Tomado de Karst, et al.)

el rendimiento del diagnóstico con aprendizaje automático profundo: la segmentación de región basada en

bloques, la integración de la radiómica y el aprendizaje profundo en el desarrollo posterior de 3D ABUS.

3 | TÉCNICA

Primero se deben seleccionar los parámetros técnicos, teniendo en cuenta que al ser una técnica dinámica se deben ajustar dichos parámetros a las necesidades en cada momento del estudio, en función del tipo de mama y las lesiones detectadas. Se deben elegir la frecuencia del transductor, ajuste del foco, profundidad y ajuste de

ganancia. En segundo lugar, tenemos la **posición de la paciente y la técnica de barrido**. Para ello, se aplicará suficiente cantidad de gel transmisor entre la piel y el transductor. La paciente se colocará en decúbito supino, con el brazo ipsilateral a la mama que se estudia en abducción y la mano localizada detrás de la cabeza. Se procederá a

realizar un rastreo metódico y sistemático de los cuatro cuadrantes y la región retroareolar, con cortes verticales, horizontales y radiales, así como del estudio de ambas regiones axilares. Es imprescindible la

exploración física de forma simultánea al estudio ecográfico. Todo hallazgo significativo se estudiará en dos planos: radial y antirradial y se correlacionará con los hallazgos en el resto de estudios de imagen.

4 | INTERPRETACIÓN DE LAS IMÁGENES

Una vez adquiridas las imágenes, se debe proceder a evaluar las características morfológicas de los

nódulos, teniendo en cuenta el vocabulario ecográfico del BI-RADS (Tabla 4.1).

Tabla 4.1

Vocabulario BI-RADS ecográfico (Adaptado de American College of Radiology. BI-RADS® 5.ª ed.⁵)

Tejido mamario	Términos	
A. Composición del tejido (solo tamizaje)	1. a. Ecoestructura adiposa homogénea 2. b. Ecoestructura fibroglandular homogénea 3. c. Ecoestructura heterogénea	
Hallazgos	Términos	
B. Nódulos	1. Forma	a. Ovalada b. Redondeada c. Irregular
	2. Orientación	a. Paralela b. No paralela
	3. Margen	a. Circunscrito b. No Circunscrito i. Irregular ii. Angulado iii. Microbulado iv. Espiculado
	4. Ecogenicidad	a. Anecoica b. Hiperecoica c. Compleja (quística y sólida) d. Hipoecoica e. Isoecoica f. Heterogénea

Tabla 4.1 (continuación)

Hallazgos	Términos	
B. Nódulos	5. Hallazgos acústicos posteriores	a. Sin hallazgos acústicos posteriores b. Refuerzo acústico posterior c. Sombra acústica posterior d. Patrón mixto
C. Calcificaciones	1. Calcificaciones intranodulares 2. Calcificaciones extratranodulares 3. Calcificaciones intraductales	
D. Hallazgos asociados	1. Distorsión de la arquitectura	
	2. Cambios ductales	
	3. Cambios cutáneos	a. Engrosamiento cutáneo b. Retracción cutánea
	4. Edema	
	5. Vascularización	a. Ausente b. Interna c. Anular
	6. Elasticidad	a. Blanda b. Intermedia c. Dura
E. Casos especiales	1. Quiste simple	
	2. Microquistes agrupados	
	3. Quiste complicado	
	4. Lesión dentro del espesor cutáneo	
	5. Cuerpo extraño, incluidos los implantes mamarios	
	6. Ganglios linfáticos intramamarios	
	7. Ganglios linfáticos axilares	
	8. Alteraciones vasculares	a. MAV (malformaciones arteriovenosas/ pseudoaneurismas) b. Enfermedad de Mondor
	9. Colecciones líquidas postquirúrgicas	
	10. Necrosis grasa	

Los criterios ecográficos relativos a la forma, el margen y la ecogenicidad (que permiten predecir los diagnósticos malignos con mucha certeza) y otras características, como los hallazgos acústicos posteriores, el Doppler color o de energía y la elastografía, pueden añadir información al análisis, pero solo es necesario describir aquellos hallazgos positivos que resultan pertinentes.

Las características ecográficas sospechosas de malignidad en el nódulo son (**Fig 4.1**):

- Forma: redondeada (+ riesgo de malignidad), irregular (++) riesgo de malignidad).
- Orientación: no paralela (++) riesgo de malignidad).
- Margen: no circunscrito, teniendo en cuenta que el más sospechoso es el irregular. (++) riesgo de malignidad).
- Ecogenicidad: complejo (+ riesgo de malignidad), hipoecoico (++) riesgo de malignidad).
- Hallazgos acústicos posteriores: sombra acústica posterior (++) riesgo de malignidad).

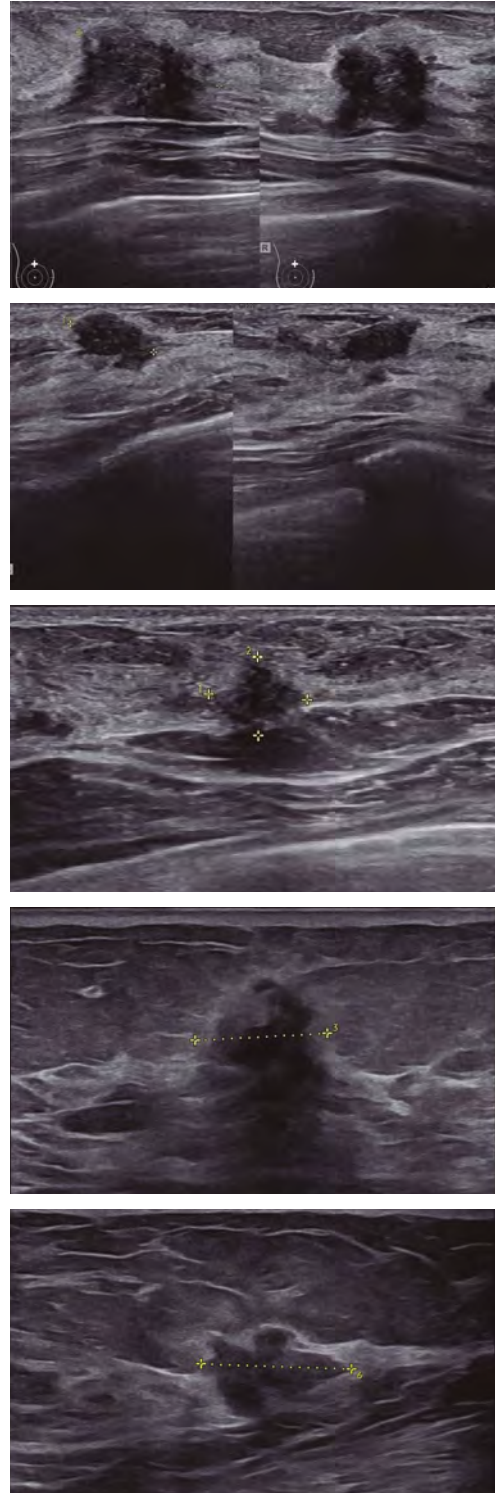


Fig. 4.1: ejemplos de nódulos con características de malignidad

Es preciso describir el tamaño en dos dimensiones, así como la ubicación de las lesiones en forma horaria o la distancia del pezón.

El informe debe terminar con una valoración definitiva conforme las categorías del BI-RADS. En algunos casos se puede consignar una

valoración BI-RADS 0 con el fin de solicitar otros estudios o complementar, o comparar con estudios anteriores, de los que no disponemos.

Y, por último, se debe concluir con una recomendación que será en función del grado del BI-RADS (**Tabla 4.2**).

Tabla 4.2

Correspondencia entre las categorías de valoración BI-RADS y las recomendaciones diagnósticas. (Adaptado de American College of Radiology. BI-RADS® 5.ª ed.5)

Valoración	Recomendación diagnóstica	Probabilidad de cáncer
Categoría 0: estudio incompleto; es preciso efectuar otros estudios	Nueva cita para efectuar otros estudios	N/C
Categoría 1: resultado negativo	Tamizaje convencional	En esencia, la probabilidad de malignidad es del 0 %
Categoría 2: hallazgo benigno	Tamizaje convencional	En esencia, la probabilidad de malignidad es del 0 %
Categoría 3: hallazgo probablemente benigno	Seguimiento a corto plazo (6 meses) o vigilancia continua	Probabilidad de malignidad >0 % pero ≤2 %
Categoría 4: hallazgo sospechoso	Diagnóstico histológico	Probabilidad de malignidad >2 % pero ≤95 %
Categoría 4A: baja presunción de malignidad		Probabilidad de malignidad >2 % pero ≤10 %
Categoría 4B: presunción moderada de malignidad		Probabilidad de malignidad >10 % pero ≤50 %
Categoría 4C: gran presunción de malignidad		Probabilidad de malignidad >50 % pero ≤95 %
Categoría 5: hallazgo muy sugerente de malignidad	Diagnóstico histológico	Probabilidad de malignidad ≥95 %
Categoría 6: diagnóstico maligno comprobado mediante biopsia	Resección quirúrgica, si es apropiado según las circunstancias clínicas.	N/C

PUNTOS A RESALTAR

- 1 Una ventaja respecto a la mamografía es que tanto la densidad mamaria como la superposición de densidades no suponen un inconveniente en la interpretación de la imagen ecográfica, así como su capacidad para diferenciar tejidos mamarios de naturaleza quística o sólida de las lesiones.
- 2 Los tres niveles de Berg son: **Nivel I** (inferolateral al músculo pectoral menor), **Nivel II** (detrás del músculo pectoral menor), **Nivel III** (infraclavicular o superomedial al músculo pectoral menor).
- 3 Recordemos que, a mayor frecuencia del transductor, mayor es la resolución de imagen de los tejidos blandos superficiales. Los nuevos transductores permiten construir la imagen a partir de múltiples barridos con múltiples angulaciones.
- 4 Hay que recordar que las lesiones tumorales malignas suelen presentar mayor vascularización, y se debe tener en cuenta que algunas lesiones benignas pueden estar también muy vascularizadas, lo que puede conducir a error.
- 5 Es importante recalcar que los criterios ecográficos relativos a la forma, el margen y la ecogenicidad permiten predecir los diagnósticos malignos con mucha más certeza que la dureza o la elasticidad, de manera que, en la práctica clínica, la elastografía no debe reemplazar las características morfológicas, para evaluar si es maligna o benigna una lesión.

BIBLIOGRAFÍA



1. Ganau Macías S. Experto en técnicas de imagen en patología mamaria. En: Módulo 1: Métodos de imagen en el estudio de la mama. España: Editorial Médica Panamericana - SEDIM; 2017. p. 1-20.
2. Torres Sousa MY, Banegas Illescas ME, Rozas Rodríguez ML, Arias Ortega M, González López LM, Martín García JJ, *et al.* Estadificación ganglionar axilar prequirúrgica en el cáncer de mama: parámetros ecográficos y biopsia con aguja gruesa ecoguiada. *Radiología*. 2011;53(6):544-51.
3. García Espinosa J, Culiáñez Casas M, Martínez Martínez A, Martínez Meca S, Pastor Pons E. Estadificación bimodal de la axila tras el diagnóstico de cáncer de mama. *SERAM*. 2018 Nov 22. Disponible en: <https://piper.espacio-seram.com/index.php/seram/article/view/500/324> [último acceso: 12 de junio de 2023].
4. Evans A, Trimboli RM, Athanasiou A, Balleyguier C, Baltzer PA, Bick U, *et al.* Breast ultrasound: recommendations for information to women and referring physicians by the European Society of Breast Imaging. *Insights Imaging*. 2018;9(4):449-60.
5. American College of Radiology. BI-RADS® 5.ª ed.- Sistema de informes y registro de datos de imagen de mama E-Book por American College of Radiology. Ediciones Journal; 2013. ISBN:9789873954726.
6. Bedi DG, Krishnamurthy R, Krishnamurthy S, Edeiken BS, Le-Petross H, Fornage BD, *et al.* Cortical Morphologic Features of Axillary Lymph Nodes as a Predictor of Metastasis in Breast Cancer: In Vitro Sonographic Study. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;191(3):646-52.
7. Karst I, Henley C, Gottschalk N, Floyd S, Mendelson EB. Three-dimensional automated breast us: Facts and artifacts. *RadioGraphics*. 2019;39(4):913-31.



8.6

RESONANCIA MAGNÉTICA DE MAMA



Carolina Pérez Domínguez

La resonancia magnética de mama (RM) es una técnica cada vez más utilizada en patología mamaria debido, principalmente, a su elevadísima sensibilidad (S) para detectar cáncer de mama (CM), cercana al 100 % en el caso del carcinoma ductal infiltrante (CDI), si bien es inferior en el carcinoma ductal *in situ* (CDIS) y en el carcinoma lobulillar. Su punto débil es la especificidad (E) (37-97 %), siendo esta superior cuando se interpreta de manera conjunta con otros métodos de imagen mamaria y por radiólogos con experiencia.

La RM es una técnica funcional, basada en que la neoangiogénesis tumoral conduce a la formación de vasos sanguíneos permeables que permiten la extravasación del contraste, produciendo un rápido realce local.

La potencia del campo del imán debe ser de al menos 1,5 T para adquirir imágenes con una resolución espacial suficientemente alta. El uso de antenas específicas para mama también es obligado con el fin de obtener imágenes de calidad.

Las pacientes se colocan en posición de decúbito prono con las mamas péndulas dentro de los recesos de la antena. Este diseño permite que el tejido mamario se expanda, lo cual facilita la detección de anomalías y previene los artefactos de movimiento producidos por la respiración.

Dado que la RM permite detectar lesiones no visibles por otras técnicas de imagen, es indispensable disponer de sistemas de biopsia guiados por resonancia.

1 | TÉCNICA

La RM ha evolucionado hasta convertirse en una técnica multiparamétrica, en la cual, además de las secuencias dinámicas, se realizan frecuentemente secuencias potenciadas en T_2 y secuencias de difusión:

- **Secuencias potenciadas en T_1 :** pueden realizarse con o sin supresión grasa. Las imágenes habitualmente se adquieren en el plano axial. Debe obtenerse una secuencia basal previa al contraste. El contraste intravenoso se administra en una dosis máxima de 0,1 mmol por kg de peso, preferiblemente con un flujo de 2 mL/segundo y finalmente se introduce un bolo de suero salino de unos 20 mL. Es esencial obtener una secuencia unos 60-90 segundos tras la inyección del contraste, ya que la mayoría de los CM muestran un pico de realce en este tiempo. Se precisa obtener imágenes de sustracción desde las adquisiciones pre y poscontraste, para diferenciar verdaderos realces de lesiones que en origen tienen una señal alta en T_1 . El grosor de corte no debería ser superior a 2,5 mm. Para poder realizar reconstruc-

ciones en cualquier plano, que facilitan la evaluación de las lesiones, el tamaño del píxel debería ser 1 x 1 mm o más bajo.

- **Curvas de relación intensidad de realce-tiempo:** el análisis dinámico investiga la permeabilidad de los vasos que nutren una lesión. En el caso de vasos con fugas, típicos de las lesiones malignas, el pico de realce habrá pasado en las adquisiciones tardías (5-7 minutos), y la lesión habrá lavado. En el caso de vasos menos permeables, más frecuentes en lesiones benignas, el realce de la lesión seguirá aumentando en fases tardías. Esto se refleja en la morfología de las curvas: las más sospechosas son las de lavado, seguidas de las de meseta y, por último, las persistentes, medidas generalmente mediante una pequeña área (ROI) en el interior de la lesión.
- **Secuencias potenciadas en T_2 :** pueden realizarse con o sin supresión grasa. La mayoría de las lesiones con alta intensidad de señal en T_2 son benignas (metaplasia apocrina, quiste, fibroadenoma mixoide, necro-

sis grasa, ganglios linfáticos, etc.). La mayoría de los cánceres no muestran una intensidad de señal alta en T_2 , debido a su elevada celularidad y a su bajo contenido acuoso. Sin embargo, el carcinoma mucinoso, carcinomas con necrosis y el carcinoma metaplásico pueden tener elevada intensidad de señal en T_2 .

- **Secuencias de difusión (DWI):** la difusión cuantifica el movimiento aleatorio de las moléculas de agua en los tejidos, lo cual depende de la microestructura tisular y de la densidad celular. Esto se consigue mediante la aplicación de gradientes de movimiento (factores b) a una secuencia potenciada en T_2 eco-planar (EPI). Los carcinomas muestran restricción a la difusión del agua debido a su elevada densidad celular, lo que conduce a una

elevada intensidad de señal en difusión. La difusión requiere un tiempo corto de adquisición y no necesita la administración de contraste. Para obtener secuencias de difusión óptimas se necesita una correcta selección de los valores b, una adecuada supresión grasa, minimizar artefactos y una ratio suficiente de señal/ruido.

El coeficiente de difusión aparente (ADC) es una medida cuantitativa de difusividad derivada de la difusión. Sus valores se expresan usualmente en $10^{-3} \text{ mm}^2/\text{segundo}$. Los valores de ADC de los carcinomas son generalmente bajos ($0,8-1,3 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{segundo}$) comparados con aquellos que presentan las lesiones benignas ($1,4-2,0 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{segundo}$). Por tanto, los cánceres presentan una baja intensidad de señal en los mapas de ADC.

2 | SEMIOLOGÍA BI-RADS

Los informes de RM están estandarizados por el *American College of Radiology* con *Breast Imaging-Reporting and Data System* (BI-RADS). Dichos informes deberían incluir:

- Composición del tejido mamario.

- Realce parenquimatoso de fondo: cuantificarlo es importante porque la sensibilidad de la RM para detectar malignidad desciende cuando el realce de fondo se eleva.

- Lesiones que realzan tras contraste: se dividen en tres categorías principales:

Foco: realce menor de 5 mm y, por definición, demasiado pequeño para su caracterización.

Masa: lesión ocupante de espacio en 3D que se caracteriza en función de su forma, márgenes y patrón de realce interno. La mayoría de CDI se manifiestan como masas. Sugieren malignidad la forma irregular, los márgenes irregulares o espiculados y el realce interno heterogéneo o en anillo. Los septos hipocaptantes son típicos de los fibroadenomas, en especial si la masa tiene márgenes circunscritos.

Realce no masa: área de realce distinta del parénquima circundante sin presencia de una clara lesión ocupante de espacio. En general, presenta grasa o tejido normal entremezclado. Se describe en función de su distribución y patrón de realce interno. La mayoría de CDIS se manifiestan como realces no masa. Sugieren malignidad la distribución segmentaria y los patrones de realce interno confluyente y en racimo.

- **Cinética:** curvas de intensidad de realce-tiempo. La fase inicial (en los primeros 60-90 s tras la inyección del contraste o hasta que la morfología de la curva comien-

za a cambiar) se describe como lenta, media o rápida. La fase tardía se describe como persistente (tipo 1), meseta (tipo 2) o lavado (tipo 3). Las lesiones con curvas de fase inicial media/rápida seguidas de una fase final de lavado tienen un alto valor predictivo positivo para malignidad.

- **Hallazgos asociados:** inversión/retracción del pezón; retracción, afectación cutánea; invasión muscular o de la pared torácica; quistes, hematoma, edema o adenopatías.

En base a las características morfológicas y cinéticas de las lesiones identificadas en la RM, los radiólogos asignan al informe una categoría BI-RADS, con una puntuación desde 0 a 6 (**Tabla 2.1**).

Tabla 2.1

Secuencia y descripción	Contenido	Terminología
T ₁ BASAL Composición mama	Tejido fibroglandular	Adiposo casi en su totalidad Fibroglandular disperso Fibroglandular heterogéneo Fibroglandular extremo
T ₁ POSCONTRASTE (2.º min) SUSTRACCIÓN		
Realce de fondo	Realce glandular	Mínimo; leve; moderado; marcado
Lesión	Tipo de lesión	Foco; masa; realce no masa
Masa	Forma	Redonda; ovalada; irregular
	Márgenes	Circunscritos; irregulares; espiculados
	Realce interno	Homogéneo; heterogéneo; en anillo; septos hipocaptantes
Realce no masa	Distribución Realce interno	Focal (<25 % del volumen del cuadrante); lineal (en línea, suele dirigirse hacia el pezón); segmentario (forma cónica con vértice orientado hacia el pezón); regional (>25 % del volumen del cuadrante); múltiples regiones; difuso homogéneo; heterogéneo; parcheado; en racimo
T ₁ POSCONTRASTE		
Curvas de relación de intensidad de realce-tiempo	Fase inicial (90 s) Fase tardía (pasados los 2 primeros minutos)	Lento (<50 %); medio (50-100 %); rápido (>100 %) Persistente (>10 % de incremento); meseta (-10 % a +10 % de descenso); lavado (>10 % de descenso)
T ₂		
Intensidad de señal	Intensidad de señal	Elevada; intermedia; baja
Edema	Presencia	Ausencia; perifocal; prepectoral; unilateral difuso; bilateral difuso
DWI		
Nivel difusión	ADC (mm ² /s)	Muy bajo (<0,9); bajo (0,9-1,3); intermedio (1,4-1,7); alto (1,8-2,1); muy alto (>2,1)

3 | INDICACIONES DE LA RM

Cribado en casos de alto riesgo de padecer CM en el futuro

Múltiples estudios han demostrado que la RM identifica la enfermedad en estadios más precoces que la mamografía, y que la combinación de mamografía y RM en pacientes de alto riesgo se asocia a mejores tasas de supervivencia.

Las guías estratifican el riesgo en tres categorías, con el objetivo de identificar a las mujeres que pueden beneficiarse de un cribado anual con RM.

Mujeres de Alto Riesgo: son aquellas que tienen un riesgo relativo (RR) de padecer CM >20 %, es decir, aproximadamente el triple de la población normal. Este grupo incluye mutaciones genéticas (principalmente portadoras de mutación BRCA1/2), antecedentes familiares numerosos o un familiar de primer grado con CM antes de los 50 años, así como mujeres con antecedente de radioterapia torácica antes de los 30 años (usualmente como tratamiento del linfoma de Hodgkin).

El cribado mediante RM tiene importancia clínica principalmente

en las portadoras de mutación BRCA1, dado que son muy sensibles a la radiación.

Mujeres de Riesgo Intermedio: son aquellas con un RR entre el 15 y el 20 %. Conforman este grupo mujeres con antecedente personal de CM, con mamas densas en mamografía o con antecedente de lesiones biopsiadas de alto riesgo (específicamente hiperplasia ductal atípica, hiperplasia lobulillar atípica y carcinoma lobulillar *in situ*). Estudios publicados apoyan el papel de la RM en estas pacientes, principalmente en las que tienen antecedente personal de CM.

Mujeres de Bajo Riesgo: RR <15 %. En este grupo no se ha demostrado todavía un claro beneficio del cribado con RM.

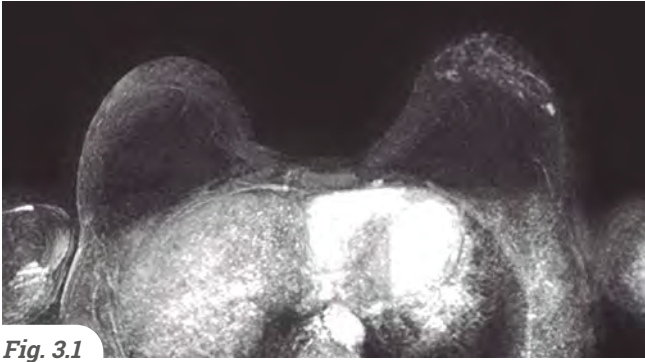


Fig. 3.1



Fig. 3.2

Fig. 3.1 y 3.2: mujer de 33 años con prótesis y portadora de mutación BRCA2. En la revisión anual mediante RM (imagen MIP: **Fig. 3.1**) se identificó en mama izquierda un nódulo hipercaptante de 8 mm en el cuadrante inferior externo, así como un realce no masa de distribución segmentaria de 40 mm en intercadrantes inferiores. Mediante una ecografía dirigida (**Fig. 3.2**) se consiguió identificar el nódulo y realizar una biopsia ecoguiada, con diagnóstico de carcinoma ductal infiltrante GN2 GH2. El resultado de la biopsia del área de realce no masa fue carcinoma intraductal GN2

Pacientes con diagnóstico actual de CM

Monitorización de pacientes en tratamiento sistémico primario.

La RM es más precisa que la mamografía y que la ecografía en la evaluación de respuesta al tratamiento sistémico primario, debido a la dificultad de las otras modalidades para distinguir entre la fibrosis postratamiento y el tumor residual.

Para valorar la respuesta al tratamiento deben valorarse el diámetro máximo del tumor, el volumen tumoral, los cambios en la cinética del realce y secuencias funcionales como la difusión. El descenso del volumen tumoral tiene una fuerte

asociación con el intervalo libre de enfermedad. Los cambios en las curvas de relación intensidad de señal/tiempo, como un descenso del realce precoz y cambios en la morfología de la curva hacia el tipo progresivo, así como el incremento de los valores de ADC, son factores que predicen una eventual respuesta.

Existen cuatro categorías de respuesta: respuesta completa, respuesta parcial (mayor o menor del 50 %), ausencia de respuesta y progresión de la enfermedad.

La estimación de la respuesta mediante RM es más precisa en los

tumores triple negativo y HER-2 positivo que en los que tienen receptores hormonales positivos y HER-2 negativo. Esto se explicaría porque los tumores con receptores hormonales positivos/HER-2 negativo se manifiestan frecuentemente como realces no masa que se convierten en múltiples focos fragmentados tras el tratamiento. Sin embargo, los tumores triple negativo suelen

presentarse como masas uni o multifocales que muestran una reducción concéntrica de su tamaño.

La aparición de tratamientos diana para los distintos subtipos tumorales ha permitido aumentar significativamente la presencia de respuesta patológica completa, especialmente en los CM triples negativos y HER-2 positivos.



Fig. 3.3

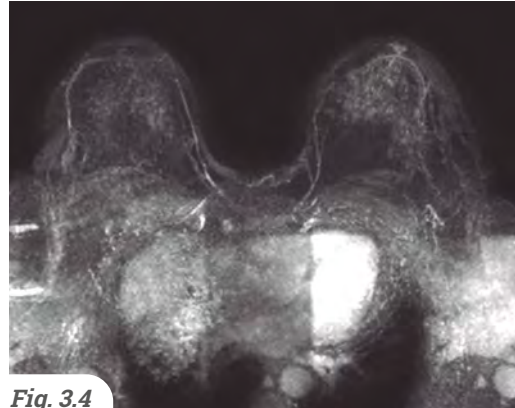


Fig. 3.4

Fig. 3.3 y 3.4: mujer de 66 años diagnosticada de CDI GN3 GH3 triple negativo sometida a tratamiento sistémico primario. La resonancia correspondiente al momento del diagnóstico (imagen MIP de la izquierda: Fig. 3.3) mostró un nódulo único de 23 mm en unión de cuadrantes inferiores de la mama izquierda. La resonancia realizada tras finalizar el tratamiento (imagen MIP de la derecha: Fig. 3.4) mostró una respuesta completa por imagen, lo que se confirmó posteriormente en la pieza quirúrgica

Estadificación locorregional: es una indicación común pero también controvertida. No se ha demostrado que su uso aumente el tiempo libre de enfermedad ni la supervivencia. Sin embargo, tiene claros beneficios, como la disminución de las tasas de reintervención, ya que ayuda a

la obtención de márgenes libres en la cirugía. Los objetivos de la RM prequirúrgica son los siguientes:

- Medida del tamaño tumoral: la mayoría de los estudios concluyen que la RM es la técnica con mejor correlación radiopatológica

en la valoración del tamaño tumoral. Es especialmente importante en el caso de los carcinomas lobulillares infiltrantes, que tienden a infraestimarse mediante las técnicas convencionales de mamografía y ecografía.

- Detección de lesiones adicionales (multifocalidad y multicentricidad).
- Detección de lesiones en la mama contralateral, que previene la aparición de carcinomas meta-crónicos, especialmente en las pacientes más jóvenes.

- Detección de carcinoma intraductal asociado al carcinoma infiltrante y que no muestre calcificaciones en la mamografía.
- Signos de infiltración del plano cutáneo, pezón o del plano muscular del pectoral.
- Valoración de adenopatías axilares y especialmente en cadenas mamarias internas.

Es preciso tener en cuenta que la relativamente baja E de la RM en la caracterización de las lesiones adicionales que detecta obliga a la

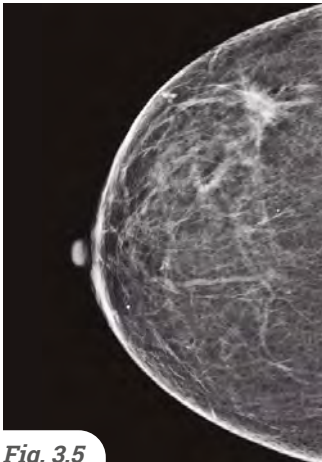


Fig. 3.5

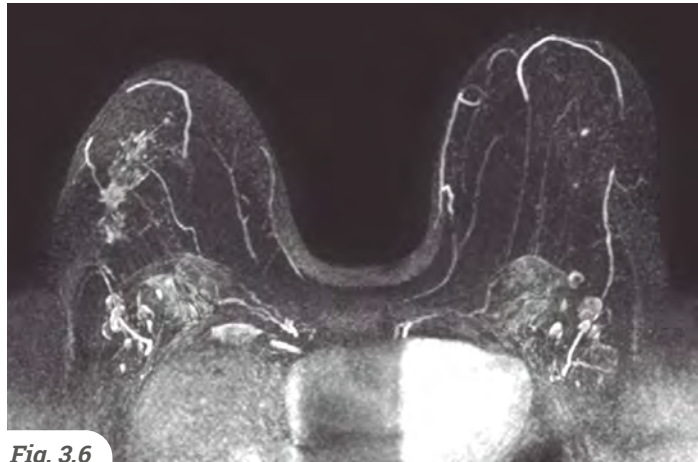


Fig. 3.6

Fig. 3.5 y 3.6: mujer de 63 años diagnosticada de carcinoma lobulillar infiltrante de mama derecha. En mamografía se objetivó una distorsión arquitectural en los cuadrantes externos (proyección craneocaudal derecha: Fig. 3.5), con representación en ecografía, de unos 19 mm. La RM prequirúrgica (imagen MIP: Fig. 3.6) ayudó a determinar con más precisión el tamaño tumoral de la lesión ya diagnosticada de la mama derecha, de unos 50 mm de eje máximo. Además, identificó en la mama contralateral un nódulo hipercaptante de 5 mm, del que se realizó ecografía dirigida y posterior biopsia ecoguiada con resultado de carcinoma ductal infiltrante GN2GH2. Los tamaños tumorales de las lesiones medidas en resonancia se confirmaron en las piezas quirúrgicas

verificación histológica de dichas lesiones cuando estas van a condicionar un cambio en el manejo quirúrgico de las pacientes. De esta manera evitaremos realizar cirugías más extensas de lo necesario.

Mediante una ecografía dirigida podremos detectar y dirigir la biopsia en la mayoría de los casos, pero cuando esto no sea posible habría que utilizar sistemas de biopsia guiados por RM.

Pacientes que han tenido CM en el pasado

Las mujeres con antecedente personal de CM tienen riesgo de recurrencias locorregionales (aproximadamente un 5 % en los primeros 5 años), así como de padecer un segundo tumor primario tanto en la mama ipsilateral como en la mama contralateral.

La detección precoz de las recurrencias o de un segundo primario es importante, ya que aumenta la supervivencia a largo plazo. En este sentido, la RM ha demostrado ser muy útil, ya que ayuda a diferenciar

entre tejido cicatricial y recurrencias tumorales. En particular, las áreas que no realzan tras contraste tienen un elevado valor predictivo negativo (VPN) para malignidad (88-96 %). La RM está indicada especialmente cuando existen dudas en técnicas convencionales para diferenciar entre los cambios postratamiento y recurrencias, y debido a su elevado VPN también puede utilizarse para excluir lesiones sospechosas de recurrencia local, evitando realizar biopsias innecesarias.

Otras indicaciones

Búsqueda del tumor primitivo en casos de carcinoma oculto: en el caso de pacientes que presenten una adenopatía axilar metastásica con sospecha de que el tumor primario sea de origen mamario.

Telorragias no aclaradas por técnicas clásicas.

Solución de imágenes de dudoso significado en las técnicas convencionales: se debe al elevado VPN de la RM. Puede utilizarse para tomar decisiones acerca de imágenes sin

calcificaciones que no son típicamente benignas, pero tampoco suficientes como para indicar biopsia. El ejemplo más común son las asimetrías o las pseudodistorsiones visibles en la mamografía, donde una RM negativa podría excluir la posibilidad de cáncer.

Evaluación de integridad de prótesis y expansores: se utilizan secuencias axiales, coronales y sagitales con diferentes protocolos de excitación de agua, grasa o silicona. La administración de contraste no es necesaria.

4 | PROTOCOLO ABREVIADO DE RM

La mamografía es una herramienta de cribado efectiva que ha demostrado reducir la mortalidad por CM. Sin embargo, el aumento de la densidad mamaria está fuertemente asociado a un descenso de la sensibilidad en la mamografía y a un riesgo incrementado de carcinomas de intervalo. La elevada densidad mamaria conlleva además un riesgo inherente de padecer CM, tres veces mayor en los patrones heterogéneamente densos y seis veces superior en el extremadamente denso, comparado con mamas de predominio adiposo.

La RM ha demostrado ser la técnica con mayor sensibilidad para detectar CM, por ello su uso ha sido recomendado para el cribado en mujeres con mamas densas y en aquellas con riesgo incrementado de desarrollar CM.

El cribado mediante RM conlleva una elevación de los costes y largos tiempos de ocupación de máquina y de lectura. Por ello, el uso de un protocolo abreviado (PA), que permita reducir los tiempos de adquisición y lectura, así como un ahorro de recursos, es prometedor.

Varios estudios han demostrado similares valores de sensibilidad (100 %) y especificidad (94 %) para el PA y para el protocolo completo. En algunos artículos se comenta que la falta de información cinética y la reducción de secuencias tras contraste podrían no afectar significativamente a la precisión diagnóstica.

El cribado con RM disminuiría el diagnóstico de CM poco agresivos, ya que podrían pasar desapercibidos carcinomas *in situ* de bajo grado por tener menor vascularización, y evitaríamos el infradiagnóstico de

carcinomas agresivos, que se detectarían en un estadio más temprano, lo que podría tener un impacto en la mortalidad y morbilidad del CM. Por este motivo, múltiples autores defienden el empleo de la mamografía y la RM para detectar respectivamente CM *in situ* e infiltrante.

La mayoría de los PA tienen un tiempo de adquisición inferior a 10 minutos, planteando realizar una secuencia T_1 antes y después de administrar contraste al 1.º/2.º minuto. Incluir una secuencia potenciada en T_2 o una secuencia de difusión puede aportar información adicional para un mayor rendimiento diagnóstico.

Los estudios de RM para el cribado requieren la administración intravenosa de contraste con gadolinio. Existe una cierta preocupación porque recientemente se ha demostrado que el gadolinio se deposita en el cerebro y otros tejidos, aunque se desconoce todavía su implicación clínica. Por ello, se están intentando desarrollar protocolos sin contraste que tengan la misma sensibilidad. En este contexto, la secuencia de difusión adquiere relevancia, aunque presenta limitaciones en lesiones pequeñas y en realces no masa.

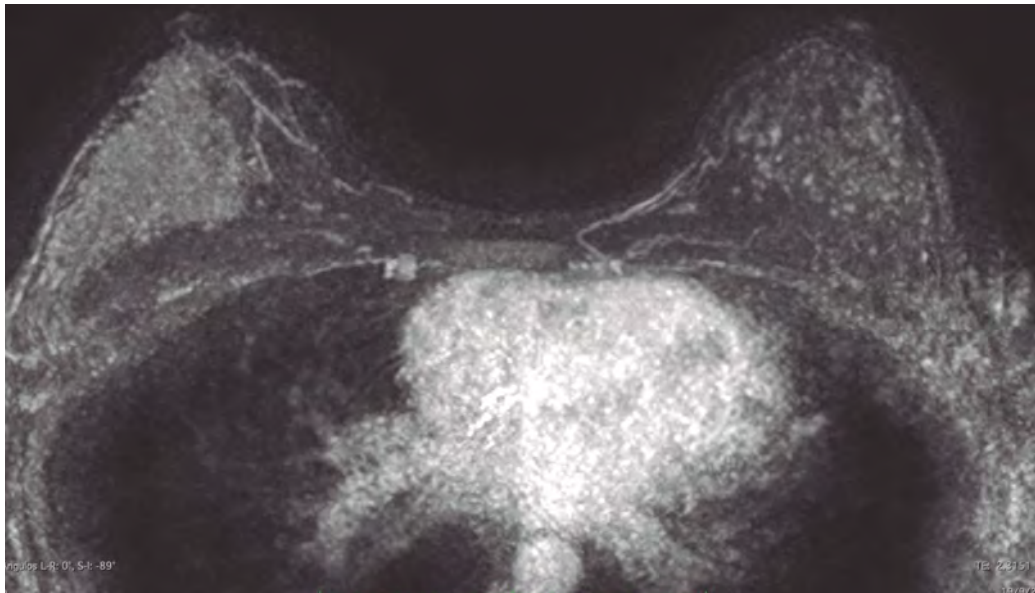


Fig. 4.1: mujer de 42 años con mama densa, antecedente familiar de CM de primer grado y estudio de mamografía/ecografía normal. La RM con PA (imagen MIP) mostró un extenso RNM de unos 60 mm ocupando los cuadrantes externos de la mama derecha, que fue biopsiado con resultado de CDIS de alto grado

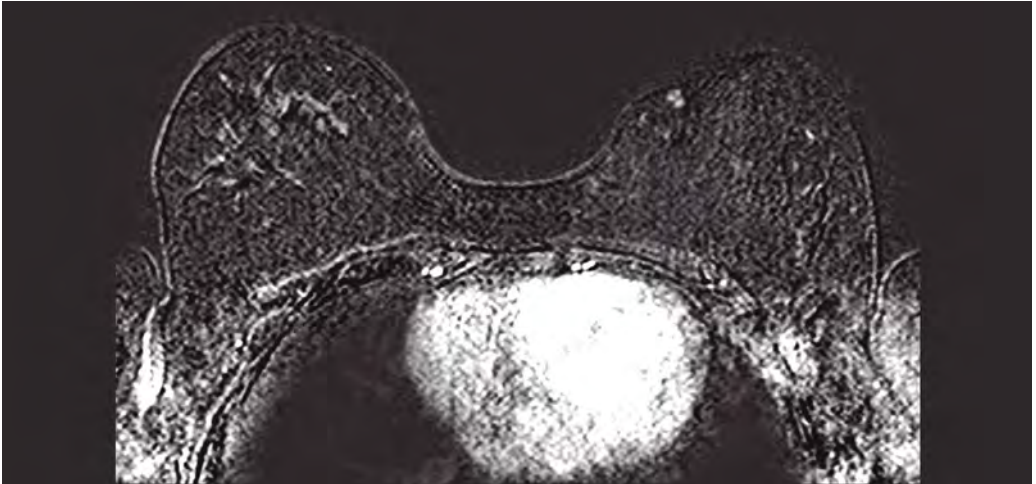


Fig. 4.2: mujer de 49 años con antecedente de tratamiento conservador bilateral en 2015 y estudio de mamografía/ecografía sin hallazgos de sospecha. La RM con PA (imagen sustracción 2.º minuto) identificó un realce nodular de 7 mm en el plano superficial de intercadrantes internos de la mama izquierda, coincidente con la cicatriz quirúrgica. Dicho hallazgo se biopsió mediante ecografía dirigida con resultado de carcinoma ductal infiltrante en dermis de grado 2 de Nottingham

BIBLIOGRAFÍA



1. Mann RM, Cho N, Moy L. Breast MRI: State of the Art. *Radiology*. 2019;292(3):520-36.
2. 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 Pt A):408-14.
3. Drukteinis JS, Gombos EC, Raza S, Chikarmane SA, Swami A, Birdwell RL. MR Imaging Assessment of the Breast after Breast Conservation Therapy: Distinguishing Benign from Malignant Lesions. *Radiographics*. 2012;32(1):219-34.
4. Pham R, Marshall H, Plecha D. Abbreviated Protocol Breast MRI. *AJR Am J Roentgenol*. 2020;215(3):765-9.
5. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, Decker T, Federico M, Gilbert FJ, *et al*. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer*. 2010;46(8):1296-316.
6. Newell MS, Giess CS, Argus D, Freer P, Friedewald S, Green ED, *et al*. ACR practice parameter for the performance of contrast-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) of the breast. Reston, VA: American College of Radiology; 2018.
7. Marino MA, Helbich T, Baltzer P, Pinker-Domenig K. Multiparametric MRI of the breast: a review. *J Magn Reson Imaging*. 2018;47(2):301-5.



8.7

MAMOGRAFÍA CON CONTRASTE



María José Zubeldía Luzzi

En el diagnóstico del cáncer de mama la imagen es fundamental, especialmente la mamografía, que con el paso de los años ha ido mejorando su calidad gracias a las múltiples mejoras técnicas y aumentando así su sensibilidad. En esta búsqueda de conseguir un mejor rendimiento diagnóstico nació la idea de asociar contraste endovenoso con la mamografía digital que resultó en la aparición de la mamografía con contraste, también denominada CEM por su acrónimo inglés *contrast-enhanced mammography*, aunque existen otras denominaciones, como mamografía con realce de contraste espectral (o de energía dual) (CESM, *contrast-enhanced spectral mammography*) o mamografía digital con contraste (CEDM, *contrast enhanced digital mammography*).

La mamografía con contraste se fundamenta en la neovascularización tumoral debida a varios procesos que resultan en la formación de neovasos sanguíneos deficientes, anárquicos y con permeabilidad alterada lo que se manifiesta en un aumento de afluencia sanguínea hasta el tumor, traducida en la hipercaptación precoz de contraste. Así, las lesiones con captación precoz e intensa del contraste conllevan mayor probabilidad de malignidad.

La CEM comparte con la mamografía convencional muchos puntos a favor, como ser un método de bajo coste, rápido y bien tolerado por las pacientes siendo su beneficio adicional aportar información funcional, con similitud cercana a la de la resonancia magnética (RM), mostrando una sensibilidad alta que se estima entre el 92 y el 100 % y con valores del 93 % para valor predictivo positivo y del 85 % para valor predictivo negativo, siendo su especificidad variable (41 al 88 %).

La RM es actualmente considerada como el método funcional estándar en mama; sin embargo, debido a los múltiples resultados satisfactorios de los estudios que han comparado ambos métodos, la CEM se ha posicionado en un lugar muy beneficioso, y su futuro es prometedor. Una de sus utilidades importantes, más allá de ser un método opcional a la RM, es mejorar la sensibilidad de la mamografía convencional en el diagnóstico de cáncer en las mamas densas (patrones C y D), pasando de una sensibilidad de 62,9 % a una del 92,7 % aproximadamente. Además, existen otras aplicaciones clínicas en las que es útil que se detallarán más adelante.

1 | CONSIDERACIONES TÉCNICAS

La técnica de mamografía asociada a contraste ha pasado por distintas modalidades en su evolución hacia la técnica que utilizamos hoy en día. El contraste endovenoso en mama se utilizó por primera vez en 1985 como una angiografía por sustracción digital mediante un catéter colocado en la vena antecubital que alcanzaba la vena cava superior y tras instilar contraste se obtenían múltiples adquisiciones secuenciales de imágenes mamarias. No obstante, no tuvo buenos resultados diagnósticos iniciales, por lo que se desestimó continuar con esta técnica.

Posteriormente, se desarrollaron en paralelo la mamografía con realce de contraste espectral (o de energía dual) (CESM) y la mamografía con realce de contraste con técnica de sustracción temporal (TCEM, *temporal contrast-enhanced mammography*). En la TCEM se coloca a la paciente en el mamógrafo y se toma una sola proyección, primero una adquisición basal sin contraste y posteriormente, tras inyectar el contraste, se adquieren imágenes secuenciales, una imagen por minuto durante 4-10 minutos. Finalmente, se sustrae la imagen

basal de las obtenidas con contraste. Esta técnica solo permitía valorar una mama y en una proyección, además suponía mantener la compresión de la mama durante al menos 10 minutos, lo que era muy mal tolerado y generaba artefactos de movimiento que reducían la calidad. Además si bien uno de sus teóricos puntos a favor era que las curvas de captación serían reproducibles a las de RM, se observó en la práctica que no iba a ser así, pues la compresión mamaria alteraría las curvas habituales vistas en la RM, incluso una compresión tan duradera generaría un realce subóptimo.

Finalmente, la CESM o CEM, técnica actualmente utilizada, consiste en inyectar contraste a la paciente y esperar 120 s para comenzar a realizar las proyecciones habituales (CC y OML) de cada una de las mamas, pero obteniendo dos imágenes consecutivas en cada proyección: la primera con baja energía (26-31 kVp) y otra de alta energía (45-49 kVp). Estos valores están fundamentados en el kilovoltaje límite de absorción de energía del yodo, por lo que por debajo de este límite el yodo no se verá (imagen de baja energía). Un *software*

de posprocesado asocia las dos imágenes dando una imagen de superposición donde solo están presentes las lesiones captantes similares a la secuencia de RM. Esta técnica es mucho mejor tolerada, pues la mama se descomprime para la toma de las distintas proyecciones y permite valorar ambas mamas y obtener en el mismo acto una imagen similar a la mamografía convencional y la imagen combinada con las áreas de captación. La secuencia de la adquisición de proyecciones es variable y se estipula en cada centro, pero debe seguirse siempre el mismo patrón

para todas las pacientes para facilitar la comprensión y lectura. Una sugerencia puede ser: proyección CC de mama patológica, CC de mama contralateral, OML de mama patológica y OML de mama contralateral. El tiempo entre proyecciones no debe ser mayor a 20 s y el tiempo total del procedimiento, de 8 minutos. De ser necesario completar con proyecciones adicionales, estas deberán hacerse no excediendo los 10 minutos, pues posteriormente, debido al lavado del contraste, las imágenes serían subóptimas (**Fig. 1.1**).

► Inyección de CTE

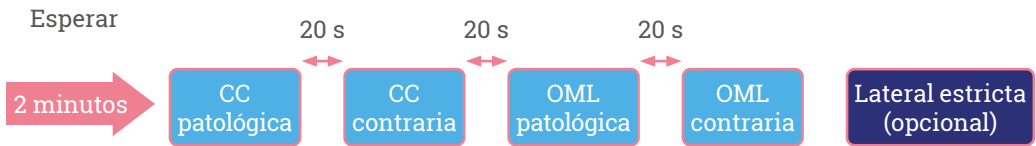


Fig. 1.1: protocolo de adquisición

Esta técnica requiere un mímógrafo adaptado que permita realizar el proceso de solapamiento de imágenes anteriormente explicado (tecnología de doble energía) y un *software* para el posproceso de la imagen adquirida. La cantidad de contraste es de 1,5 ml/kg de contraste yodado de baja osmolaridad (nunca más de 150 ml) a una velocidad de 2-3 ml/s

y posteriormente una infusión de suero fisiológico.

Algunos equipos en el mercado permiten asociar la imagen de la CEM con tomosíntesis en la adquisición de baja energía, y está en proyecto hacer una imagen combinada de tomosíntesis-CEM.

2 | INFORME RADIOLÓGICO

Recientemente se ha publicado la primera versión sobre el léxico BI-RADS a utilizar en la CEM. Se basa en una conjunción entre el lenguaje descriptivo de la mamografía general y el de los realces en resonancia. En el informe debe ser conciso y organizado, se debe constatar primero la composición/ patrón mamario según clasificación ACR y el realce parenquimatoso de fondo (RPF), grado y simetría o asimetría (mínimo, leve, moderado o marcado; simétrico o asimétrico).

En cuanto a la descripción de los hallazgos, los que solo son visibles en la imagen de baja energía se describen de forma similar al BI-RADS de mamografía indicando que no asocian realce. Los que son solo visibles en imagen con contraste se describen según sean imágenes de tipo masa o no masa. En las lesiones masa se menciona la forma (oval, redondeada, irregular), los márgenes (circunscritos, no circunscritos irregulares o no circunscritos espiculados) y las características del realce (homogéneo, heterogéneo o realce en anillo). En las imágenes con realce no masa se debe describir distribución del realce (difuso, múltiples

regiones, regional, focal, lineal o segmentario) y el patrón de realce (homogéneo, heterogéneo o en empedrado). Los realces asimétricos, que son aquellos que solo se ven en una proyección, se clasifican en homogéneos o heterogéneos. En todos los realces también se indica su intensidad (leve, moderada y alta) en relación con el RPF.

En los casos en los que lesiones en la adquisición de baja energía tengan asociado realce se mencionarán las características morfológicas según los criterios BI-RADS de mamografía y se completa indicando el patrón de realce interno e intensidad de realce, como fue explicado anteriormente. Además, incluimos la correlación entre ambas, es decir, si la lesión mamográfica muestra realce parcial o completo en las imágenes sustraídas, si el realce se extiende más allá de la lesión o si la lesión mamográfica no muestra contraste pero existe realce adyacente a la misma. Si son microcalcificaciones, distorsión o una asimetría las características del área de realce deberán ser descritas usando el léxico mencionado para la imagen con contraste.

De todos estos hallazgos debe constar en forma precisa la localización, las medidas y extensión, así como otras consideraciones de interés para la adecuada valoración de la paciente como son presencia de retracción-signos de invasión del pezón o de la piel, engrosamiento cutáneo, adenopatías.

Siempre que sea posible hacer comparaciones con otros estudios debe indicarse el tipo, fecha y diferencias o estabilidad en los hallazgos.

Al igual que en otros estudios de imagen mamaria al cierre del informe debe asignarse una categoría BI-RADS.

En la interpretación final de los hallazgos en ambas técnicas debe tenerse en cuenta que:

- Los hallazgos en la imagen de baja energía modificarán su grado de sospecha según asocien realce en la imagen recombinada (no aplicable a las microcalcificaciones).
- Lesiones benignas pueden captar contraste, en este caso las características semiológicas de la imagen de baja energía y del realce permitirán orientar el grado de sospecha.
- La esencia de la imagen recombinada es identificar la captación de contraste y características del realce.
- La ausencia de realce permite descartar con alta probabilidad malignidad.

3 | INDICACIONES - APLICACIONES CLÍNICAS

Sus indicaciones no están estipuladas todavía en un algoritmo diagnóstico específico, pero existen múltiples publicaciones en las que ha demostrado su utilidad en distintos contextos y, seguramente, a corto plazo, tenga su lugar establecido

dentro del diagnóstico para el cáncer de mama. Por el momento su indicación fundamental es como opción para aquellas pacientes que tienen imposibilidad para realizar una RM mamaria y en las que haya necesidad de realizar un estudio dinámico.

En este conjunto se incluyen:

- Estadificación de pacientes con cáncer de mama, lo que permite el diagnóstico de lesiones asociadas (multicentricidad, multifocalidad, bilateralidad) (**Fig. 3.1** y **3.2**). La CEM ha demostrado tener una excelente concordancia entre el realce con el tamaño tumoral real con ligera sobrestimación de 2 mm aproximadamente. Para consignar de forma más

precisa las medidas anteroposterior, transversa y craneocaudal del tumor, es preferible realizar las mediciones en proyecciones CC y hacer una proyección adicional lateral estricta. La CEM permite también diagnosticar y valorar la extensión del componente ductal asociado, así como de los carcinomas lobulillares, con resultados similares a los de la RM.

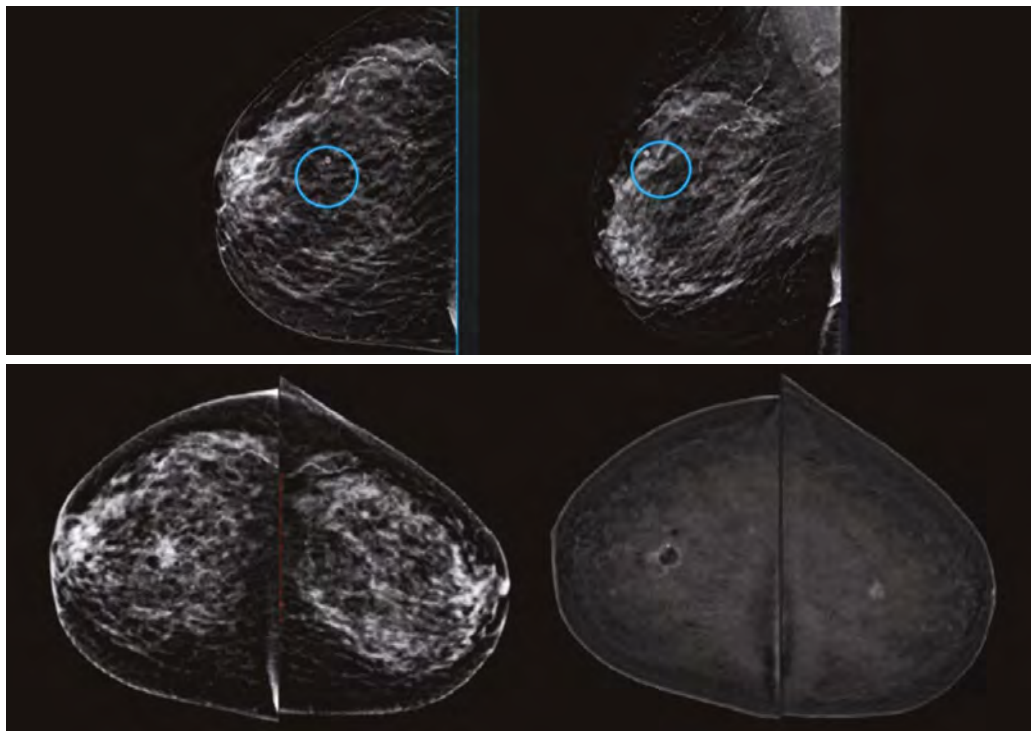


Fig.3.1: diagnóstico de lesión contralateral. Paciente con mama de densidad ACR C. En las imágenes superiores se observa en UCS de la mama derecha un nódulo espiculado, fue biopsiado con resultado de CDI de mama. La paciente no aguantó el estudio de RM por lo que se realizó CEM para estadificación. En la mama derecha se observan en la mamografía convencional los cambios posbiopsia que en la CEM asocia un realce en anillo sugestivo de lesión residual, y en la mama contralateral otro nódulo sospechoso hipercaptante imperceptible en las imágenes sin contraste, el que se biopsia con resultado también de CDI

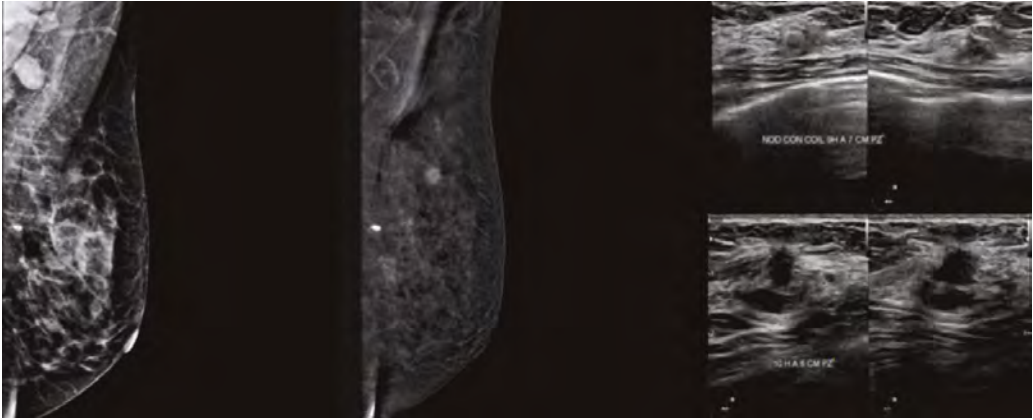


Fig. 3.2: lesiones multifocales: paciente con diagnóstico de cáncer de mama (nódulo con marcador en anillo). Se le realiza CEM para estadificación y se detecta otro nódulo sospechoso, sobre el que se realiza ecografía dirigida y biopsia; resultando también maligno

○ Seguimiento de pacientes en tratamiento neoadyuvante. De forma similar a la estadificación del cáncer de mama, permite valorar las modificaciones en el tamaño-volumen tumoral o modificaciones del realce asociado de las lesiones (**Fig. 3.3**); sin embargo, la

cuantificación de las variaciones de la intensidad de captación se realiza de forma observacional, sin posibilidad de valorar modificaciones de la curva cinética o de secuencias de difusión como en la RM.

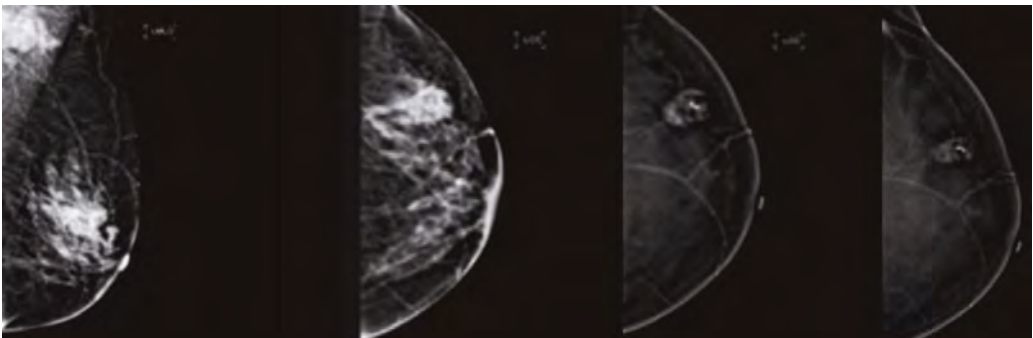


Fig. 3.3: paciente con nódulo palpable en mama izquierda. Imágenes de baja energía área nodular heterogénea de alta densidad, irregular, muestra en imagen de sustracción realce heterogéneo mayormente coincidente con la extensión en la mamografía convencional biopsiada con resultado de CDI (marcador en su interior). Existen además adenopatías axilares hipercaptantes (visibles en MOL). La mama contralateral (no mostrada) no tenía realces de sospecha. En la imagen de la derecha se observa el control tras iniciar neoadyuvancia con disminución de tamaño

- Valoración de pacientes sintomáticas con mamografía negativa o pacientes con lesiones de baja sospecha de malignidad en

las que un estudio de CEM negativo casi descartaría una lesión maligna por su alto valor predictivo negativo (**Fig. 3.4**).

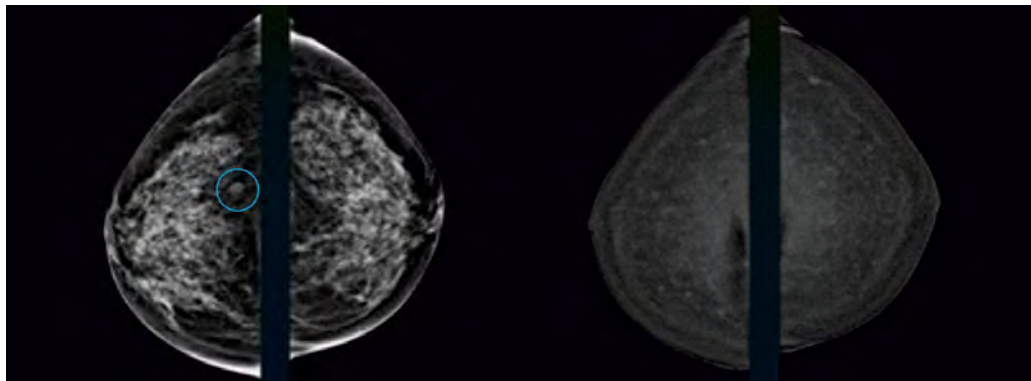


Fig. 3.4: en la mamografía convencional se observa en el plano posterior de la región central una imagen nodular subcentimétrica. En la técnica con contraste no muestra realce concluyendo el estudio como BI-RADS 2. Como hallazgo se muestra un ganglio intramamario en cuadrantes externos de mama izquierda

- Valoración de pacientes con mamas densas (ACR C y D) en las que la sensibilidad de la mamografía convencional se encuentra notablemente disminuida; además la densidad mamaria es un factor de riesgo para el cáncer de mama, por lo que en este grupo de pacientes la mamografía con contraste mejoraría el diagnóstico precoz de lesiones malignas.
- Búsqueda de tumor primario oculto en pacientes con diagnóstico de metástasis de origen mamario.
- Pacientes de moderado y alto riesgo de desarrollar cáncer de

mama en las que el rédito diagnóstico de la mamografía es bajo. En este grupo de pacientes existe un subgrupo con mayor sensibilidad a la radiación (pacientes con mutación genética, principalmente BRCA1 y BRCA2, mujeres jóvenes tratadas con radioterapia por linfoma), por lo que en este grupo lo recomendado es realizar controles mediante RM; la CEM, al aumentar la dosis de radiación, estaría desaconsejada. Sin embargo, hay otro grupo de mujeres de alto y moderado riesgo (antecedentes familiares, antecedentes personales de cáncer de mama, mama densa ACR

C o D) en las que no existe riesgo aumentado de radiación y en las que la CEM es una opción, incluso algunos autores muestran resultados que la posicionan mejor que la mamografía digital como técnica de primera línea debido

a su mayor sensibilidad, especialmente útil para la valoración de mama densa. En las pacientes postquirúrgicas permite diferenciar cicatrices postquirúrgicas de recidiva tumoral.

4 | COMPARACIÓN ENTRE TÉCNICAS. VENTAJAS E INCONVENIENTES

En el diagnóstico de cáncer de mama el método de primera línea es la mamografía convencional, acompañada o no del ultrasonido, con una sensibilidad del 50-87 %, según la densidad mamaria. La CEM tiene mayor sensibilidad y especificidad que la mamografía convencional y es similar a la RM lo que la convierte principalmente en una modalidad alternativa a la RM. A diferencia de esta, el tiempo de adquisición es menos (si bien existen protocolos de RM abreviados), hay menos ruido y es más cómoda, lo que implica que es mejor tolerado por las pacientes, sobre todo en casos de claustrofobia o de limitaciones físicas. Además, puede usarse en casos de implantes metálicos incompatibles con RM.

Otras ventajas en la utilización de la CEM es el menor coste y mayor accesibilidad. Puede implementarse en lugares que trabajen con

mamografía de forma mucho más sencilla que una RM y con requerimientos más sencillos y en menos espacio. Los mamógrafos que se utilizan para la CEM pueden incluir tomosíntesis en la imagen de baja energía y actualmente se está trabajando en imágenes conjuntas de tomosíntesis con contraste (CET, *contrast-enhanced tomosynthesis*). Uno de los mayores metanálisis realizados sobre esta modalidad mostró una precisión diagnóstica similar a la de la CEM y la RM, no siendo significativamente mayor.

Respecto a la curva de aprendizaje de la CEM, es poco pronunciada, sobre todo en radiólogos experimentados en lectura de imágenes mamográficas y de resonancia mamaria, pues las características de los hallazgos en la imagen de baja energía son similares a los de mamografía, y los realces, superponibles en

gran medida a los visualizados en la RM.

Una de las principales desventajas de la técnica es que aumenta significativamente la dosis de radiación de la mamografía desde el 20 hasta un 80 %, variando según los equipos de diagnóstico y la densidad mamaria, aunque las dosis están siempre dentro de las pautas de la ley de estándares de calidad para mamografía y no es un aumento importante para el riesgo a lo largo de la vida.

La utilización de contraste endovenoso yodado trae asociada la posibilidad de reacciones adversas al medio de contraste que el personal que realiza la técnica debe saber identificar y responder, y no puede realizarse en pacientes con

antecedentes de reacción adversa al yodo sin premedicación. Además, existe la posibilidad de inducir una nefropatía, principalmente en pacientes con antecedentes de daño renal; no obstante, en pacientes sin antecedentes relevantes se considera un riesgo insignificante, por lo que es importante una buena anamnesis y tener una historia clínica completa sobre las pacientes.

Otra cuestión importante que disminuye el rédito diagnóstico y la sensibilidad es la presencia de prótesis mamaria, pues existen artefactos que dificultan una adecuada valoración (**Fig. 4.1**). En cuanto a los siliconomas secundarios a inyección directa de silicona líquida en las mamas, producen tal artefacto que la imagen resultante es inservible para el diagnóstico.

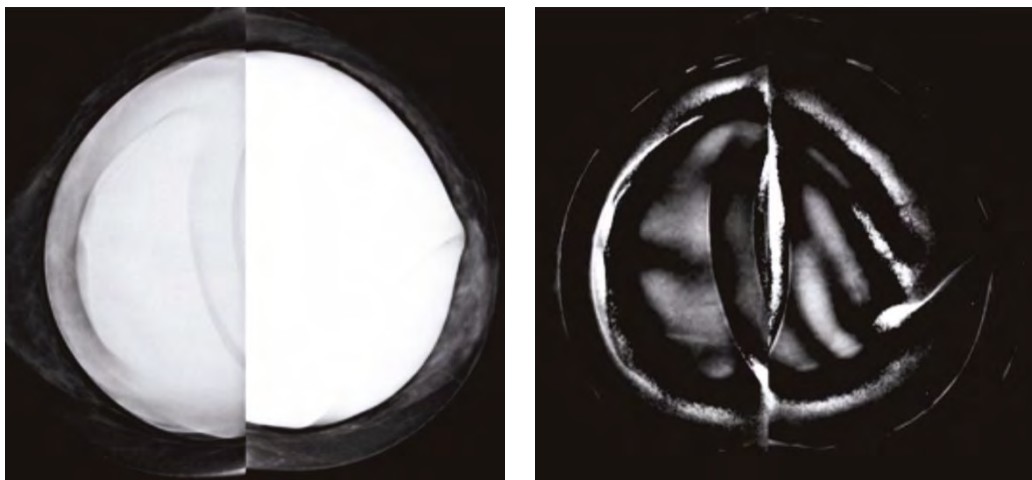


Fig. 4.1: artefacto producido por prótesis mamarias

5 | RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO

Como con cualquier otro método, existen tanto falsos positivos como falsos negativos. En los falsos negativos la heterogeneidad tumoral es un componente fundamental; existen algunos grupos de tumores con menor realce o con una distribución del realce que se mimetiza con el realce parenquimatoso de fondo, como es el caso de los carcinomas lobulillares o los mucinosos. También, como sucede en la RM, los CDIS (carcinoma ductal *in situ*) no siempre tienen asociado realce; en este caso la CEM muestra como ventaja frente a la RM que las microcalcificaciones tumorales son visibles, por lo cual las calcificaciones sospechosas deben biopsiarse independientemente del realce en las imágenes CEM, ya que en algunos casos como CDIS de bajo grado pueden no asociar realce. En el caso del CDIS no calcificado y sin realce asociado resulta difícilmente diagnosticable por cualquier método. También se producen falsos negativos en casos de lesiones muy posteriores, mediales, laterales o axilares que queden fuera del campo. Como promedio se estima un 4-5 % de falsos negativos.

Si bien es la RM la técnica de referencia para estadificación de cáncer de mama a nivel local por su alta sensibilidad, muestra menor especificidad con gran cantidad de falsos positivos, con el consiguiente aumento en el número de biopsias. En cambio, la mamografía con contraste ha demostrado menor número de falsos positivos, por tanto, mayor especificidad que la RM. Los falsos positivos de la CEM estarían constituidos mayormente por lesiones benignas que son hipercaptantes, como fibroadenomas, hamartoma, necrosis grasa, papilomas, cicatriz radial y ganglios intramamarios, entre otros (**Fig. 5.1 y 5.2**). Además, pueden existir zonas de realce glandular asimétrico que pudieran inducir cierta sospecha. Para la mayoría de lesiones benignas hipercaptantes, el combinar otros descriptores (como morfología, márgenes, hallazgos asociados) y correlacionarlos con los antecedentes clínicoquirúrgicos y la estabilidad de las lesiones ayuda a definir el grado de sospecha. Los porcentajes reportados de falsos positivos son del 3-6 %.

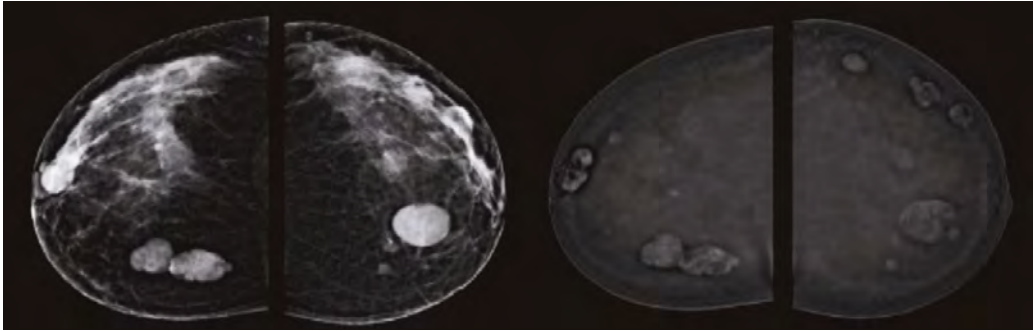


Fig. 5.1: *nódulos bilaterales benignos. Paciente claustrofóbica con mama densa con varios nódulos circunscritos, ovalados, bilaterales, algunos de márgenes ocultos en mamografía. En la CEM se observa tenue captación de contraste de los nódulos, algunos de realce homogéneo y otros heterogéneo con zonas internas hipointensas que por sus características sugieren fibroadenomas. Todos ellos son similares, sin apreciarse ningún realce dominante. La paciente tenía estudios previos donde ya eran conocidos estos nódulos, no mostrando variaciones*

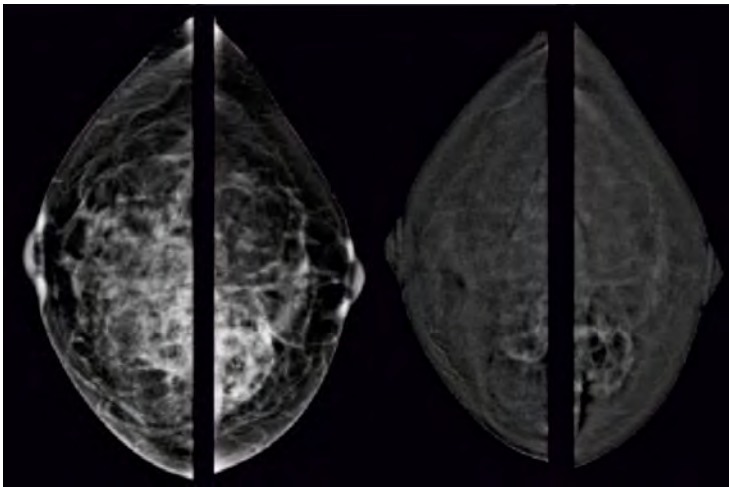


Fig. 5.2: *paciente con antecedentes de explante de prótesis. En la imagen de baja energía existen zonas de mayor densidad bilaterales con zonas grasas internas y que en la imagen de sustracción realzan en su zona periférica compatibles con necrosis grasa postquirúrgica*

CONCLUSIONES

Desde los inicios de la idea de adquirir imágenes mamográficas con contraste endovenoso para mejorar la calidad diagnóstica en el cáncer de mama han existido múltiples avances y mejoras en el método, de forma que la CEM se ha convertido

en un método diagnóstico reconocido en múltiples publicaciones científicas como comparable en resultados a la RM y con mejoría significativa en el diagnóstico del cáncer respecto a la mamografía (con valor predictivo positivo del 93 % y valor

predictivo negativo del 85 %) posicionándolo como un método con varias posibilidades de uso, y, que si bien no tiene todavía un papel claramente definido, más allá de como remplazo de la RM, cada vez hay más instituciones que la incluyen, sobre todo en Estados Unidos. Aunque cuenta con ciertas desventajas, sus

beneficios y posibilidades, así como la buena aceptación de la técnica por las pacientes, hacen que sea un método muy interesante para incluir en la valoración de pacientes seleccionadas y posiblemente, en no mucho tiempo, formará parte de los estudios rutinarios en la detección del cáncer de mama.

BIBLIOGRAFÍA



1. Dromain C, Thibault F, Muller S, Rimareix F, Delalogue S, Tardivon A, *et al.* Mamografía digital mejorada con contraste de energía dual: resultados clínicos iniciales. *Eur Radiol.* 2011;21:565-74.
2. Travieso-Aja MM, Pérez-Luzardo O. Utilidad clínica de la mamografía con contraste (CEM): una revisión de la literatura. *Revista de Senología y Patología Mamaria.* 2020;35(4):293-304.
3. 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.
4. Travieso Aja MM, Rodríguez Rodríguez M, Alayón Hernández S, Vega Benítez V, y Luzardo OP. Mamografía con realce de contraste mediante técnica de energía dual. *Radiología.* 2014;56(5):390-9.
5. Sogani J, Mango VL, Keating D, Sung JS, Jochelson MS. Contrast-enhanced mammography: past, present, and future. *Clin Imaging.* 2021;69:269-79.
6. Lee CH, Phillips J, Sung JS, Lewin JM, Newell MS. Contrast enhanced mammography (CEM) (A supplement to ACR BI-RADS® Mammography 2013). American College of Radiology; 2022. Disponible en: https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/BI-RADS/BIRADS_CEM_2022.pdf [último acceso: 12 de junio de 2023].
7. Huang H, Scaduto DA, Liu C, Yang J, Zhu C, Rinaldi K, *et al.* Comparison of contrast-enhanced digital mammography and contrast-enhanced digital breast tomosynthesis for lesion assessment. *J Med Imaging (Bellingham).* 2019;6(3):031407.
8. Aminololama-Shakeri S, Abbey CK, López JE, Hernandez AM, Gazi P, Boone JM, *et al.* Conspicuity of suspicious breast lesions on contrast enhanced breast CT compared to digital breast tomosynthesis and mammography. *Br J Radiol.* 2019;92(1097):20181034.
9. Jochelson MS, Lobbes MBI. Contrast-enhanced Mammography: State of the Art. *Radiology.* 2021;299(1):36-48.



8.8

INTERVENCIONISMO MAMARIO



Alejandro Tejerina Bernal
Alfonso Escalonilla García-Patos

Los objetivos de este capítulo son:

- Revisar los sistemas de biopsia percutánea mamaria guiados por imagen; sus indicaciones, ventajas y limitaciones.
- Revisar los sistemas de biopsia para tratamiento percutáneo de lesiones mamarias.

Gracias al desarrollo en las dos últimas décadas de los métodos de biopsia mamaria guiados por imagen, la biopsia quirúrgica ha desaparecido prácticamente, quedando relegada únicamente a algunos casos aislados. Algunas de estas situaciones son la discrepancia radiopatológica, es decir, lesiones sospechosas categoría BI-RADS 4 y 5 con resultado de biopsia no concluyente de malignidad y la imposibilidad técnica para realizar la toma de material.

Los métodos de diagnóstico por imagen de mama (principalmente mamografía, ecografía y resonancia magnética) también han mejorado enormemente aumentando su sensibilidad y especificidad; no obstante,

siempre que detectemos una lesión mamaria sospechosa, aunque el grado de sospecha sea bajo, deberemos proceder al análisis histológico utilizando las técnicas de biopsia percutánea incisional (BPI) (**Fig. 1**).

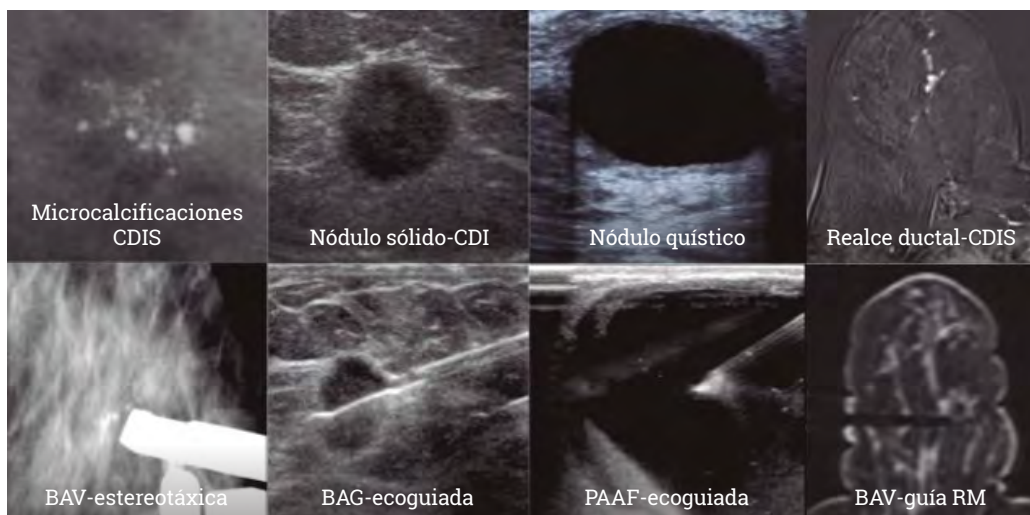


Fig. 1: diferentes hallazgos radiológicos y su método de biopsia correspondiente.

Se consideran procedimientos de BPI la punción aspirativa con aguja fina (PAAF), la biopsia con aguja gruesa (BAG) y la biopsia asistida por vacío (BAV).

La biopsia escisional percutánea (BEP) es aquella que tiene como objetivo extraer la totalidad de una lesión, bien para llegar a un diagnóstico o bien para extraer una lesión cuyo diagnóstico es ya conocido sin recurrir a la intervención quirúrgica.

PUNTOS A RESALTAR

Siempre que detectemos una lesión mamaria sospechosa, aunque el grado de sospecha sea bajo, deberemos proceder al análisis histológico utilizando las técnicas de biopsia percutánea incisional (BPI).

1 | PUNCIÓN CITOLÓGICA (PAAF)

La punción citológica mamaria fue el primer tipo de análisis anatomopatológico de muestras mamarias. Durante muchos años, junto con el análisis de secreciones, constituyó la pieza fundamental en el diagnóstico de lesiones mamarias.

A lo largo de los últimos 10 o 15 años, este tipo de punciones han ido siendo sustituidas por procedimientos biópsicos de extracción de muestra histológica: la biopsia con aguja gruesa (BAG) y posteriormente la biopsia asistida por vacío (BAV). Los motivos fundamentales para este cambio son sobre todo la concordancia tan alta que se obtiene entre las biopsias histológicas y el resultado del análisis operatorio frente a una concordancia mucho menor con la punción citológica. Además, a este hecho se une que cada vez existen menos anatomopatólogos con experiencia suficiente en análisis citológico mamario y los radiólogos han perdido interés en realizar la punción citológica por la gran cantidad de procesos de "muestra insuficiente o no representativa para el diagnóstico".

Técnica y material

La citología mamaria contempla la secreción o derrame del pezón, el raspado, el lavado ductal y la punción percutánea; esta es normalmente aspirativa, PAAF y la que tiene más relevancia radiológica.

Las muestras celulares que se consiguen deben obtenerse mediante agujas del menor calibre posible, por el menor riesgo de traumatismo local, menor contaminación hemorrágica y por penetrar mejor en las lesiones que las de mayor calibre. Los calibres preferiblemente utilizados son de entre 23 y 21 gauges (G).

La guía que se utiliza en los casos de lesiones no palpable es preferiblemente la ecografía por su comodidad y seguridad en el control de avance de la aguja.

Cuando la punta de la aguja se encuentre en el interior de la lesión, realizaremos la aspiración junto con movimientos de vaivén, así como variación del ángulo de incidencia de la aguja, con el fin de obtener una muestra más representativa. Una vez terminada la aspiración, liberaremos el émbolo de la jeringa y extraeremos

la aguja para realizar la extensión del material en "portas".

Ventajas e inconvenientes de la PAAF. Indicaciones actuales

La PAAF es un método sencillo, rápido, barato y poco cruento.

En contrapartida, existen inconvenientes importantes para tener en cuenta. La calidad de las extensiones es variable y el procedimiento es sumamente dependiente de un operador tanto en lo referente al radiólogo como al patólogo. La PAAF tiene escaso valor en el análisis de microcalcificaciones.

Las indicaciones actuales principales podrían considerarse las siguientes:

- Lesiones palpables sin representación por imagen.
- Estudio/evacuación de quistes.
- Estudio de adenopatías.
- Pacientes jóvenes (por debajo de 25 años) con mamas muy densas.
- Pacientes con problemas de coagulación.

2 | BIOPSIA CON AGUJA GRUESA (BAG)

En la actualidad, se trata del método de elección para el diagnóstico preoperatorio del cáncer de mama. Se trata de una técnica de alto rendimiento diagnóstico debido a su efectividad, seguridad, bajo coste y comodidad para las pacientes.

Las biopsias con aguja gruesa emplean agujas de corte o Tru-cut que son capaces de obtener un cilindro de tejido histológico. Se pueden utilizar bajo cualquier guía de imagen estereotáxica, RM y ecografía, aunque, con el desarrollo de

los sistemas de biopsia de vacío, lo habitual y recomendable es que se empleen bajo guía ecográfica.

PUNTOS A RESALTAR

Toda lesión sólida con características de sospecha, aunque sea baja o indeterminada, si muestra representación ecográfica, va a ser subsidiaria de biopsia con este método.

Técnica y material

Para la realización de la técnica se colocará a la paciente en posición oblicua con el brazo homolateral levantado.

La técnica ideal para este tipo de procedimientos es la de “manos libres” (*free hand*), en la que un único operador mantiene la sonda en una mano y en la otra la aguja; el objetivo es tener una alineación perfecta entre la lesión y la aguja en la trayectoria del haz de ultrasonidos.

Se emplean dispositivos de corte automáticos o semiautomáticos, de

calibres comprendidos entre 11 y 20 G, aunque las que se utilizan más frecuentemente son de 14 G, con avances comprendidos entre 18 y 25 mm. Se pueden utilizar avances más cortos (11 mm), en casos donde no exista espacio suficiente para realizar el avance.

Anestesiada la piel y el trayecto, se introduce la aguja hasta posicionarse a escasos milímetros de la lesión, después se avanza la cámara en el interior de esta, pudiendo realizar una recolocación de la aguja en el interior de la lesión y proceder a cortar la muestra (**Fig. 2.1**).

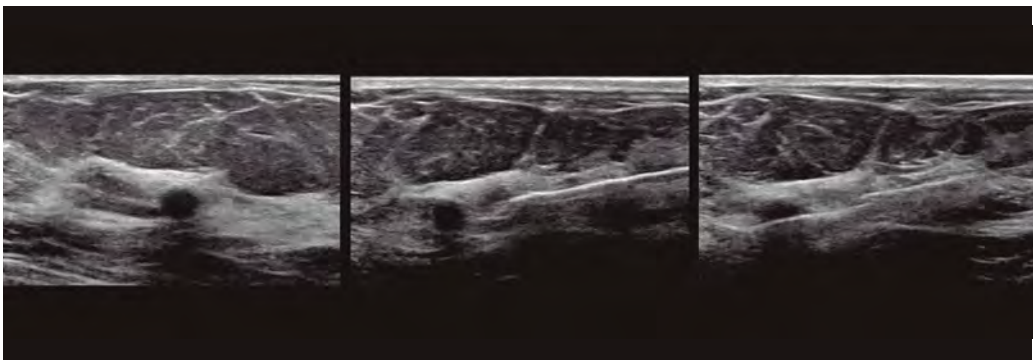


Fig. 2.1: procedimiento de biopsia con aguja gruesa guiado por ecografía

Ventajas e inconvenientes de la BAG. Indicaciones actuales

La BAG guiada por ecografía aporta una excelente seguridad diagnóstica con datos de sensibilidad y especificidad cercanos al 100 %. No está exenta totalmente de falsos negativos (cerca del 3 %), por lo que, ante sospecha alta de malignidad, BI-RADS 4C y 5 y resultado de ausencia de malignidad, se deberá considerar realizar una nueva biopsia.

Las complicaciones en general son poco frecuentes; las principales son el sangrado excesivo y el neumotórax, este último casi anecdótico si se realiza la técnica adecuadamente.

Las indicaciones actuales principales podrían considerarse las siguientes:

- Lesiones palpables y no palpables, categorías BI-RADS 4 y 5, visibles ecográficamente.
- Lesiones BI-RADS 3 como alternativa al seguimiento.
- Adenopatías axilares y supraclaviculares altamente sospechosas evitando, en algunos casos, realizar la técnica del ganglio centinela.
- Valoración de lesiones solo objetivadas en RM. Se denomina ecografía dirigida o anteriormente, "ecografía de *second look*".

Las principales limitaciones de esta técnica son su empleo en casos de microcalcificaciones y de distorsiones, donde el riesgo de infraestimación es alto.

3 | BIOPSIA ASISTIDA POR VACÍO (BAV)

Los sistemas de biopsia asistida por vacío se desarrollaron en la década de los 90 y aportaron la ventaja de obtener mayor cantidad de muestra por una única incisión llegando, incluso, a poder extirpar la lesión completa. Con ello se logró disminuir los casos de falsos negativos y el riesgo de infraestimación histológica.

Estos dispositivos pueden ser utilizados, al igual que la BAG, bajo cualquier tipo de guía de imagen mediante guía estereotáxica o tomobiopsia, guía ecográfica o mediante RM.

BAV con guía estereotáctica o tomobiopsia

Técnica y material

Los dispositivos de biopsia asistida por vacío pueden ser de dos tipos: con sistema de vacío externo y con sistema de vacío interno, integrado en la propia aguja.

Los calibres que se utilizan son de entre 7 y 12 G, estos últimos de calibre menor desarrollados para utilizarlos con ecografía.

La guía estereotáctica se basa en el cálculo de las coordenadas de situación de una lesión, a partir de la evaluación de los aparentes desplazamientos de la misma en dos imágenes mamográficas, obtenidas con angulaciones a 15-20° de la vertical sobre la lesión.

Se pueden utilizar dos tipos de estereotaxia: la vertical, que puede asociar un mamógrafo, o la horizontal en mesa prona con equipo radiológico independiente (**Fig. 3.1**).



Fig. 3.1: sistemas de biopsia estereotáctica-tomobiopsia vertical en mamógrafo y en prono en mesa dedicada

Recientemente se han desarrollado sistemas de tomobiopsia tanto verticales como en mesa prona dirigida. La mamografía con tomosíntesis ha demostrado poder detectar algunas lesiones ocultas en la mamografía 2D, especialmente distorsiones. Esto también ha supuesto un reto y una dificultad para

el manejo biópsico de estos casos que resultaban dificultosos con los sistemas de estereotaxia convencional. Estos sistemas de tomobiopsia permiten biopsiar lesiones ocultas en mamografía 2D y suponen una clara mejora tecnológica en este campo, ya que permite realizar biopsias complejas en menor tiempo.

PUNTOS A RESALTAR

La BAV estereotáxica o tomobiopsia se emplea para los casos de microcalcificaciones, casos de asimetrías focales y distorsiones que no muestran representación ecográfica (**Fig. 3.2**).

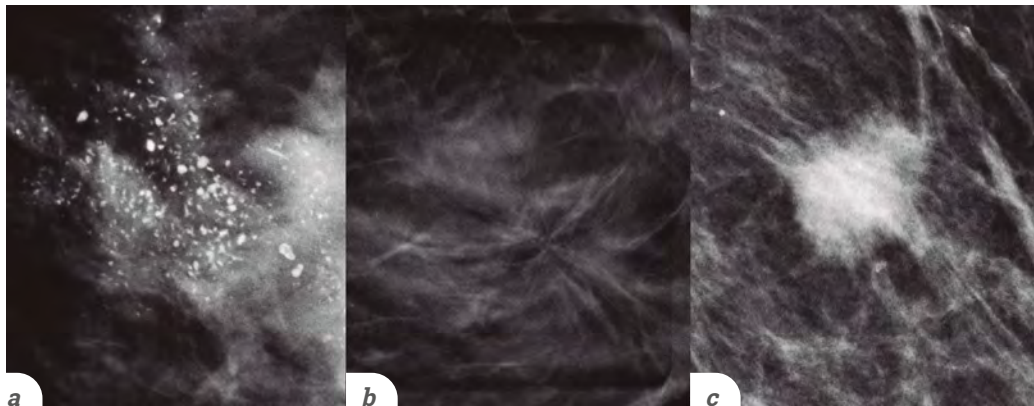


Fig. 3.2: a) microcalcificaciones; b) distorsión arquitectural; c) asimetría focal

Una vez la paciente se encuentra posicionada en la mesa, con la mama péndula introducida por el orificio de la mesa, se procede a la compresión de esta y a la localización de la lesión que se ha de biopsiar mediante una proyección a 0°

que nos aporta la información de la situación de la lesión en las coordenadas X e Y. A continuación, se realizan dos proyecciones estereotáxicas a cada lado de la primera proyección, +15° y -15°. Estas proporcionan la profundidad de la le-

sión, el eje Z basado en un sistema de coordenadas cartesianas o polares dependiendo de cada dispositivo comercial. En el caso de disponer de tomobiopsia, las proyecciones $+15^\circ$ y -15° son sustituidas por una proyección de tomosíntesis en la que directamente detectaremos el plano de corte donde se encuentra la lesión y elegiremos como "target".

Se introduce la aguja en la piel y se avanza la profundidad (Z), ayudados por la propia mesa. Dejaremos la punta de la aguja en la vecindad de la lesión y haremos unas proyecciones de comprobación para verificar que nos encontramos en la dirección adecuada. Después, se procede a la toma de muestras en número variable dependiendo de cada caso (Fig. 3.3).

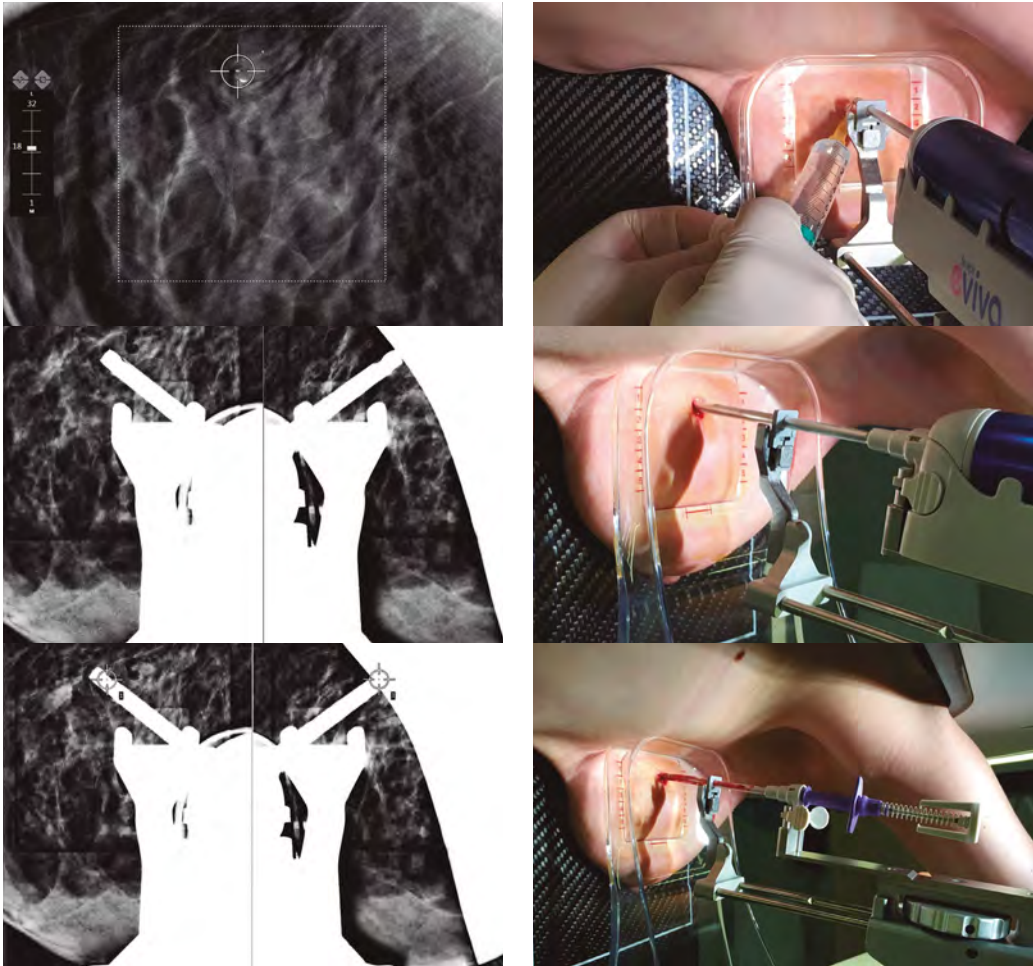


Fig. 3.3: pasos de la biopsia estereotáxica

Tras la extracción de las muestras, se debe realizar una proyección ampliada de los cilindros para

comprobar que hemos obtenido material (microcalcificaciones).

PUNTOS A RESALTAR

En los casos en los que se haya realizado una extirpación completa del agrupamiento de microcalcificaciones, se debe dejar un clip metálico (titanio generalmente) de marcado para que, en caso de tener que ampliar la exéresis quirúrgicamente, tengamos la referencia de dónde se encontraba la lesión.

Ventajas e inconvenientes de la BAV con guía estereotáxica. Indicaciones actuales

Las principales ventajas de biopsia, con cualquier sistema de vacío, es que vamos a obtener una calidad de muestra muy alta que disminuye enormemente el número de falsos negativos.

La guía radiológica ofrece la ventaja fundamental de que es algo menos operador dependiente que la guía ecográfica y que vamos a poder monitorizar el éxito en la biopsia, especialmente en los casos de microcalcificaciones, al comprobar que se encuentran en nuestra muestra.

Como inconvenientes caber reseñar el coste mayor y que se trata de un procedimiento más largo que los

realizados por ecografía y, por tanto, más incomodo para la paciente.

Las contraindicaciones relativas radican principalmente en alergias a los anestésicos locales o casos de obesidad extrema que imposibiliten la realización de la prueba.

Las indicaciones actuales principales podrían considerarse las siguientes:

- Acúmulos de microcalcificaciones.
- Asimetrías de densidad.

- Distorsiones mamográficas con escasa o nula representación ecográfica.
- Nódulos sin representación ecográfica.

BAV con guía ecográfica

Esta técnica no debe emplearse como alternativa a la BAG, ya que tiene un rendimiento diagnóstico similar con mayor probabilidad de efectos adversos, como son el hematoma, la reacción vasovagal, etc. Su principal utilidad es su empleo

en los casos de nueva biopsia ante una primera BAG por discrepancia radiopatológica, para obtener mayor cantidad de material histológico y como elemento terapéutico para extirpación completa de lesiones, como veremos más adelante.

BAV con guía por RM

La RM de mama es una técnica muy sensible y con una especificidad menor y se utiliza cada vez con un rango de indicaciones más alto.

Su alta sensibilidad hace que detectemos algunas lesiones que no se visualizan por los métodos convencionales, mamografía y ecografía.

PUNTOS A RESALTAR

Cuando la RM objetiva una lesión sin representación inicial con los otros métodos, se debe realizar una reevaluación mamográfica y ecográfica dirigida (anteriormente denominada ecografía de "*second look*") para tratar de localizar la lesión, interpretarla y, en caso de ser sospechosa y visible por mamografía o ecografía (hecho que ocurre en aproximadamente el 80 % de los casos), realizar la biopsia con guía de ultrasonidos o estereotáxica.

En los casos en los que las lesiones sospechosas son únicamente visibles por RM, se debe realizar

biopsia guiada por RM, preferiblemente mediante BAV.

Técnica y material en la BAV con guía de RM

En primer lugar, se debe realizar un estudio exhaustivo de la RM diagnóstica que indicó la biopsia para planificar el procedimiento.

La paciente se posiciona en decúbito prono, con la mama péndula sobre un agujero de la camilla y sujeta (sin compresión excesiva) por un sistema de palas que acopla un sistema de localización compatible con RM.

Una vez preparada la paciente, se procede a obtener el estudio de RM previa administración de contraste i.v. (gadolinio). Se realiza generalmente una secuencia 3D eco de gradiente potenciada en T₁.

Cuando localizamos la lesión, calculamos los ejes X e Y mediante el sistema externo de rejilla o pilar, y el Z, mediante la distancia de la lesión a la piel.

Localizada la lesión, anestesiemos la piel y todo el recorrido tangencial, al igual que hacemos en las BAV con guía estereotáxica. Después, en el punto correspondiente de la rejilla con una aguja introductora, hacemos camino hasta la profundidad Z deseada y, después, la sustituimos

por un marcador y volvemos a obtener una secuencia, comprobando que la punta de nuestro marcador se encuentra en la lesión. Comprobado esto, sustituimos el marcador por la aguja de biopsia de vacío fuera del imán y obtenemos las muestras.

Siempre que realicemos una biopsia por RM debemos dejar un clip de titanio por si fuera necesario la reintervención quirúrgica.

Ventajas e inconvenientes de la BAV guiada por RM. Indicaciones actuales

La ventaja fundamental de este tipo de técnica radica en evitar en lo posible biopsias quirúrgicas innecesarias de lesiones detectadas previamente por RM. En contrapartida, se trata de un procedimiento costoso, incómodo para la paciente y que requiere un alto nivel de entrenamiento y experiencia por parte del radiólogo que lo practica.

Las indicaciones actuales principales podrían considerarse las siguientes:

- Lesión focal mayor de 5 mm hiperceptante con características de sospecha y sin otra representación.
- Realces ductales, lineales y segmentarios con características de sospecha.

4 | SISTEMAS PARA TRATAMIENTO PERCUTÁNEO DE LESIONES MAMARIAS. BIOPSIA ESCISIONAL PERCUTÁNEA (BEP)

En los últimos años el papel del radiólogo de mama ha ido ganando protagonismo y hoy día puede realizar procedimientos con intención terapéutica.

El primer sistema empleado para exéresis completa de lesiones mamarias fue el sistema Site-Select o ABBI, actualmente desaparecido. Este empleaba cánulas grandes que extirpaban una única muestra

con diámetros que oscilan entre 15 y 22 mm. Se utilizaba la guía estereotáxica y se consideraba un procedimiento radioquirúrgico que debía practicarse de forma conjunta entre radiólogos, ginecólogos o cirujanos y anestelistas. Los costes, la agresividad del procedimiento y la dificultad que supone en algunos casos la colaboración entre distintos profesionales hizo que esta técnica no persistiera en el tiempo.

Sistema BAV para exéresis de lesiones

En la actualidad los sistemas para exéresis completa de lesiones mamarias más frecuentemente utilizados son los dispositivos de biopsia asistida por vacío (BAV) empleados con intención de exéresis completa.

Se trata de un procedimiento igual a la BIP con sistema BAV, pero obteniendo mayor cantidad de tejido. En ocasiones se denomina “doble corona” al realizar doble toma de muestra en cada huso horario, es decir, 24 muestras o las requeridas hasta la exéresis

completa de la lesión. Esto se traduce en que extraeremos la lesión de

forma completa, pero en pequeños fragmentos.

PUNTOS A RESALTAR

Las indicaciones fundamentales de este procedimiento son para exéresis de lesiones B3 o de potencial maligno incierto y algunas lesiones benignas para evitar algunas cirugías.

Existen estudios clínicos en marcha para demostrar su efectividad en el empleo de esta técnica en el tratamiento del carcinoma intraductal. Las limitaciones de esta técnica radican fundamentalmente en

que no se dispone de información acerca de márgenes quirúrgicos. La mayor cantidad de tejido extraído contribuye al aumento de los efectos secundarios de este, como son el hematoma y la reacción vasovagal.

5 | SISTEMA DE MARCADO DE LESIONES MAMARIAS

En ciertos casos se implantarán marcadores metálicos para poder localizar lesiones mediante clips metálicos. Son pequeños marcadores metálicos, generalmente de titanio, que se implantan en la mama para poder posteriormente localizar una lesión; se realizan generalmente después de la biopsia. Las indicaciones fundamentales son las siguientes:

- Tras biopsia de lesión sutil o de pequeño tamaño.
- Tras biopsia de lesión que produce hematoma moderado o importante que pueda dificultar la posterior localización de la lesión.
- Tras biopsia con exéresis completa de la lesión como, por ejemplo, grupos pequeños de microcalcificaciones.
- Tras BAV guiada por RM.
- Previo al inicio de tratamiento neoadyuvante.

BIBLIOGRAFÍA



1. O Flynn EAM, Wilson ARM, Michell MJ. Image-guided breast biopsy: state-of-the-art. *Clinical Radiology*. 2010;65:259-70.
2. Basset LW, Mahoney MC, Apple SK. Interventional breast imaging: current procedures and assessing for concordance with pathology. *Radiol Clin North Am*. 2007;45(5):881-94.
3. Bhatt AA, Whaley DH, Lee CU. Ultrasound-Guided Breast Biopsies: Basic and New Techniques. *J Ultrasound Med*. 2021;40(7):1427-43.
4. Bruening W, Fontanarosa J, Tipton K, Treadwell JR, Lauenders J, Schoelles K. Systematic review: comparative effectiveness of core-needle and open surgical biopsy to diagnose breast lesions. *Ann Intern Med*. 2010;152(4):238-46.
5. Bahl M, Maunglay M, D'Alessandro HA, Lehman CD. Comparison of Upright Digital Breast Tomosynthesis-guided versus Prone Stereotactic Vacuum-assisted Breast Biopsy. *Radiology*. 2019;290(2):298-304.
6. Lilly AJ, Johnson M, Kuzmiak CM, Ollila DW, O'Connor SM, Hertel JD, et al. MRI-guided core needle biopsy of the breast: Radiology-pathology correlation and impact on clinical management. *Ann Diagn Pathol*. 2020;48:151563.
7. Teberian I, Kaufman T, Shames J, Rao VM, Liao L, Levin DC. Trends in the Use of Percutaneous Versus Open Surgical Breast Biopsy: An Update. *J Am Coll Radiol*. 2020;17(8):1004-10.
8. Learmonth GM, Hayes MM, Hacking A, Gudgeon A, Dent DM, Stander W, et al. Fine-needle aspiration biopsy cytology of the breast. A review of the Groote Schuur Hospital experience. *S Afr Med J*. 1987;72(8):525-7.
9. Elsharkawy M, Vestring T, Raatschen HJ. A ten-year, single-center experience: Concordance between breast core needle biopsy/vacuum-assisted biopsy and postoperative histopathology in B3 and B5a cases. *PLoS One*. 2020;15(5):e0233574.
10. Perlet C, Heinig A, Prat X, Casselman J, Baath L, Sittek H, et al. Multicenter study for the evaluation of a dedicated biopsy device for MR-guided vacuum biopsy of the breast. *Eur Radiol*. 2002;12(6):1463-70.



8.9

MARCAJES PREOPERATORIOS



José Francisco Rabadán Doreste

Todo lesión prequirúrgica mamaria que va a ser extirpada necesita un marcado previo de la misma con el fin de efectuar su exéresis completa y exacta, con la mínima repercusión estética posible y, más importante, en caso de tratarse de un proceso maligno evitar recidivas locales posteriores por una extirpación inexacta.

1 | MARCADO DE LESIONES

Desde un punto de vista genérico, el marcado de lesiones no palpables

puede realizarse:

a Con marcado externo cutáneo

b Con aguja-guía arpón

c Con isótopos (ROLL y SNOLL)

d Con solución de carbón

A continuación, revisamos cada uno de los métodos de marcado:

a) Marcado externo cutáneo

Se suele realizar marcando con rotulador la piel desde la vertical del nódulo, indicando la profundidad a la que se encuentra la lesión. Es el sistema de guía ecográfico por antonomasia.

Es rápido y económico, pero es menos preciso. No resulta recomendable como método único en mamas grandes y lesiones pequeñas, es muy útil como método combinado.

b) Con aguja-guía arpón

Esta técnica fue introducida en la década de los 60 por Doods (1965). En 1979 Hall y Frank describieron el uso de una guía con arpón o anzuelo que se introducía en la proximidad o en el interior de la lesión para anclarla y así poder guiar al cirujano para su completa y exacta extirpación.

En síntesis, consiste en la colocación de un arpón metálico que suele atravesar la lesión y la punta la sobrepasa entre 5 y 10 milímetros.

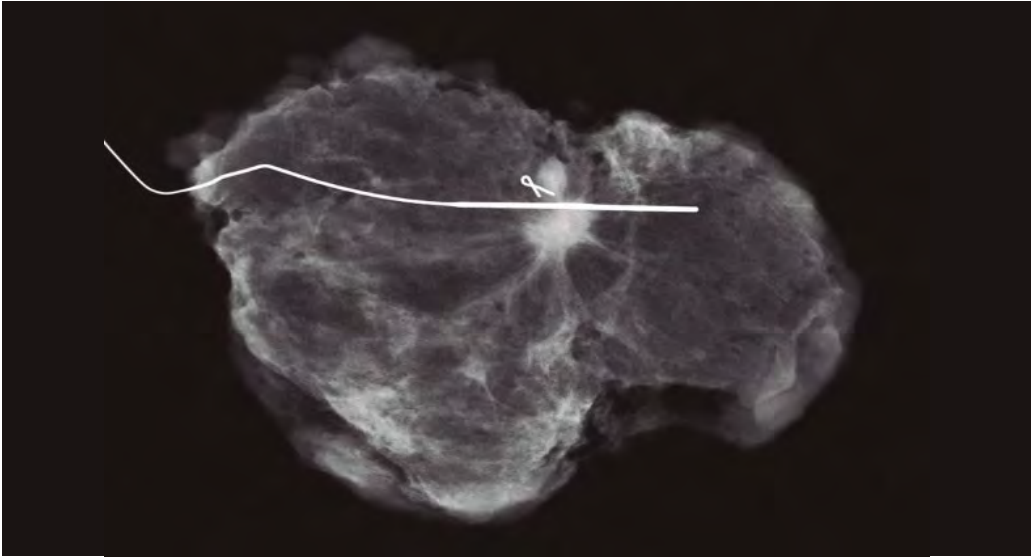


Fig 1.1: nódulo espiculado con clip metálico y marcado con arpón tipo hook

Puede utilizarse cualquier método específico de guiado para la colocación del arpón:

- Radiológico
- Ecográfico
- Resonancia magnética

En el caso de la resonancia magnética el arpón será de material no férreo para evitar la interacción con el campo magnético del equipo.

Cabe destacar también que los arpones no siempre se operan por su entrada en la piel, aunque el sistema de marcado con arpón es el más habitual, clásico y vigente.

Se utilizará el método de guía más adecuado, según que la imagen de la lesión sea más representativa en mamografía, ecografía o resonancia.

c) Con isótopos (ROLL y SNOLL)

La técnica ROLL (*Radioguided Occult Lesion Localization*) fue desarrollada en 1996 por Luini y

Paganelli en el Instituto Europeo Oncológico (IEO) de Milán.

Consiste en la inoculación intra o perilesional de macroagregados de albúmina, marcados con ^{99m}Tc , guiada con ecografía o mamografía para permitir la realización de una cirugía radioguiada de la lesión con sonda externa. Está indicada en la localización preoperatoria de lesiones inferiores a 2 cm.

La técnica SNOLL (*Sentinel Node and Occult Lesion Localization*) permite la localización del ganglio centinela para poder realizar el estudio histológico intraoperatorio

del mismo, evitando así una segunda intervención en los casos en los que esté indicada la realización de linfadenectomía axilar.

La lectura intraoperatoria se lleva a cabo mediante una gamma sonda, que detecta localmente la radioactividad del material isotópico.

En este apartado podemos citar el marcado radioguiado con semillas de titanio, con 0,1-0,3 mCi de I^{125} , que son visualizados también con radiología-ecografía.

d) Con solución de carbón

Esta técnica fue introducida en Suecia, Alemania e Italia por Svano, en 1983, y consiste en la inyección de 1-2 ml de una solución de suero con micropartículas de carbón al 4 % en el interior de la lesión; se puede dejar un reguero de la misma hasta la superficie cutánea.

Suele durar 10 días en el interior de la lesión y no interfiere de manera importante en la valoración histológica de la pieza por parte del patólogo.

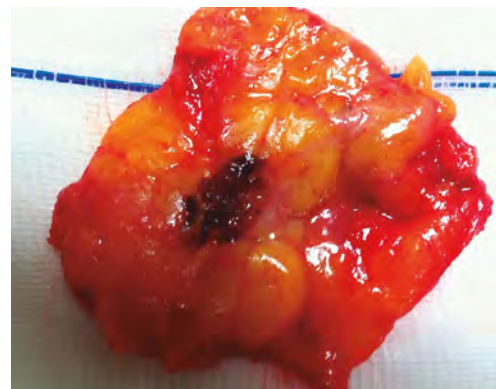


Fig. 1.2: marcaje con guía ecográfica con solución de carbón. La pieza macroscópica muestra la coloración oscura del carbón en la lesión

Citaremos otras técnicas de marcaje:

- **Savi-Scout:** es un sistema de marcado mediante dispositivo o reflector de níquel de 1,2 cm, que es detectado mediante una sonda externa de luz infrarroja y radiofrecuencia que permite además evitar el efecto de la radioactividad.
- **Magseed:** es otro tipo de sistema de marcado que consiste en la colocación de un pequeño dispositivo magnético que permite localizar de forma exacta la lesión, así como también los ganglios secundarios previos a la neoadyuvancia.
- **LOCalizer:** consiste en la utilización de un marcador-identi-

ficador de radiofrecuencias miniaturizado que se coloca en el lugar de la lesión mediante guía radiológica o ecográfica antes o en el mismo día de la cirugía. El aplicador permite introducir en el interior de la mama un pequeño marcador de 10,6 x 2 mm.

A través de un lector portátil externo de radiofrecuencia se puede localizar la ubicación y la profundidad del marcador depositado en el lugar de la lesión, y es visible también en la mamografía y ecografía. No interfiere ni con equipos quirúrgicos ni metálicos y puede permanecer varios días antes de la operación en el interior de la mama, sin desplazamientos relevantes.

2 | MÉTODOS DE GUIADO

Ya se ha comentado que el acceso a la colocación de marcadores

en la lesión no palpable se puede realizar por:

a Guiado radiológico

- Con control estereotáxico
- Con marcador fenestrado

b Guiado ecográfico

c Guiado por resonancia magnética

Debemos decir que la colocación del arpón se debe introducir buscando el camino más corto desde la

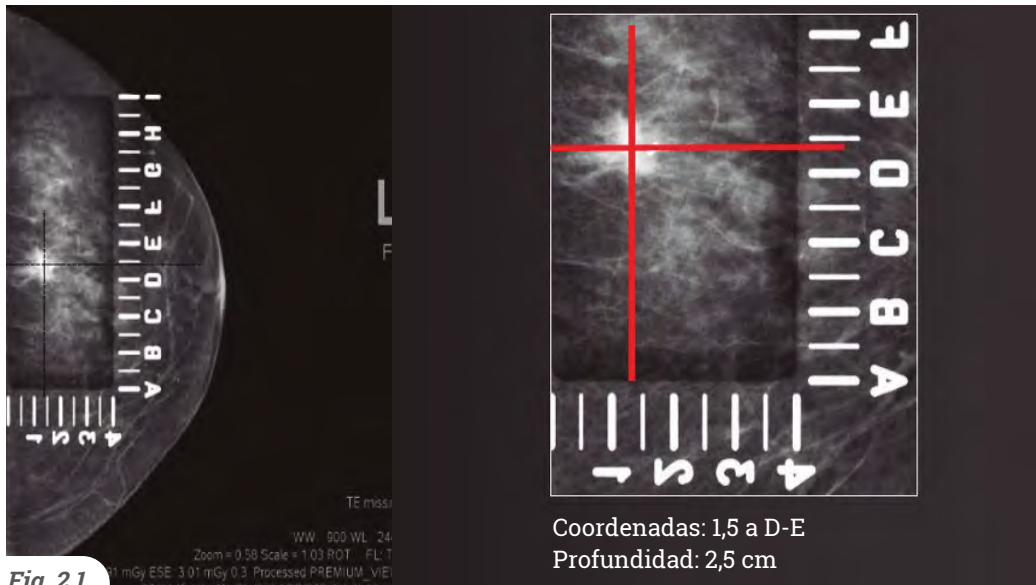
piel adyacente hasta la localización más próxima a la lesión.

a) Guiado radiológico

Mediante un sistema estereotáxico en lesión no palpable con representación radiológica es posible localizar espacialmente la lesión y ubicar el marcador específico en el lugar exacto de la misma. Está indicado en: microcalcificaciones, asimetrías focales, distorsiones y nódulos sin traducción ecográfica (o con mala traducción sonográfica).

Existen la posibilidad en caso de ausencia de estereotaxia de acceder a la lesión con guiado radiológico con marcador fenestrado.

Se realizan proyecciones craneocaudal y lateral estricta a 90° y, mediante un compresor fenestrado, se localiza la lesión. Se decide previamente el camino más corto, mediante coordenadas X e Y, y se introduce la aguja en el punto de intersección. Realizando proyecciones ortogonales, se comprueba la posición de la aguja y, cuando esta sobrepasa la lesión, se libera el arpón y se comprueba su exacta localización.



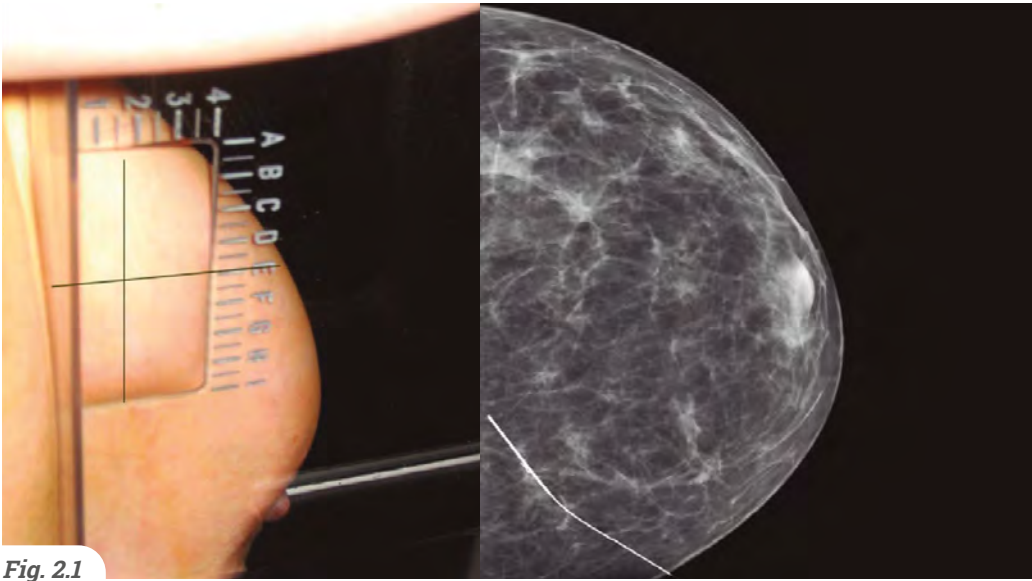


Fig. 2.1

Fig 2.1: sistema de localización estereotáxico en mamógrafo con compresor y parrilla. En la mamografía se comprueba la correcta localización de arpón

El guiado estereotáxico se efectúa con un equipo radiológico que permita realizar proyecciones anguladas a $+15^\circ$ y a -15° y/o con tomosíntesis en mesa prona. Se consiguen las coordenadas de la lesión en ejes X, Y, Z, y se introduce el arpón hasta el lugar de la lesión haciendo coincidir las coordenadas a 000 y liberando

el arpón. Un dato a tener en cuenta es el posible efecto "acordeón" al descomprimir la mama, que puede alterar la localización del arpón, por lo que esta maniobra debe ser lo menos brusca posible y efectuar mamografía previa a la cirugía a 0 y a 90° para la correcta visualización espacial del arpón.

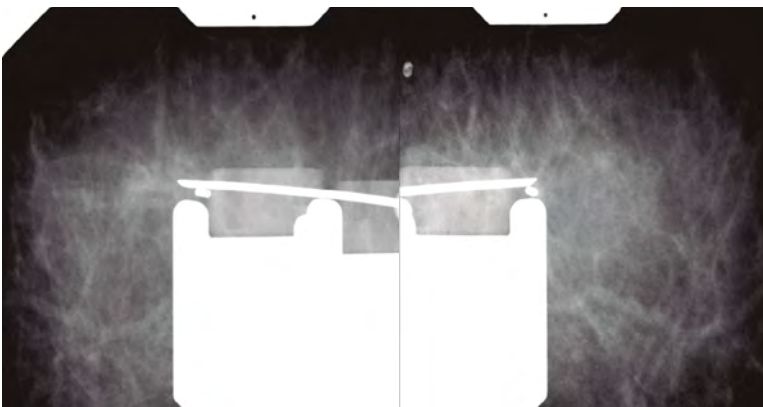


Fig 2.2: sistema de localización estereotáxica en mesa prona. Proyecciones $+15^\circ$ y -15° . Localización de clip metálico

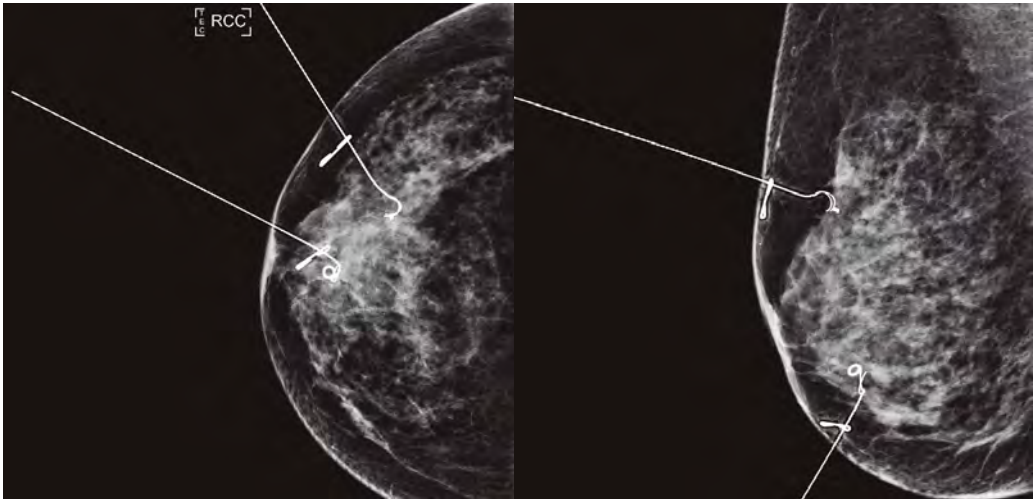


Fig. 2.3: colocación de dos arpones a lesiones marcadas con clips metálicos. Se coloca un marcador metálico en piel (grapa) que indicará el trayecto intramamario del arpón

b) Guiado ecográfico

Cuando la guía de colocación del arpón es ecográfica se aconseja realizarla en una posición semejante a la que tendría la paciente en el acto operatorio.

Es un método eficaz, sencillo, barato e inocuo (al no emitir radiaciones ionizantes) y, además, al no necesitarse compresión de la mama, no se modifica la localización de la lesión. Esta técnica está indicada en el marcado de lesiones de plano posterior y en casos de implantes mamarios.

Se suele realizar en aquellas pacientes en las que no se colocó marcador *coil* en la biopsia previa y en

los casos estrictamente ecográficos, buscando siempre la ruta más directa a la lesión.

Se debe marcar con rotulador en la piel el lugar de entrada y la localización cenital de la lesión, y efectuar una mamografía previa a la cirugía, a 0 y a 90°, para la visualización espacial del arpón.

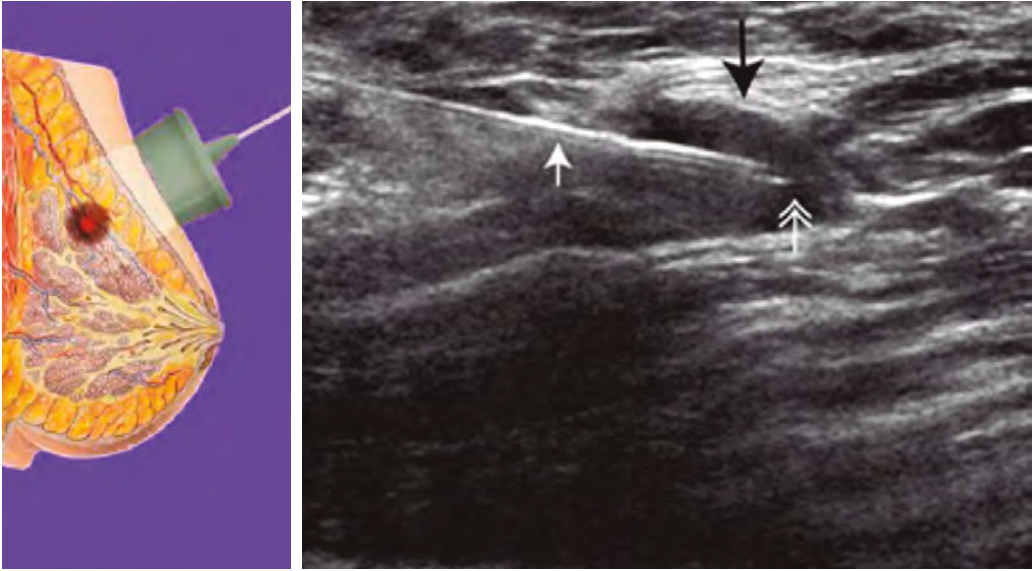


Fig. 2.4: colocación de arpón con guía ecográfica

c) Guiado por resonancia magnética

Es una técnica poco habitual que se realiza únicamente en lesiones visibles solo por resonancia magnética; además, cuando se efectúa biopsia guiada por resonancia mag-

nética previa, se implanta *coil* no ferromagnético, que sirve de referencia para el enmarcado prequirúrgico con guía radiológica.



Fig. 2.5: colocación de arpón guiado por resonancia magnética.

3 | MARCADO MEDIANTE ECOGRAFÍA INTRAOPERATORIA

Consiste en la localización exacta intraoperatoria con equipo ecográfico con sonda estéril de la lesión o lesiones que se han de extirpar.

Está indicado en lesiones múltiples evitando así pinchazos previos, con marcados prequirúrgicos y, además, se comprueba la existencia de la lesión de la pieza quirúrgica en quirófano.

Tiene como antecedente histórico la extirpación intraoperatoria de tumores cerebrales al delimitar márgenes quirúrgicos.

No obstante, tiene algunos inconvenientes, como: dependencia del explorador y necesidad de sondas especiales, y en caso de lesiones muy pequeñas, que estas puedan alterarse por el propio abordaje quirúrgico.

Como dato importante hay que decir que se debe confirmar en el caso de cáncer mamario la indemnidad idónea de los bordes quirúrgicos de la pieza extirpada para evitar recurrencias locales, por lo que se aconseja la determinación de márgenes en la extirpación completa de la lesión con la colocación

de hilos o grapas que permitan saber la situación de la pieza quirúrgica extirpada en relación con el lecho operatorio.

Con mamografía magnificada de la pieza, no muy comprimida y en proyección tangencial, se puede estimar correctamente el margen de seguridad, y en caso de lesión solo ecográfica, confirmarlo con ecografía intraoperatoria.

Otro aspecto de interés es el de los marcadores peribiopsicos de la lesión, colocados en el momento de la biopsia, como localización exacta de esta para una eventual acción diagnóstica o terapéutica posterior (colocación de arpón, tratamiento neoadyuvante, etc.).

Pueden ser no ferromagnéticos (para su uso con RM), radio-opacos (visibles en la mamografía) y ecogénicos (visibles en la ecografía), y en relación con su morfología, tipo *coil* (bobina), lazo, anzuelo, etc.

En los casos de neoadyuvancia en lesiones inicialmente no quirúrgicas, suelen colocarse marcadores en el lecho tumoral para, en

el caso de reducción completa del tumor tras el tratamiento previo, determinar la ubicación primitiva de este. En algunos casos se puede colocar 1, 2 o 3 de ellos, e incluso en

localización axilar se puede proceder a la colocación de marcadores metálicos o solución de carbón, o ambos si la cirugía se encuentra previa a su realización.

BIBLIOGRAFÍA



1. López JA, Echeverría J, Segovia C. Marcaje preoperatorio de lesiones mamarias no palpables mediante suspensión acuosa de carbón al 4 %. *Radiología*. 2001;4:695-704.
2. Mango V, Ha R, Gomberawalla A, Wynn R, Feldman S. Evaluation of the Savi Scout surgical guidance system for localization and excision of non palpable breast lesions. *AJR Am J Roentgenol*. 2016;207(4):W69-72.
3. Kopans DB, Swann CA. Preoperative imaging-guided needle placement and localization of clinically occult breast lesions. *AJR Am J Roentgenol*. 1989;152(1):1-9.
4. Apaestegua L, Mellado M, Sáenz J, Cordero JL, Repáraz B, De Miguel C. Vacuum-assisted breast biopsy on digital stereotactic table of non palpable lesion non-recognisable by ultrasonography. *Eur Radiol*. 2002;12(3):638-45.
5. Parker SH, Louin JD, Jobe WE, Luethke JM, Hopper KD, Yakes WF, *et al*. Sterotactic biopsy with a biopsy gun. *Radiology*. 1990;176(3):741-7.
6. Rabadán JF. Métodos de imagen de marcado preoperatorio. Fundación de Estudios Mastológicos (FEMA-Centro de Patología de la Mama). Máster Especialización en Mastología (2017-2022). 2017.



8.10

DIAGNÓSTICO POR IMAGEN EN PATOLOGÍA BENIGNA Y LESIONES DE RIESGO (B3)



Alejandro Tejerina Bernal

Armando Tejerina Gómez

En el presente capítulo se abordará la patología mamaria desde un enfoque del diagnóstico por imagen. Es fundamental para el radiólogo, no solo conocer las implicaciones de imagen, sino también aspectos clínicos, anatomopatológicos y terapéuticos que permitan realizar diagnósticos precisos.

La integración del radiólogo de mama en las unidades multidisciplinarias de patología mamaria junto a cirujanos, ginecólogos, oncólogos médicos, oncólogos radioterápicos, patólogos, etc., permite un enfoque integral en el diagnóstico y terapéutica del cáncer de mama.

El cáncer de mama es el elemento más importante del diagnóstico en el área de mama; no obstante, es fundamental conocer la patología benigna y la patología de riesgo (lesiones B3), ya que también forman parte de nuestro trabajo del día a día y es necesario manejarlas adecuadamente.

El intervencionismo mamario ha evolucionado mucho en los últimos años, lo que ha permitido un manejo más preciso y evitar cirugías innecesarias. Por ello, es primordial conocer la cartera de procedimientos disponibles, sus indicaciones y limitaciones.

1 | PATOLOGÍA BENIGNA DE MAMA

La patología benigna de la mama es la más frecuente. Aunque se pudiera pensar que es de escaso interés o importancia, nada más lejos de la realidad.

El objetivo fundamental del radiólogo dedicado a la mama es diagnosticar y detectar de forma temprana, si es posible, el cáncer de mama. Para ello es necesario la realiza-

ción de biopsias percutáneas que permiten establecer el diagnóstico. Aproximadamente el 60-70 % de las biopsias corresponden a procesos benignos. Por ello, es muy importante conocer el espectro de lesiones benignas que nos podemos encontrar en la mama para tratar de disminuir el número de biopsias innecesarias y aumentar nuestra capacidad diagnóstica.

PUNTOS A RESALTAR

Las lesiones benignas en muchas ocasiones pueden ser completamente indistinguibles del cáncer de mama y por ello es necesaria su confirmación anatomopatológica.

La alta prevalencia de algunas de estas lesiones hace que sea muy frecuente su presentación en estudios de imagen. Por ejemplo, los quistes simples se encuentran en aproximadamente el 50 % de las ecografías que se realizan.

Los procesos benignos pueden resultar una dificultad en el diagnóstico del cáncer de mama. Por ejemplo, una mama con presencia de múltiples quistes bilaterales que ocultan un pequeño tumor que puede pasar

desapercibido. O el caso de microcalcificaciones bilaterales múltiples adenósicas que impiden la detección de un pequeño carcinoma intraductal en forma de agrupamiento de microcalcificaciones incipiente.

La mayoría de las lesiones benignas no suponen un aumento en el riesgo de desarrollar cáncer de mama.

Existen algunas lesiones benignas extra glandulares que pueden

simular lesiones benignas y que es conveniente conocer:

- **Axila:** adenopatías, seromas, quistes de inclusión epidérmicos, calcificaciones secundarias a cremas cosméticas o desodorantes, etc.
- **Lesiones cutáneas:** cicatrices, verrugas, nevus, quistes de inclusión epidérmico y calcificaciones de glándulas sebáceas (cutáneas), etc.
- **Lesiones vasculares:** calcificaciones, malformaciones, etc.

Algunas condiciones o imágenes benignas que pueden aparecer en la mama pueden hacer sospechar la presencia de una enfermedad sistémica. Como ocurre con el caso de edema generalizado en casos de insuficiencia cardíaca, que no debe confundirse con un carcinoma inflamatorio. O, por ejemplo, en casos de calcificaciones vasculares marcadas bilaterales en pacientes diabéticas.

Clasificaremos las lesiones benignas en función de su prevalencia y revisaremos sus particularidades, forma de presentación clínica y de imagen.

Lesiones benignas de alta prevalencia

Quistes

Se trata de dilataciones de las unidades ductolobulillares terminales que se encuentran rellenas de líquido.

Son lesiones muy frecuentes y generalmente múltiples y bilaterales. Aparecen a partir de la pubertad y su incidencia aumenta hasta la menopausia, cuando tienden a desaparecer.

En muchas ocasiones los quistes son asintomáticos y se trata de un

hallazgo casual. En el caso de ser palpables son, además de la mastalgia, la principal causa de consulta en mastología.

En la mamografía se comportan como nódulos circunscritos de alta densidad. En algunas ocasiones muestran calcificaciones periféricas (en cáscara de huevo o en lechada cálcica).

PUNTOS A RESALTAR

Ante un nódulo que en la mamografía sugiera corresponder a un quiste, este debe siempre confirmarse mediante ecografía. Los quistes simples se comportan como nódulos anecoicos circunscritos con refuerzo acústico posterior.

Los quistes a veces se comportan como *microquistes agrupados*, que son quistes de pequeño tamaño dispuestos en racimo (categoría BI-RADS 3). En otras ocasiones se pueden comportar como quistes complicados con discreto de la pared de su pared y contenido ecogénico proteináceo en su interior (categoría BI-RADS 2).

Los *quistes complejos* pueden presentar marcado engrosamiento de su pared y/o nódulos sólidos intraquísticos y requieren biopsia (categoría BI-RADS 4).

En la resonancia magnética son nódulos circunscritos hipointensos en secuencias T_1 e hiperintensos en secuencias STIR. En ocasiones muestran una elevada señal en T_1 en relación con quistes complicados.

Los quistes simples no requieren otros procedimientos diagnósticos y no deben ser puncionados salvo que sean molestos o se encuentren

en tensión; se puede realizar una PAAF evacuadora.

Fibroadenoma

Se trata del tumor mamario benigno más frecuente. Generalmente son nódulos ovalados o redondeados circunscritos y microscópicamente presentan dos componentes (epitelial y estromal). Frecuentemente asocian calcificaciones en su interior. La coexistencia de lesiones malignas o premalignas es muy inusual.

Se trata de la causa más habitual de tumor palpable en la mujer joven por debajo de 30 años. Normalmente son tumores de crecimiento lento y en la edad adulta permanecen estables tendiendo a involucionar y disminuir de tamaño tras la menopausia llegando a calcificar.

En la mamografía son nódulos redondeados, ovalados o polilobulados circunscritos. Cuando asocian cal-

cificaciones groseras “en palomitas de maíz” se consideran hallazgos patognomónicos.

En la ecografía suelen ser nódulos circunscritos hipoecogénicos de diámetro mayor paralelo a la piel con interfase abrupta.

En la resonancia magnética son lesiones hipointensas en T_1 , de mediana señal en T_2 y pueden captar contraste o no cuando realzan. Pueden presentar tabiques hipointensos internos que apoyen su diagnóstico.

PUNTOS A RESALTAR

El diagnóstico de los fibroadenomas es fundamentalmente histológico salvo cuando existan hallazgos patognomónicos con presencia de calcificaciones típicas. En caso contrario se catalogarán como BI-RADS 3 o BI-RADS 4A en función de sus características.

Adenosis

Proliferación de los acinos mamarios que a menudo cursan con microcalcificaciones. En la adenosis esclerosante además existe una fibrosis que comprime los acinos.

En la mayoría de los casos cursa de forma sintomática y suele ser un hallazgo incidental de las biopsias (microcalcificaciones en la mayoría de los casos).

En la mamografía suelen cursar como microcalcificaciones redondeadas o puntiformes frecuentemente benignas, pero en ocasiones resultan indistinguibles de lesiones

malignas y, por tanto, requieren biopsia.

En los casos de adenosis esclerosante, donde frecuentemente se comporta como distorsión, se debe evaluar con cautela y en ocasiones requiere una nueva biopsia o su exéresis.

Ganglio intramamario

Se trata de ganglios linfáticos similares a los que se encuentran en otras localizaciones del cuerpo. Se encuentran en situación intramamaria y su localización más habitual es en el cuadrante superior externo.

Generalmente son asintomáticos, aunque en pacientes muy delgadas pueden ser palpables.

En la mamografía en la mayoría de los casos tienen una presentación patognomónica: pequeño nódulo reniforme con muesca o hilio graso.

Si las características o la localización no son las típicas es necesaria la realización de una biopsia percutánea.

Necrosis grasa

Proceso inflamatorio estéril de origen traumático, posquirúrgico o anóxico que típicamente forma quistes oleosos, pero podría comportarse como nódulos irregulares y mal definidos.

La mayoría cursa de forma sintomática, aunque en ocasiones puede presentarse como nódulo palpable simulando una lesión maligna.

En la mamografía presenta una semiología muy diversa: desde quistes oleosos parcialmente calcificados hasta nódulos mal definidos. Su diagnóstico puede ser patognomónico por imagen, aunque en muchas ocasiones requieren biopsia.

Mastitis

Se trata de una infección de los conductos galactofóricos. Habitualmente suceden durante el puerperio con la lactancia (mastitis puerperal). Es menos frecuente fuera de este periodo.

Podemos encontrarnos ante procesos agudos, subagudos e incluso crónicos con formación de fístulas.

Mastitis aguda: cuadro clínico característico que cursa con eritema, calor e hinchazón e incluso engrosamiento cutáneo. Ecográficamente se objetiva un aumento difuso de la ecogenicidad y, en algunos casos, formación de absceso. Es importante determinar si se encuentra en fase licuefactiva o no de cara a su tratamiento con drenaje percutáneo. La mastitis aguda puerperal se desarrolla durante la segunda y la tercera semana de comienzo de la lactancia y está causada habitualmente por *Staphylococcus aureus*.

PUNTOS A RESALTAR

En ocasiones un carcinoma inflamatorio puede simular una mastitis aguda, por lo que será necesario, en los casos de ausencia de respuesta a tratamiento antibiótico, realizar una biopsia de la piel y/o de la mama para descartar la presencia de un proceso maligno.

Mastitis granulomatosa: entidad de etiología desconocida y que a veces es indistinguible del carcinoma de mama. Su diagnóstico es anatomopatológico y es fundamental el tratamiento con corticoides.

Mastitis tuberculosa: es poco frecuente. Existe afectación que proviene de diseminación linfática desde las adenopatías axilares o medias-tínicas y pueden formar abscesos.

Otros tipos de mastitis: existen mastitis parasitarias muy infrecuentes con curso similar al de un carcinoma.

Enfermedad ductal

La *ectasia ductal* es una dilatación de los conductos galactofóricos que se encuentran ocupados de secreciones. La *galactoforitis* corresponde a un infiltrado inflamatorio que rodea a estos conductos.

Se produce frecuentemente en mujeres perimenopáusicas o pos-

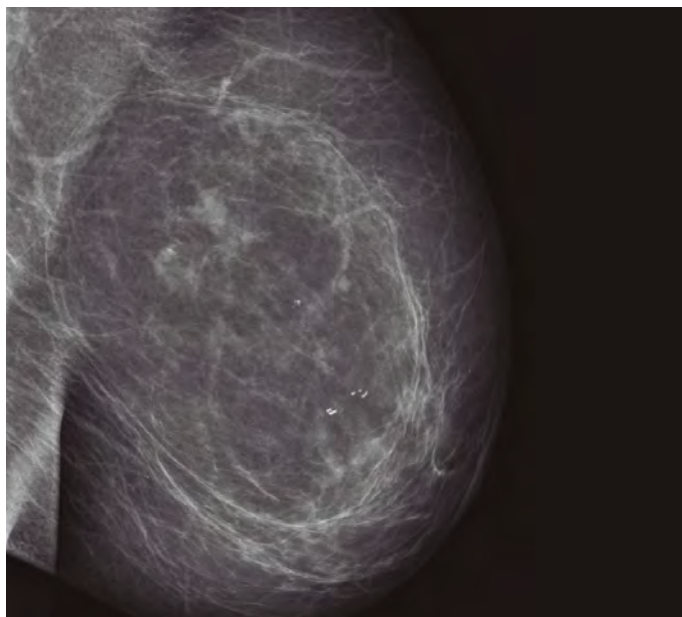
menopáusicas y es más frecuente en pacientes fumadoras. La forma clínica de presentación habitual es secreción bilateral pluriorificial espontánea o intermitente, generalmente de color amarillenta o verdosa.

Ecográficamente se presenta como estructuras tubulares anecoicas a veces ocupadas de material ecogénico que no es posible distinguir ocasionalmente de procesos intraductales sólidos y que pueden requerir biopsia.

Lipoma

Tumoración adiposa de color amarillento y limitado por una cápsula fina y que se caracteriza por la proliferación de adipocitos maduros.

En la mayoría de los casos se trata de un hallazgo incidental. Su imagen patognomónica (BI-RADS 2) es un nódulo ovalado redondeado de densidad grasa en mamografía y rodeado de una cápsula fina. Ecográficamente son hiperecogénicos.



*Fig. 1.1: lipoma de mama.
Nódulo radiotraslúcido con
cápsula periférica*

Lesiones benignas de baja prevalencia

Hamartoma o fibroadenolipoma

Nódulo encapsulado de morfología redondeada que presenta grasa y tejido fibroglandular en proporciones variables. La mayoría de los casos son asintomáticos, pero pueden comportarse como nódulos móviles clínicamente.

En la mamografía muestra una imagen patognomónica (BI-RADS 2): nódulo redondeado circunscrito que alterna áreas adiposas con áreas glandulares en su interior. Habitualmente se describe como imagen en “rodaja de salchichón”. Ecográfica-mente muestra una ecogenicidad interna mixta.

Galactocele

Cavidad quística con contenido de proteínas y/o leche en su interior. Aparece durante el embarazo o la lactancia y habitualmente cursa como una lesión palpable. Desde el punto de vista de la imagen se trata de nódulos solidoquísticos con una hiperecogenicidad del componente sólido. No suele ser precisa la biopsia, aunque en caso de duda será necesaria su realización.

Adenoma

Tumor benigno compuesto por células epiteliales y del estroma. Los más frecuentes son los adeno-

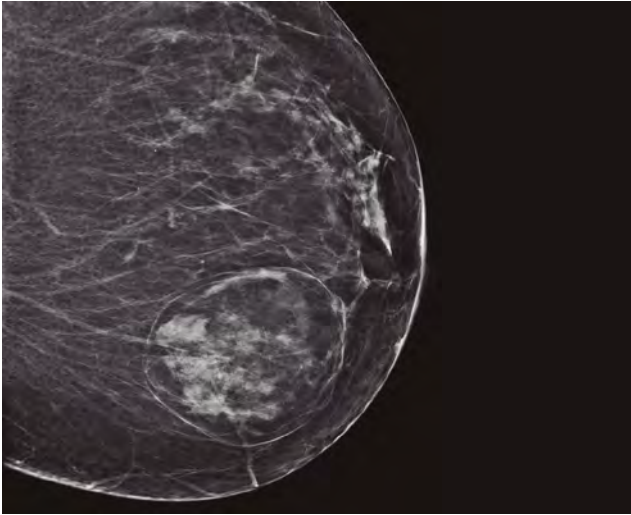


Fig. 1.2: hamartoma. Imagen en rodaja de salchichón

mas tubulares y los adenomas de la lactancia. Los adenomas tubulares son similares a los fibroadenomas con pequeñas estructuras tubulares redondeadas y escaso estroma.

Desde el punto de vista de imagen, su apariencia es superponible a los fibroadenomas y el diagnóstico será anatomopatológico.

El adenoma de la lactancia se sospechará ante una lesión palpable durante el embarazo.

Otras lesiones benignas no tumorales

- **Fibrosis focal:** proliferación de tejido fibroso asociada a atrofia del parénquima adyacente.
- **Mastopatía diabética:** fibrosis que se asocia a infiltrados infla-

matorios vasculares, periductales y lobulillares. Cursa en pacientes diabéticas y a veces puede ser indistinguible de una lesión maligna.

- **Hiperplasia estromal pseudoangiomasiosa (PASH):** separación de las fibras de colágeno en el estroma; se produce en espacios de aspecto capilar. Puede plantear diagnóstico diferencial con el angiosarcoma y ecográficamente suele presentarse como una lesión hiperecogénica.
- **Enfermedad de Mondor o tromboflebitis superficial:** cursa con una palpación de cordón doloroso y superficial en cuadrantes externos habitualmente y con cierta retracción de la piel. En ocasiones es posible detectar la vena trombosada.

Otros tumores benignos infrecuentes

Adenomioepitelioma, leiomiomas, miofibroblastomas, tumores de células granulares, tumores de

desmoides, condrolipomas, tumores de la vaina nerviosa, hemangiomas, tumores tipo mucocele, etc.

2 | LESIONES DE RIESGO B3

Se denominan lesiones B3 o de potencial maligno incierto y corresponden a aproximadamente el 4-9 % de las biopsias. Muestran un porcentaje variable de malignidad entre un 9 y un 35 %.

Son cambios fibroepiteliales demostrados histológicamente que condicionan un mayor riesgo de desarrollar una lesión maligna; este riesgo es para ambas mamas.

PUNTOS A RESALTAR

La importancia de estas lesiones radica en el riesgo de infraestimación de cáncer de mama después de una biopsia percutánea y el riesgo elevado de cáncer asociado en otra localización mamaria.

En función de la clasificación patológica de Ellis (*RU National Health Service Breast Screening Programme*) se dividen en lesiones B3A (no precursoras) y B3B (precursoras).

○ **B3A:** existe riesgo de malignidad asociada. En ella se encuentran las lesiones papilares sin atipia, la cicatriz radial o lesión esclero-

sante compleja (LEC) y el tumor Phyllodes.

○ **B3B:** existe riesgo de desarrollar cáncer de mama. En ella se encuentran las lesiones papilares con atipia, la atipia de epitelio plano (AEP), la hiperplasia ductal atípica y la neoplasia lobulillar.

Lesiones papilares

Se trata de un grupo heterogéneo de lesiones que comprenden los papilomas con y sin atipia, papiloma con CDIS y el carcinoma papilar sólido infiltrante.

Clínicamente pueden ser asintomáticas o cursan con telorrea unio-rifical con o sin nódulo aceptable.

En la mamografía no suelen ser visibles y en la ecografía se comportan como nódulos intraductales o nódulos solidoquisticos. La galactografía muestra defectos de repleción intraductales, aunque es una técnica que está cayendo en desuso. La resonancia magnética es una buena alternativa que permite delimitar su extensión de forma más precisa.

Las lesiones papilares deben ser extirpadas, y la biopsia asistida por vacío (BAV) con intención escisio-

nal es la técnica más empleada actualmente.

Cicatriz radial o lesión esclerosante compleja (LEC)

Lesión proliferativa benigna con aspecto radiológico e histológico espiculado. Mamográficamente suelen comportarse como distorsiones con centro radioluciente. Con el empleo de la tomosíntesis se diagnostican de forma más frecuente.

Pueden asociarse a AEP, HDA, CLIS o CDIS. Cuando miden más de 10 mm, presentan microcalcificaciones y aparecen en pacientes de mayor edad, existe mayor riesgo de malignidad.

El consenso de manejo de estas lesiones es la escisión completa. Actualmente es una posibilidad el empleo de BAV para tal efecto.

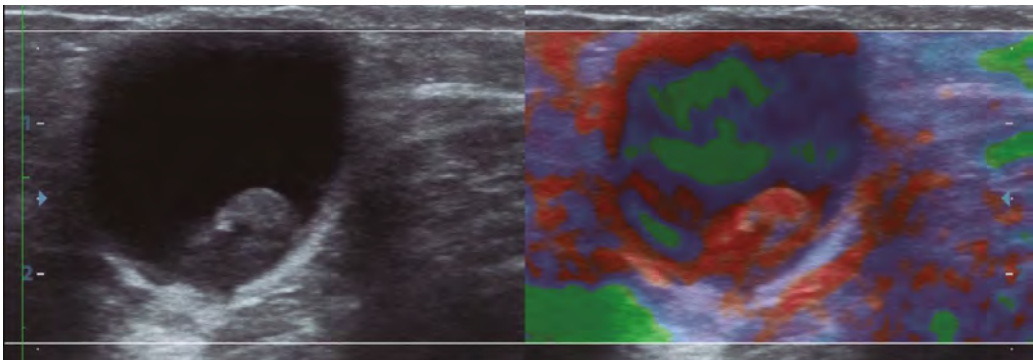


Fig. 2.1: papiloma intraquistico sin atipia

Existe controversia en cuanto a la vigilancia y seguimiento de cicatrices radiales de tamaño superior a 10 mm sin atipia en la biopsia.

Tumor Phyllodes

Son tumores fibroepiteliales bifásicos poco frecuentes.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) los clasifica en benignos (lesión B3), *borderline* (lesión B3) y malignos (lesión B5b). Clínicamente se comportan como tumoraciones

de crecimiento muy rápido. Desde el punto de vista de la imagen son tumores circunscritos hipervasculares que a veces pueden presentar áreas necróticas en su interior.

Se trata de tumores con alto riesgo de recidiva, de hasta un 10 % en los benignos y un 20 % en los *borderline*-malignos; por ello es importante su exéresis con margen suficiente.

El consenso de manejo de estas lesiones es su exéresis quirúrgica completa.

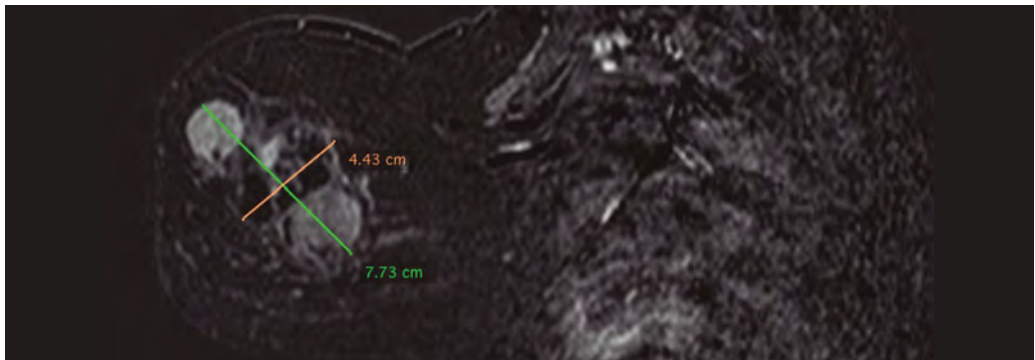


Fig. 2.2: tumor *Phyllodes* maligno. Lesión sólido-quística compleja de gran tamaño e hipercaptante en la RM

Atipia de epitelio plano (AEP)

La atipia de epitelio plano se encuentra incluida en las lesiones de células columnares (LCC). Se caracteriza por presentar atipia citológica media y ausencia de atipia arquitectural, que es lo que lo diferencia del HDA y el CDIS.

Coexiste comúnmente con la HDA, el CDIS de bajo grado, la neoplasia nodular y el carcinoma tubular.

Algunos autores la consideran precursora del CDIS de bajo grado y del carcinoma invasivo.

Desde el punto de vista de la imagen se comporta habitualmente como microcalcificaciones amorfas, heterogéneas o pleomórficas finas.

En cuanto a su manejo terapéutico, el consenso es su exéresis, y es posible el seguimiento en los casos de agrupamientos de microcalcificaciones que se han extirpado completamente mediante BAV.

Hiperplasia ductal atípica (HDA)

Son lesiones proliferativas de la mama que presentan algunas características, pero no todas, del carcinoma CDIS.

Corresponde a una proliferación de células epiteliales atípicas en un tamaño menor o igual a 2 mm. Se encuentra presente en el 20 % de las biopsias de microcalcificaciones.

PUNTOS A RESALTAR

Su importancia radica en que se asocian a mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama, de aproximadamente 4-5 veces para la población general y 8-10 veces para la población con historia familiar de cáncer de mama.

En cuanto a la imagen, su forma de presentación más frecuente es como microcalcificaciones pleomórficas finas, lineales finas o ramificadas. Asimismo, es posible la presentación en forma de nódulo o distorsión o la combinación de varios de los hallazgos.

El riesgo de infraestimación en este tipo de lesiones es el mayor de todas las lesiones de interés y muy variable en función de las series publicadas (13-57 %). Por ello, el consenso es realizar cirugía en todos los casos.

Neoplasia lobulillar

La neoplasia lobulillar incluye desde la hiperplasia lobulillar atípica (HLA) hasta el carcinoma lobulillar *in situ* (CLIS).

También se emplea el término neoplasia intraepitelial lobulillar (LIN). Existen diferentes tipos:

- LIN 1: HLA.
- LIN 2 (CLIS clásico): bajo grado.
- LIN 3 (CLIS pleomórfico): alto grado.

El CLIS es un término algo confuso ya que no se trata de un verdadero

cáncer sino de un “marcador de riesgo de cáncer”. Este riesgo es para cualquier localización y ambas mamas. El riesgo absoluto es del 1-2 % al año (carcinoma ductal o lobulillar) y el riesgo acumulado es del 20 % a los 15 años y del 35 % a los 35 años. El riesgo relativo de cáncer es de 8-10 veces mayor que el de la población general.

Desde el punto de vista de la imagen puede no tener ninguna representación de ser un hallazgo anatomopatológico tras una cirugía de mama (más frecuente en el CLIS clásico). Frecuentemente cursan como microcalcificaciones. En el

CLIS clásico son generalmente puntiformes y de muy pequeño tamaño y en el CLIS pleomórfico peor definidas y de mayor tamaño. En algunas ocasiones, aunque de forma poco frecuente, pueden cursar como nódulos de contornos microlobulados.

El consenso actual en cuanto a manejo terapéutico de este tipo de lesiones es la escisión completa quirúrgica en el caso de CLIS pleomórfico y la posibilidad de seguimiento en el caso de CLIS clásico cuando se ha producido una exéresis completa de la lesión mediante la biopsia (BAV).

3 | CONSIDERACIONES GENERALES DE MANEJO TERAPÉUTICO EN LESIONES B3

La mejora en los métodos de biopsia percutánea, especialmente la BAV, ha permitido que actualmente exista una tendencia al manejo conservador de este tipo de lesiones, que hace no mucho tiempo requerían de una intervención quirúrgica.

La BAV con guía ecográfica o estereotáxica-tomobiopsia se está convirtiendo en la técnica de elección en el manejo de estas lesiones B3 a excepción del tumor Phyllodes

y de la HDA salvo algunos casos seleccionados.

No obstante, hay cuestiones que aún no son claras. El grado de infraestimación después de las BAV es variable según las series publicadas. En ciertos casos no es posible asegurar por completo la extirpación completa después de una biopsia debido a la propia naturaleza de la lesión o al hematoma producido tras la biopsia. Por último,

no están establecidas de forma clara la frecuencia y periodicidad en la vigilancia tras el diagnóstico y

extirpación percutánea de este tipo de lesiones.

BIBLIOGRAFÍA



1. Leong PW, Chotai NC, Kulkarni S. Imaging Features of Inflammatory Breast Disorders: A Pictorial Essay. *Korean J Radiol.* 2018;19(1):5-14.
2. Modolell Roig A, Sabadell Mercadal MD, Izquierdo Sanz M, Prats de Puig M. Lesiones Premalignas y preinvasoras en patología mamaria. Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. 2013. Disponible en: <https://www.sespm.es/wp-content/uploads/2020/11/MANUAL-SESPM-2013.pdf> [último acceso: 12 de junio de 2023].
3. Muzahir S. Molecular Breast Cancer Imaging in the Era of Precision Medicine. *AJR Am J Roentgenol.* 2020;215(6):1512-19.
4. Papalouka V, Gilbert FJ. Inflammatory breast cancer-importance of breast imaging. *Eur J Surg Oncol.* 2018;44(8):1135-38.
5. Pinder SE, Shaaban A, Deb R, Desai A, Gandhi A, Lee AHS, et al. NHS Breast Screening multidisciplinary working group guidelines for the diagnosis and management of breast lesions of uncertain malignant potential on core biopsy (B3 lesions). *Clin Radiol.* 2018;73(8):682-92.
6. Purushothaman HN, Lekanidi K, Shousha S, Wilson R. Lesions of uncertain malignant potential in the breast (B3): what do we know? *Clin Radiol.* 2016;71(2):134-40.
7. Rageth CJ, O'Flynn EAM, Pinker K, Kubik-Huch RA, Mundinger A, Decker T, et al. Second International Consensus Conference on lesions of uncertain malignant potential in the breast (B3 lesions). *Breast Cancer Res Treat.* 2019;174(2):279-96.
8. Stachs A, Stubert J, Reimer T, Hartmann S. Benign Breast Disease in Women. *Dtsch Arztebl Int.* 2019;116(33-34):565-74.



8
.11

DIAGNÓSTICO POR IMAGEN EN PATOLOGÍA MALIGNA



María Cristina Iniesta González

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en la mujer. El riesgo de padecer un cáncer de mama a lo largo de la vida en una mujer de riesgo promedio es aproximadamente del 12 % (una de cada ocho) y constituye la segunda causa de muerte por cáncer en la mujer.

La mayoría de los cánceres de mama se consideran esporádicos y un porcentaje más pequeño se ha asociado a factores de riesgo con grados variables de evidencia. Existen distintos modelos que combinan estos factores y facilitan una estimación del riesgo individual en relación con la población general siendo los más utilizados los modelos de Gail y Claus.

Algunos de los factores de riesgo que se encuentran implicados en el cáncer de mama son la edad (mayor riesgo con mayor edad; la máxima incidencia se da a los 45-65 años), factores heredofamiliares (aproximadamente el 20 % de los cánceres tienen una asociación familiar y un 5-10 % una base genética con diversos genes implicados; los más conocidos son las mutaciones en BRCA1 y BRCA2), presencia de lesiones mamarias de alto riesgo (B3), densidad mamaria, factores ambientales como la exposición a radiaciones ionizantes, factores hormonales, secundarios a la exposición prolongada a altas concentraciones de estrógenos y estilo de vida.

La incidencia del cáncer de mama continúa aumentando en relación con el envejecimiento y la detección precoz. No obstante, la mortalidad ha descendido por los programas de cribado y los avances en los tratamientos oncológicos. Algunos de los que han contribuido a esta mejora son el uso del tamoxifeno y la terapia con trastuzumab. Estos fármacos representan un cambio tan importante en el manejo que el conocimiento de los subtipos moleculares resulta clave en todos los campos, incluido el diagnóstico por imagen.

Clásicamente, el cáncer de mama se clasificaba mediante factores histopatológicos, pero esta clasificación tiene muchas limitaciones en cuanto a su valor pronóstico, aunque sigue siendo empleada y vigente.

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea que conlleva diferentes tipos moleculares con características clínicas, radiológicas y pronósticas diferentes que debemos conocer.

1 | CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA: IMPLICACIONES EN LA IMAGEN

La mama está formada por tejido glandular, conjuntivo y adiposo. Se constituye por 10-20 lóbulos y cada lóbulo está dividido en lobulillos. Los lobulillos albergan las glándulas que producen la leche durante la lactancia, la cual fluye hasta el pezón a través de los ductos. La estructura básica de la mama es, por tanto, la unidad terminal ducto-lobulillar (UTDL), que es donde el cáncer de mama se origina. El espacio entre los lobulillos y los ductos se encuentra ocupado por grasa y tejido

fibroso, además de presentar vasos sanguíneos y linfáticos. Los vasos linfáticos son la vía de diseminación metastásica hacia las cadenas ganglionares axilar y mamaria interna, mientras que los vasos sanguíneos son la vía de diseminación metastásica a distancia hacia otros órganos.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se clasifican en: tumores epiteliales, tumores mesenquimales, tumores mixtos, procesos linfoproliferativos y las metástasis.

Tumores epiteliales

Histológicamente, existen dos grandes grupos: *no infiltrantes* o *in situ*, sin ruptura de la membrana basal y teóricamente sin capacidad metastatizante, e *infiltrantes*, con capacidad de metastatizar y potencialmente mortales.

Carcinoma ductal

Representa el 85 % de los tumores epiteliales. La mayoría de las neoplasias mamarias se originan en el interior de los conductos por transformación clonal de una célula epitelial.

- **Carcinoma ductal *in situ* (CDIS):** existe una proliferación de células epiteliales que no sobrepasan la membrana basal y comprende el 20 % de los cánceres de mama detectados en los programas de cribado. Clínicamente, son asintomáticos y se clasifican en bajo, medio y alto grado (comedocarcinoma) en función del grado nuclear, grado histológico, nivel de diferenciación celular y presencia o ausencia de necrosis; Aún está vigente la clasificación de Van Nuys. En función del grado se establecerá el tipo de tratamiento y el valor pronóstico.

Desde el punto de vista de la imagen, el 70-90 % cursan como **microcalcificaciones agrupadas**, en muchas ocasiones pleomórficas y lineales ramificadas (**Fig. 1.1**). Es menos frecuente la forma de presentación como un nódulo (10 %), que podrá ser consecuencia directa o indirecta de una fibrosis periductal o de distorsión arquitectural (menos del 10 %). Cada vez está más extendido el empleo de la resonancia magnética para determinar la extensión en el carcinoma intraductal, especialmente en el de alto grado, para poder detectar componente *in situ* no calcificado.

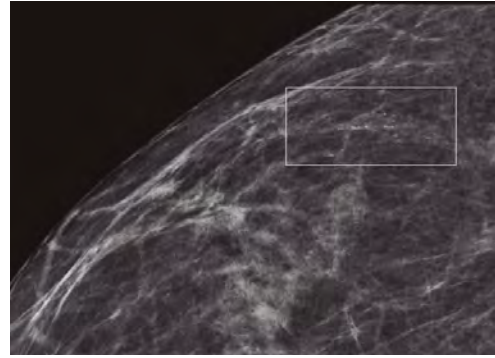


Fig. 1.1: proyección craneocaudal de mama derecha. Microcalcificaciones de distribución lineal en cuadrantes externos. Se realizó BAV radiológico con resultado histológico de carcinoma ductal in situ

- **Carcinoma ductal infiltrante (CDI):** se trata de una proliferación neoplásica que infiltra el estroma circundante con disrupción de la membrana basal y, por tanto, existe la posibilidad de invasión de estructuras vasculares, linfáticas y diseminación a distancia.

El tipo más frecuente es el carcinoma ductal infiltrante no especificado (NOS), que corresponde al 70 % de todos los cánceres. Histológicamente, se caracteriza por la ausencia de rasgos morfológicos que permitan su inclusión en grupos específicos.

Clásicamente, la forma de presentación más frecuente es como un **nódulo irregular espiculado** que puede asociar microcalcifi-

caciones pleomórficas (**Fig. 1.2**). También es posible su presentación como asimetría focal o distorsión.



Fig. 1.2: proyección oblicua mediolateral de la mama derecha. Nódulo espiculado en el cuadrante superior externo biopsiado con diagnóstico histológico de carcinoma ductal infiltrante

Existen subtipos con mayor grado de diferenciación y de mejor pronóstico, como son:

- **Medular:** 5 %. Se presenta como un nódulo bien definido en una mujer joven. Alta frecuencia en mujeres con alteración de BRCA1. Tanto por clínica como por imagen, puede simular lesiones benignas.

- **Papilar:** 1-2 %. Nódulo de crecimiento lento en edad más avanzada.

- **Tubular:** 1-2 %. Tumor pequeño de bajo grado.

- **Mucinoso o coloide:** 2 %. Abundante mucina extracelular. Hiperintenso en secuencias potenciadas en T₂ en la resonancia magnética.

Existen características típicas de la imagen en función de los subtipos moleculares aunque no siempre obedece a un patrón específico.

Carcinoma lobulillar

Solo existe un subtipo, el **carcinoma lobulillar infiltrante, (CLI)** dado que el carcinoma lobulillar *in situ* (CLIS) se considera una lesión premaligna.

Representa el 5-15 % de los carcinomas infiltrantes y suele ser **multicéntrico y bilateral**. Histológicamente, se caracteriza por un patrón típico de crecimiento difuso con células no cohesivas que se alinean formando hileras. Este tipo de crecimiento se debe a que las células tumorales han perdido la glucoproteína de superficie E-cadherina, que es la encargada de mantener la unión intercelular.

Supone un reto diagnóstico, dado que es difícil su detección radiológica. Existe una constante en el retraso diagnóstico. Por ello, que ante un nódulo palpable y una mamografía negativa, será imprescindible asociar la ecografía de mama.

Por tanto, la forma de presentación en la mamografía suele ser

como una distorsión arquitectural; es menos frecuente el nódulo e incluso en algunas ocasiones podemos no encontrar hallazgos. En la ecografía suelen cursar como áreas de alteración de la transmisión sónica o nódulos irregulares. La resonancia magnética resulta muy útil para determinar la extensión y valorar la mama contralateral.

Tumores malignos de origen estromal y metastásico _____

- **Mesenquimal:** angiosarcoma, rabdomiosarcoma, leiomiosarcoma, condrosarcoma y osteosarcoma.
- **Mixtos** (epitelial y mesenquimal): tumor phyllodes. Puede ser benigno o maligno y siempre se resecan con márgenes amplios.
- **Procesos linfoproliferativos:** linfomas.
- **Metástasis con origen en otros órganos:** melanoma y carcinoma renal y pulmonar.

Enfermedad de Paget _____

Se trata de un subtipo específico en el que las células neoplásicas se extienden hacia la superficie epidérmica del pezón por los conductos galactóforos. Clínicamente, cursan

con ulceración, erosión o eritema del pezón y la areola y pueden asociarse a lesión subyacente *in situ* o infiltrante.

2 | ESTADIFICACIÓN: CLASIFICACIÓN TNM

La estadificación clínica y por técnicas de imagen se realiza con el fin

de establecer la decisión terapéutica. Incluyen el estudio locoregional

y de las metástasis a distancia. La 8.ª edición del TNM de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) es la actualmente vigente.

La estadificación locorregional comprende la determinación de la T (tumor) y la N (afectación de

ganglios regionales). Se determina el tamaño tumoral, presencia de tumor múltiple (multifocalidad, multicentricidad y bilateralidad) y afectación ganglionar; el número de ganglios regionales afectados es uno de los principales factores pronósticos (**Tablas 2.1 y 2.2**).

Tabla 2.1

TNM. Afectación tumoral

Tamaño tumoral (T)

Tx	No se puede evaluar el tumor primario
T0	Sin indicios de tumor primario
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ CDIS ○ Enfermedad de Paget
T1	Tumor ≤20 mm en su diámetro mayor <ul style="list-style-type: none"> ○ T1 mi: ≤1 mm ○ T1a: >1 pero ≤5 mm ○ T1b: >5 pero ≤10 mm ○ T1c: >10 pero ≤20 mm
T2	Tumor >20 pero ≤50 mm
T3	Tumor >50 mm
T4	Según la afectación de estructuras anatómicas: <ul style="list-style-type: none"> ○ T4a: afectación de la pared torácica ○ T4b: afectación macroscópica cutánea: ulceración, nódulos satélites ipsilaterales o edema ○ T4c: afectación T4a y T4b ○ T4d: carcinoma inflamatorio de la mama

Tabla 2.2

TNM. Afectación ganglionar

Afectación ganglionar (cN)

cNx	Ganglios linfáticos regionales no evaluables
cN0	Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales (según imagen o clínica)
cN1	Metástasis en uno o más ganglios linfáticos axilares móviles ipsilaterales de nivel I o II <ul style="list-style-type: none"> ○ cN1 mi: micrometástasis
cN2	<ul style="list-style-type: none"> ○ cN2a: metástasis en ganglios linfáticos de nivel I o II axilar que están fijos o adheridos a otras estructuras ○ cN2b: metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos ipsilaterales sin metástasis axilares
cN3	<ul style="list-style-type: none"> ○ cN3a: metástasis en ganglios axilares de nivel III axilar sin/ con afectación de ganglios de nivel I o II axilares ○ cN3b: metástasis en uno o más ganglios mamarios internos ipsilaterales con afectación de uno o más ganglios de nivel I o II axilares ○ cN3c: metástasis en uno o más ganglios supraclaviculares ipsilaterales

La valoración de metástasis a distancia (M) se realizará con estudios de imagen general en función

de las técnicas de imagen iniciales y el grado de sospecha clínico y/o analítico (Tabla 2.3).

Tabla 2.3

TNM. Afectación a distancia (M)

Afectación metastásica (M)

M0	Sin evidencia clínica o radiológica de metástasis a distancia <ul style="list-style-type: none"> ○ cM0 (i+): no hay evidencia clínica o por imagen de metástasis a distancia, pero hay células tumorales o depósitos de células $\leq 0,2$ mm detectados en la sangre, médula ósea o en otro tejido linfático no regional en ausencia de signos o síntomas clínicos de metástasis
cM1	Metástasis a distancia detectadas en la evaluación clínica o radiológica
pM1	Metástasis a distancia comprobada mediante pruebas histológicas en órganos sólidos o cualquier metástasis en ganglios linfáticos no regionales ($>0,2$ mm)

El estudio más extendido será la tomografía computarizada (TC) toracoabdominopélvica o la PET-TC en casos de carcinoma de mama local-

mente avanzado, recidiva tumoral o lesiones indeterminadas en estudios iniciales de TC.

Clasificación inmunohistoquímica. Subtipos moleculares

Existen unas características de imagen específicas que se correla-

cionan con los subtipos moleculares (**Tabla 2.4**).

Tabla 2.4

Clasificación inmunohistoquímica. Subtipos moleculares

Subtipo molecular	Resultado inmunohistoquímico	Supervivencia global a los 5 años	Frecuencia	Comentarios
Luminal A	RE+, PR+, HER2-, Ki67 ↓	90 %	50-55 %	Mejor pronóstico
Luminal B	RE+, RP+, HER2-, Ki67 ↑	40 %	15 %	Ki67 más alto que el luminal A y menor expresión de receptores
HER2 Enriquecido	RE+/-, RP+/-, HER2+, Ki67 medio o ↑	31 %	15 %	Ha mejorado el pronóstico gracias al trastuzumab 30-40 % además RE y RP+ (triple positivo)
BASAL LIKE	RE-, RP-, HER2-, Ki67 ↑	0 %	10-20 %	Triple negativo

Cáncer de mama luminal A y B (receptores de estrógeno y progesterona+ y HER2-)

En la mamografía suelen presentarse cómo nódulos con o sin microcalcificaciones.

Las microcalcificaciones no son específicas de ningún subtipo molecular, pero sí debe tenerse en cuenta que son frecuentes tanto en los tumores HER2+ como también en tumores con receptores hormonales

positivos y HER2- (hasta en un 41 %); y sin embargo, son infrecuentes en los tumores triple negativos.

La mayoría de estos tumores en la mamografía y ecografía se presentan como nódulos irregulares de márgenes mal definidos (**Fig. 2.1**). En la resonancia magnética suelen comportarse como realces tipo masa (67 %) (**Fig. 2.2**) y el porcentaje restante como realces no masa normalmente de predominio segmentario.

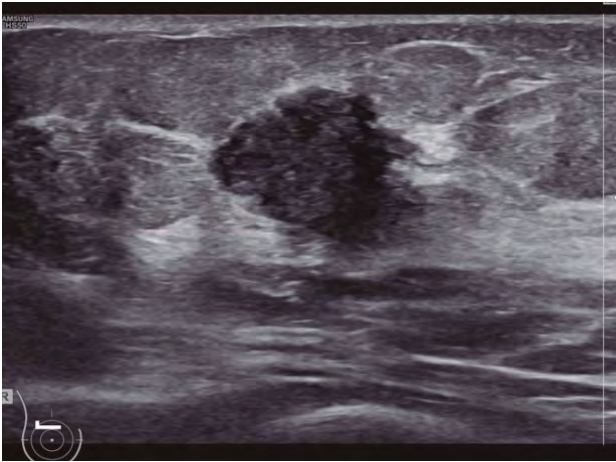


Fig. 2.1: ecografía. Nódulo hipoecogénico irregular en el cuadrante superior externo de la mama derecha biopsiado con diagnóstico histológico de carcinoma ductal infiltrante con patrón inmunohistoquímico luminal A

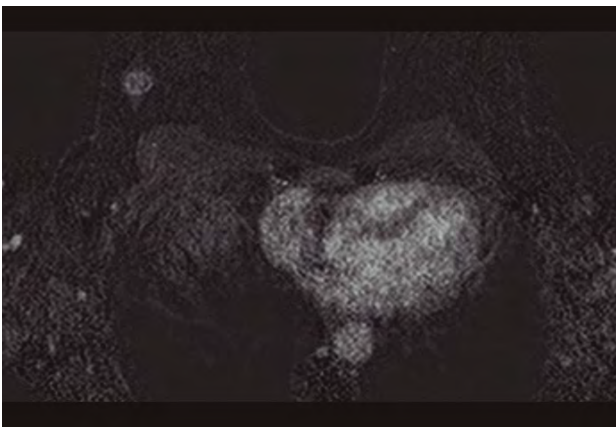


Fig. 2.2: RM de mama secuencia de sustracción al segundo minuto. Realce nodular de márgenes espiculados en el cuadrante superior externo de la mama derecha

Cáncer de mama HER2 enriquecido

En la mamografía este tipo de cáncer suele presentarse como un nódulo con microcalcificaciones o como un cúmulo de microcalcificaciones. Según las series publicadas, parece que las microcalcificaciones son determinantes en el comportamiento diferencial con los tumores HER2- donde son menos frecuentes. Algunas series refieren microcalcificaciones asociadas a tumor en hasta un 78 % de los casos, y son más frecuentemente pleomórficas y también amorfas y puntiformes.

La multifocalidad y asociación a CDIS es frecuente en este tipo de tumores (el 53 % y el 87 %, respectivamente, según algunas series).

Con mayor frecuencia que en el caso del cáncer de mama triple negativo, pueden comportarse como realces de tipo no masa en la resonancia magnética. Cuando cursan como nódulo los márgenes con mayor frecuencia son microlobulados o angulados, a diferencia de los márgenes circunscritos en muchas ocasiones del triple negativo.

Cáncer de mama triple negativo

Este tipo de cáncer se detecta frecuentemente como cáncer de intervalo; por tanto, comienza en más ocasiones con sintomatología clínica que otro tipo de cánceres, probablemente por su crecimiento rápido.

En la mamografía suelen presentarse como nódulos irregulares de márgenes mal definidos y no suelen asociar microcalcificaciones (12-36 %). En la ecografía suelen ser tumores únicos con ecogenicidad heterogénea. Hasta un 20 % de los casos pueden comportarse como lesiones de baja sospecha desde el punto de vista ecográfico con morfología redonda ovalada y márgenes circunscritos. Se ha descrito el cáncer triple negativo de apariencia benigna con mayor interrelación con mutaciones de BRCA1.

En la resonancia magnética suelen comportarse como nódulos únicos hipercaptantes y hasta en un 82 % muestra morfología redondeada u ovalada. En este tipo de tumores la asociación con carcinoma *in situ* es poco frecuente y en la resonancia magnética se comporta como un realce tipo masa. A pesar de su apariencia morfológica benigna, en el estudio dinámico pueden presentar frecuentemente realce

en anillo y curvas de captación en meseta (II) y lavado (III).

Resonancia magnética en la predicción de respuesta a tratamiento neoadyuvante

La resonancia magnética de mama es el mejor método para la predicción de respuesta a tratamiento neoadyuvante por encima de la exploración clínica, mamografía y ecografía.

La predicción de respuesta completa es más precisa para los tipos moleculares triple negativos y HER2+ que para los tipo luminal.

3 | SITUACIONES ESPECIALES EN EL CÁNCER DE MAMA

Cáncer de mama localmente avanzado

Constituye el 20 % de los cánceres de mama. Su frecuencia se ha reducido mucho gracias a los programas de cribado. Incluye en los estadios IIB y III. Resulta importante desde el punto de vista diagnóstico determinar si existe infiltración cutánea y de la pared torácica, y la resonancia magnética es el método de imagen más preciso. El tratamiento de elección es la quimioterapia neoadyuvante.

Cáncer de mama inflamatorio

Subtipo de cáncer de mama que se caracteriza por la infiltración de los linfáticos subdérmicos por células tumorales.

Clínicamente, cursa con una rápida instauración de cambios difusos en la mama con invasión tumoral agresiva de los vasos linfáticos. Puede presentar eritema, calor, edema cutáneo y rugosidad dérmica (piel de naranja). Se debe realizar el diagnóstico diferencial con una mastitis y puede ser objeto de error diagnóstico.

Desde el punto de vista de la imagen, cursa con engrosamiento cutáneo y aumento generalizado de la densidad mamaria y puede asociar adenopatías y retracción del pezón. En la resonancia magnética muestra realce cutáneo cuando existe infiltración de la piel.

Actualmente, no es necesaria la biopsia cutánea para establecer el diagnóstico, que será clínico con confirmación anatomopatológica tras biopsia percutánea de la mama.

El tratamiento de elección es la quimioterapia neoadyuvante.

Cáncer oculto de mama

Cáncer de mama que se manifiesta con adenopatías axilares con confirmación histológica de metástasis de origen mamario sin evidencia de tumor primario en la mama con mamografía, ecografía y resonancia magnética.

Cáncer bilateral de mama

Carcinoma primario que afecta las dos mamas. En función del momento del diagnóstico, puede ser simultáneo/sincrónico con un intervalo de presentación de ambas mamas inferior a 6 meses o suce-

sivo/metacrónico con un intervalo superior a 6 meses.

Cáncer de mama en el embarazo

Aproximadamente el 3 % de los cánceres de mama se diagnostican durante el embarazo.

De forma habitual se diagnostican en estadios más avanzados debido a los cambios fisiológicos que se producen en la mama y que pueden dificultar y retrasar el diagnóstico.

La ecografía es el método de elección para la evaluación de la mama gestante. En caso de realizar una mamografía, se hará con protección adecuada para el feto y siempre en caso de hallazgos sospechosos o no concluyentes. La resonancia magnética está indicada para la valoración de la extensión locorregional tras la confirmación histológica.

Es fundamental una estrecha colaboración terapéutica entre el ginecólogo y el equipo multidisciplinar de mastología.

Cáncer de mama hereditario

El 15-20 % de los cánceres de mama presentan asociación familiar y, de estos, el 5-10 % son de origen hereditario. Más de la mitad

de los cánceres de mama se deben a mutaciones en los genes BRCA1 y 2. Las portadoras de BRCA1 tienen un riesgo del 50-85 % de padecer cáncer de mama y un 20-40 % de cáncer de ovario a lo largo de la vida. Las portadoras de BRCA2 tienen un riesgo del 10-20 % de padecer cáncer de mama y ovario.

Cada vez se conocen más genes implicados en el cáncer hereditario como son el P53, PTEN, CDH1, ATM, CHEK2 o PALB2 y otros genes. En

las pacientes con mutaciones en estos genes se decidirá si realizar seguimiento exhaustivo o cirugía de reducción de riesgo (mastectomía con o sin ooforectomía).

La resonancia magnética es la técnica diagnóstica más sensible para la detección de carcinoma infiltrante pero no para el carcinoma intraductal, por lo que el seguimiento se realizará mediante mamografía (a partir de los 30 años), ecografía y resonancia magnética.

BIBLIOGRAFÍA



1. Grimm LJ, Rahbar H, Abdelmalak M, Hall AH, Ryser MD. Ductal carcinoma in situ: state-of-the-art review. *Radiology*. 2022;302(2):246-55.
2. Jones BM, Green S. Modern radiation techniques in early stage breast cancer for the breast radiologist, *Clin Imaging*. 2021;80:19-25.
3. Cserni G, Chmielik E, Cserni B, Tot T. The new TNM-based staging of breast cancer. *Virchows Archiv*. 2018;472(5):697-703.
4. Muzahir S. Molecular Breast Cancer Imaging in the Era of Precision Medicine. *AJR Am J Roentgenol*. 2020;215(6):1512-19.
5. Johnson KS, Conant EF, Soo MS. Molecular subtypes of breast cancer: a review for breast radiologists. *Journal of Breast Imaging*. 2021;3(1):12-24.
6. Trop I, LeBlanc SM, David J, Lalonde L, Tran-Thanh D, Labelle M, *et al*. Molecular classification of infiltrating breast cancer: toward personalized therapy. *Radiographics*. 2014;34(5):1178-95.



8.12

IMAGEN MOLECULAR



Álvaro Ruibal Morell
Alejandro Tejerina Bernal

La historia de la imagen médica se inicia en 1895 cuando Röntgen descubre los Rayos X (RX). Desde ese momento la imagen se asoció a estructura, anatomía. Lo mismo ocurrió con las técnicas que surgieron posteriormente como la tomografía axial computarizada (TAC), ecografía (ECO) y gran parte de la resonancia magnética (RM). Pero en los últimos años se ha producido un hecho trascendental: el impacto de la biología en la imagen, lo que ha dado lugar a lo que se denomina **imagen molecular**, que, a diferencia de las técnicas anteriormente citadas, refleja la biología de un proceso. Se puede definir como *“la visualización, medición y caracterización de los procesos biológicos a nivel celular y molecular en los seres humanos y otros sistemas vivos”*. Por ello, en la actualidad tenemos dos tipos de técnicas de imagen: anatómicas o estructurales (RX, TAC, ECO, RM) y moleculares (PET y OPTICAS); estas últimas poseen una mayor sensibilidad (del orden de nano y picomoles). Para lograr la mayor efectividad de las diferentes técnicas, se ha procedido a fusionar una de cada tipo, lo que ha dado lugar a lo que denominamos **imagen multimodal**. La PET/TAC es el ejemplo más conocido, junto con la PET/RM.

Con la imagen molecular estamos frente a una nueva disciplina biomédica, en un nuevo contexto (visualización biológica en un sujeto *in vivo*) y con un nuevo propósito (tener una imagen precoz y no esperar al final de un proceso). Ello requiere diferentes profesionales en búsqueda del diagnóstico precoz, el diagnóstico específico de una enfermedad, la caracterización biológica de un proceso a través de una imagen y la evaluación precoz de una terapia. Vamos encaminados a conocer las causas de una enfermedad y no sus consecuencias, como estábamos acostumbrados hasta hace muy poco tiempo.

La imagen molecular mamaria en Medicina Nuclear incluye la BSGI (*Breast Specific Gamma Imaging*), y la PET (tomografía por emisión de positrones) de cuerpo entero y específica de la mama (PEM y dbPET).

1 | BSGI

Se conoce como gammagrafía de mama y consiste en la realización de imágenes tomográficas de este órgano (SPECT) tras la administración de un radiofármaco, que suele ser ^{99m}Tc -sestamibi captado por las mitocondrias, por lo que refleja su actividad y el potencial eléctrico transmembrana de las células tumorales. Diferentes estudios han demostrado que tiene una aceptable sensibilidad en la predicción de la respuesta a la quimioterapia

neoadyuvante y algunos grupos han obtenido altas tasas de detección de tumores en mamas densas. Su dosis de radiación es muy superior a la de la mamografía digital. En USA se utiliza frecuentemente, pero en España se ha abandonado desde hace años. Otros radiofármacos potencialmente utilizables son el ^{99m}Tc -tetrofosmina y el ^{99m}Tc maraciclátide, marcador este último de la angiogénesis por unirse a receptores de integrinas.

2 | PET DE MAMA

Aparte de la PET de cuerpo entero, a la que luego haremos referencia por ser la utilizada habitualmente en la clínica diaria, existen PET para la mama que reciben el nombre de **PEM (Positron Emisión Mammography)**: lleva los detectores integrados en un sistema convencional de mamografía, por lo que la paciente está sentada y la exploración se realiza con compresión mamaria y tras la realización de aquella; su duración suele ser de 30-35 minutos y permite hacer biopsias, y la **PET dedicada a la mama (dbPET)**, cuyos anillos de detección ascienden engloban-

do la mama para realizar la exploración. Inicialmente, este sistema no permitía evidenciar las axilas, pero ahora ello es posible merced a un anexo. Tiene la ventaja sobre la PEM de su rapidez y que permite fusionar las imágenes de RM por realizarse en la misma posición, con lo que se logra reducir el número de falsos positivos de esta última. También puede ser de utilidad en el diagnóstico diferencial de los carcinomas *in situ* de alto y bajo grado, ya que la captación del radiofármaco varía notablemente. El tiempo de exploración suele ser unos 10 minutos por mama. Ambos sistemas sur-

gieron con la finalidad de mejorar la detección de las lesiones mamarias y lo lograron: la dbPET alcanza una sensibilidad de 1,4 mm. En la actualidad su utilización se ha reducido notablemente, pues las nuevas PET de cuerpo completo pueden superarlas en su sensibilidad. De su uso hemos aprendido que eran unos útiles métodos diagnósticos, que la

heterogeneidad tumoral existe en la clínica diaria, y que los tumores no son nódulos, sino acúmulos de estos, y que son exploraciones muy eficaces para valorar la respuesta al tratamiento. (Fig.2.1) Ambas tienen la posibilidad de utilizar diferentes radiofármacos y evidenciar diversos aspectos de la biología tumoral.



Fig. 2.1: PEM y Mammi dbPET (Fuente: Positron Emission Mammography Scanners Offer an Alternative Screening Method for Women Who Cannot Tolerate MRI-Nuclear Medicine-MedImaging.net y Oncovision Mammi Dedicated Breast Pet PET Camera/Scanner-Información modelo [dotmed.com] Oncovision Mammi Dedicated Breast Pet PET Camera/Scanner-Información modelo [dotmed.com])

3 | PET DE CUERPO ENTERO

Se trata de un sistema que “barre” todo el cuerpo y permite obtener una imagen global, donde las alteraciones biológicas se evidencian mediante acúmulos del radiotrazador. En la actualidad incluyen una TAC, de tal forma que la imagen final es la suma de ambas imágenes:

estructural (TAC), que permite la localización de la lesión biológica, y molecular (PET), lo que se conoce, como hemos dicho anteriormente, como imagen multimodal. El radiofármaco más utilizado habitualmente es la ^{18}F -FDG (^{18}F fluorodeoxiglucosa), análogo de la glucosa que entra en

la célula y solo sufre el primer paso de la glucólisis, quedando atrapada, por lo que es un reflejo del consumo celular de glucosa. Este hecho no es específico de un tumor y por ello se suele valorar la captación celular, que se conoce como SUV (*Standard Uptake Value*). Su dosis de irradiación es menor que la de una TAC, si bien últimamente se han modificado ambas técnicas para reducir la radiación al paciente. Un aspecto a tener presente es la dosis glandular (la recibida por la mama), superior con las exploraciones anatómicas.

Existe un nuevo prototipo que se denomina **PET EXPLORER**; es un sistema, desarrollado en la Universidad de California Davis, mucho más rápido que los actuales (factor de 10), de tal manera que la exploración tiene una duración menor de un minuto. Como analiza todo el cuerpo a la vez, la sensibilidad aumenta por un factor de 40 en las imágenes de cuerpo entero y de 4-5 en las exploraciones de cerebro y corazón. (**Fig. 3.1**). El esquema de la realización de una PET con ^{18}F -FDG se exponen en las **Fig. 3.2 y 3.3**.

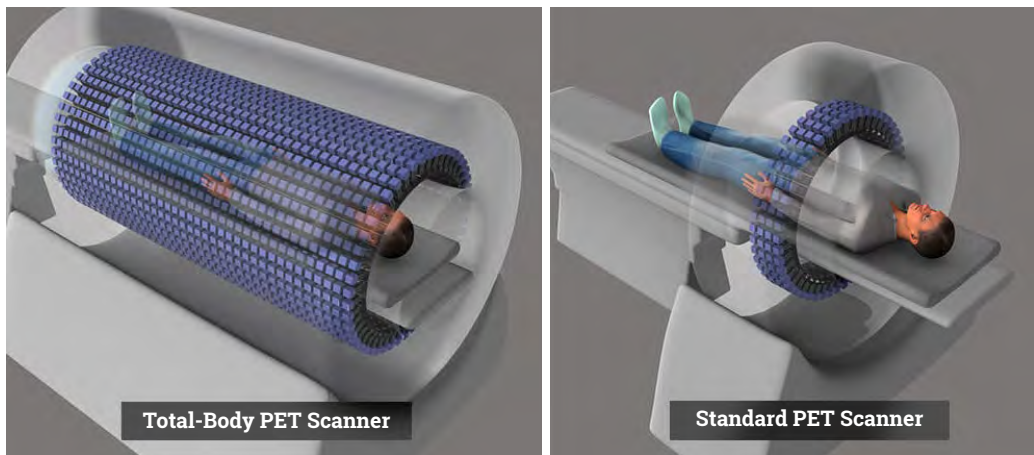


Fig. 3.1: el escáner TEP/TAC de todo el cuerpo EXPLORER (Fuente: *Potential and Promise of Total-Body PET Imaging-NCI [cancer.gov]* *Potential and Promise of Total-Body PET Imaging-NCI [cancer.gov]* y de *J Nucl Med 2018;59:3-12*)



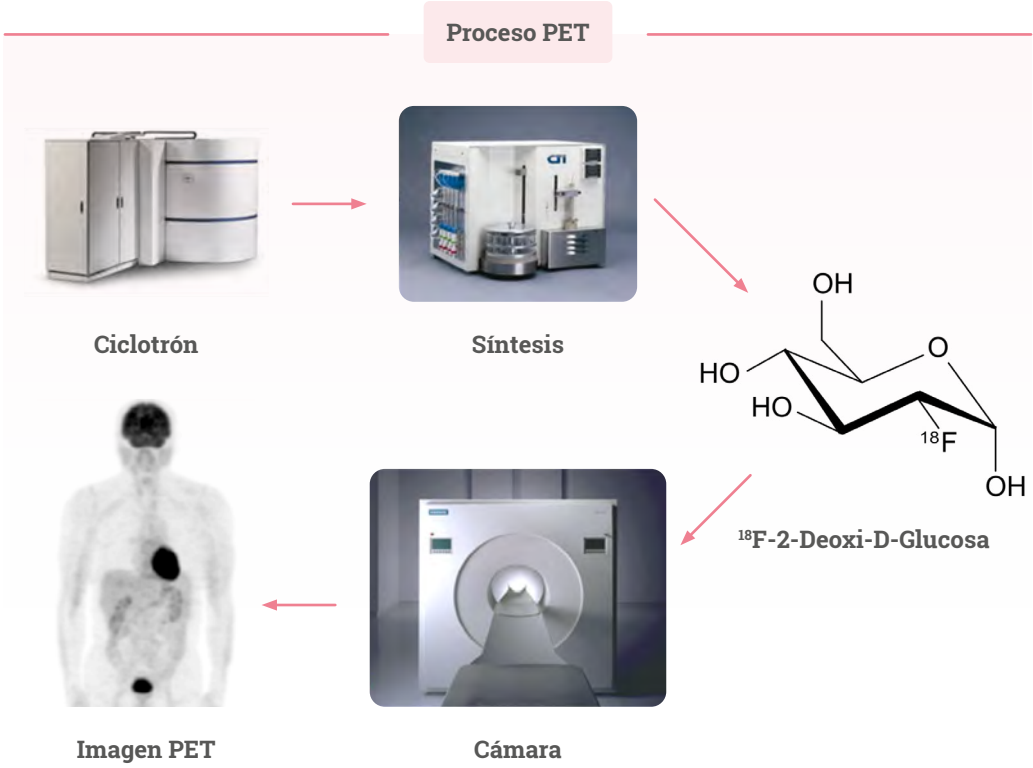


Fig. 3.2: el proceso PET

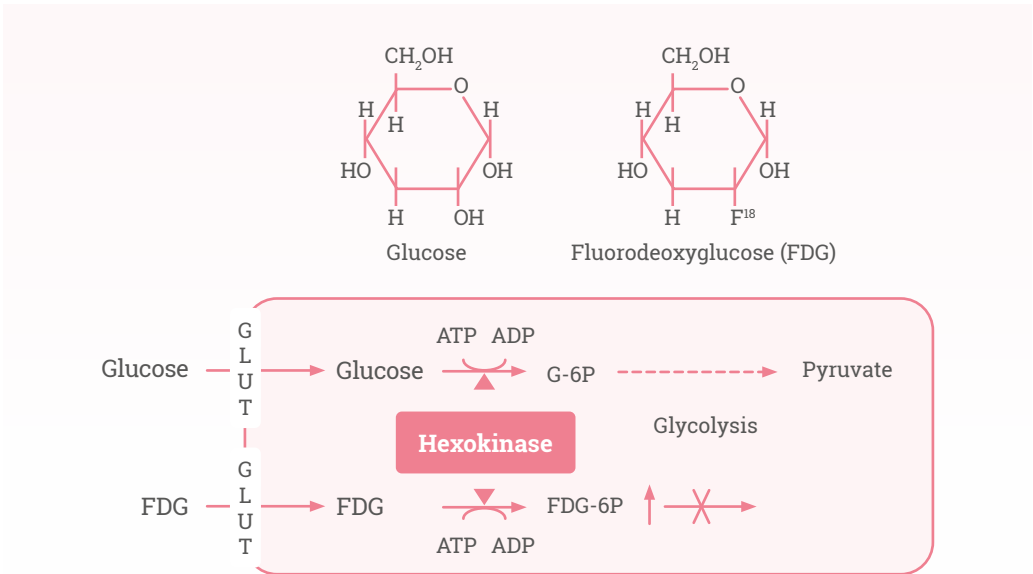


Fig. 3.3: estructura bioquímica de la glucosa y la ^{18}F -deoxiglucosa, así como su diferente metabolismo. (Fuente: [14] [PDF] Image-guided Biopsy: What the Interventional Radiologist Needs to Know about PET/CT [researchgate.net])

4 | RESULTADOS DE LA ^{18}F -PET EN PATOLOGÍA MAMARIA

Son numerosos los estudios realizados y de ellos podemos destacar los siguientes aspectos:

- a) En los carcinomas ductales infiltrantes (CDI) de bajo grado, el SUV se correlaciona positiva y significativamente con el tamaño tumoral, cosa que no ocurre en los de alto grado. En estos últimos sus valores son más altos que en aquellos.
- b) En el carcinoma oculto, debe utilizarse cuando las otras técnicas de imagen son negativas.
- c) Ante la sospecha de recidiva local de un cáncer puede ser de interés como técnica complementaria.
- d) En el diagnóstico de lesiones malignas mamarias tiene una sensibilidad del 75-93 % y una especificidad del 73-95 %.
- e) No debe usarse en la detección precoz de tumores de bajo riesgo dada su reducida rentabilidad.
- f) En el diagnóstico de cáncer de mama es mucho mejor que la PEM y BSGI, y para algunos autores, la PET/TAC es útil para la estadificación inicial del cáncer de mama, independientemente del fenotipo del tumor (luminal, triple negativo o HER2+) y del grado del tumor. Es de interés para la estadificación a partir de IIB, pero no hay suficiente evidencia en el estadio IIA para su uso rutinario. No tiene valor en los tumores estadio I (T1N0).
- g) En los CDI, el SUV se correlaciona positiva y significativamente con el grado histológico, positividad ganglionar axilar y metástasis a distancia. También es más alto en el subtipo basal y HER2 que en el luminal A. El índice Ki67 y el tamaño del tumor influyen directamente en los valores de SUV.
- h) Su utilidad es menor en los carcinomas lobulillares (captan menos) y en los de un tamaño menor de 1 cm (por su sensibilidad técnica).
- i) Es más sensible que la combinación de la ecografía y mamografía en los casos de multifocalidad/centricidad.

- j) Aunque es peor que otras técnicas en la valoración ganglionar axilar (sensibilidad del 61-94 %) y especificidad (80-97 %) y carece de interés en los casos de micro-metástasis, un elevado valor de SUV en un ganglio se correlaciona con un alto grado, negatividad para los receptores de estrógenos y de progesterona, y una alta proliferación (Ki67 >20 %).
- k) Posee un alto valor predictivo de recidiva y supervivencia en los casos de terapia neoadyuvante, así como de respuesta completa en el subtipo HER2.
- l) Tiene la mayor sensibilidad para diagnosticar metástasis distantes frente a otras técnicas.
- m) Su utilidad en la detección de metástasis óseas (sensibilidad del 61-100 %) y especificidad (96-100 %) la hacen muy necesaria en la práctica diaria, especialmente en las osteolíticas.
- n) El SUV se asocia con mayor riesgo de recidivas y peor supervivencia y evolución.
- o) Es útil en los casos de marcadores tumorales elevados, con sospecha de recidiva y con otras pruebas de imagen negativas; 65 %

de positividad en nuestra experiencia. También puede ser valiosa con marcadores tumorales normales.

- p) Los cambios metabólicos de las captaciones de ^{18}F -FDG PET son muy interesantes para poder precisar la respuesta a la terapia, y existen dos criterios para cuantificar la respuesta a la terapia: el de la EORTC (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*) y el de la PERCIST (*PET Response Criteria in Solid Tumors*). Este tema lo trataremos con mayor detenimiento posteriormente. Este apartado y el anterior son las principales indicaciones de esta exploración en la clínica diaria.

Aparte del SUV, se han utilizado otros indicadores como el **MTV** (volumen tumoral metabólico), que es la suma de los volúmenes metabólicos tumorales con valores de SUV elevados, y **TLG** (glucólisis total de la lesión), que se calcula multiplicando el valor medio de SUV por el MTV. Un MTV alto es predictor de riesgo de muerte y se correlaciona con una menor supervivencia global. Altos valores de TLG predicen un alto riesgo de eventos adversos.

Entre las contraindicaciones merecen desatacarse el embarazo (si bien se puede realizar en caso de fuerza mayor, pues no añade ningún riesgo al feto); la obesidad, que puede requerir mayor dosis de FDG, con lo que empeora la calidad de la

imagen; y la diabetes, aunque se puede normalizar la glucemia previamente a la exploración. También es una contraindicación que se debe tener presente la alergia al yodo si se hace al mismo tiempo una TAC con contraste.

Neoadyuvancia

Cada vez es más frecuente el uso de la terapia neoadyuvante en los carcinomas mamarios, por lo que son numerosos los estudios que se centran en definir el papel predictor de la respuesta temprana. Las exploraciones PET con ^{18}F -FDG no son ajenas a ello, y de la experiencia publicada podemos resaltar los siguientes aspectos:

- a)** Muestra una alta sensibilidad (81 %) y especificidad (79 %) para predecir precozmente la respuesta a la terapia neoadyuvante.
- b)** En estadios II y III, el descenso en el valor de SUV del 45-50 % después del primer ciclo predijo la respuesta.
- c)** La sensibilidad de esta exploración puede ser mayor, según algunos grupos, si se determina tras el segundo ciclo.

- d)** Todavía no se emplea en la clínica diaria, pues son necesarios más estudios al respecto.
- e)** En los carcinomas triples negativos, que suelen tener mayores valores de SUV en relación con los otros subtipos, un descenso del SUV del 72 % se asoció a respuesta patológica completa. Usando el dintel de un 50 % de descenso del SUV, el VPP fue del 67 % y el VPN del 96 %. Con un dintel del 42 % se obtiene una mejor especificidad tras el segundo ciclo.
- f)** La ^{18}F -FDG PET también se ha mostrado de utilidad en la terapia neoadyuvante en el subtipo HER2 con trastuzumab.
- g)** El MTV y TLG no parecen mejorar el valor clínico del SUV.
- h)** La ^{18}F -FDG PET es mejor que la TAC y la RM para precisar la res-

puesta a la terapia en los estadios IV, aunque ninguna de ellas puede sustituir al informe anatomopatológico.

- i) También es útil para conocer la respuesta a la hormonoterapia y

en los casos asociados a metástasis óseas.

- j) Se están empleando otros radiofármacos PET (FES y FLT) con la misma finalidad.

5 | OTRAS OPCIONES PET

El avance en el conocimiento de la biología del cáncer de mama ha permitido el desarrollo de otras

técnicas de imagen PET, destacando aquellas que visualizan:

Receptores de estrógenos

Se utilizan análogos del estradiol marcado con un radionúclido PET. El más estudiado es el **16 α -¹⁸F-fluoro-17 β -estradiol (FES)**, sintetizado en 1980 y con capacidad de unirse al receptor (RE) y a la hormona transportadora (SDHBG). De los trabajos realizados acerca de su interés clínico, podemos destacar los siguientes aspectos:

- a) Es un seguro biomarcador de la expresión funcional del RE.
- b) Un SUV >1,5 refleja la positividad inmunohistoquímica del receptor.
- c) Se correlaciona estadística y muy significativamente con la expresi

ión inmunohistoquímica del receptor (r: 0,96).

- d) Es un predictor precoz de la respuesta a la terapia endocrina.
- e) Permite evaluar la posible modificación del estado endocrino del tumor a lo largo de su evolución.
- f) La captación de FES disminuye más intensamente con la terapia bloqueadora de los RE (tamoxifeno, fulvestrant) que con los inhibidores de aromatasa, lo que refleja el posible bloqueo funcional de los receptores.

- g) Su sensibilidad varía entre el 69 y el 100 %, su especificidad entre el 80 y el 100 %, con un VPP del 65 % y un VPN del 88 %.
- h) Es superior a la ^{18}F -FDG en la capacidad de predecir la respuesta a la hormonoterapia.
- i) Su expresión expresa la heterogeneidad tumoral inicial y a lo largo de su evolución, especial-

mente, en función de la localización de las metástasis.

- j) Desde hace poco tiempo se utiliza en la clínica diaria como un método alternativo y no invasivo a la biopsia para conocer el estado hormonal de un cáncer de mama.
- k) Con la ^{18}F -FDG ayuda a definir el perfil hormonal del tumor (Fig. 5.1).

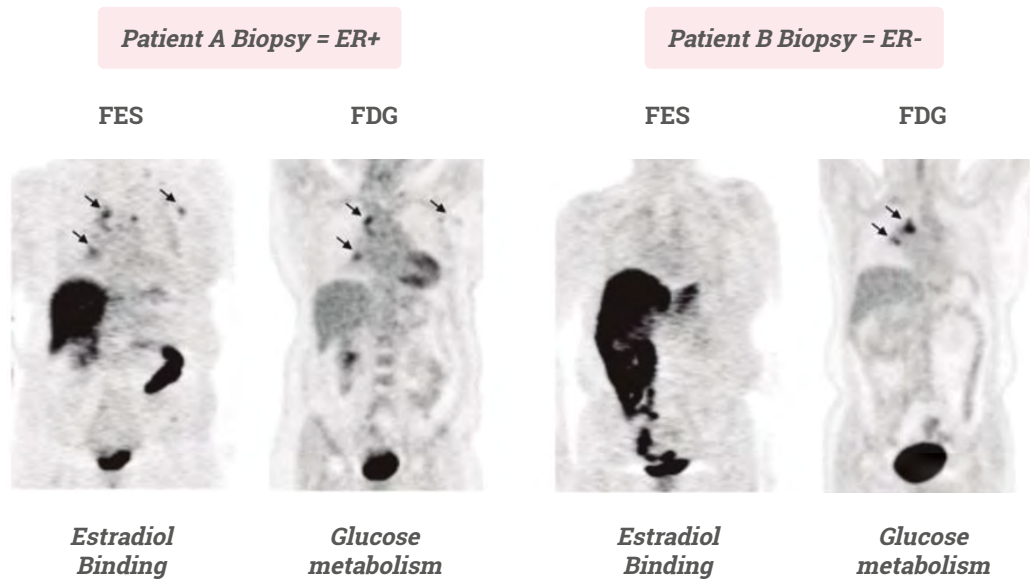


Fig. 5.1: ^{18}F -FDG y FES en dos pacientes con cáncer de mama con diferente hormonodependencia. (Fuente: *Mol Imaging Biol.* 2014;16(3):431-40)

Receptores de progesterona

Su presencia es un indicador del funcionamiento del receptor de estrógenos. El ligando de dicho receptor es 21- ^{18}F -fluor-16 α ,17 α -[(R)-(1'- α -fu-

rilmetidene) dioxil]-19-norpregn-4-eno-3,20-dione (**FFNP**), que muestra una gran afinidad por el mismo, por lo que la sensibilidad de la explora-

ción es muy alta, disminuyendo su expresión con la hormonoterapia. Es, pues, un predictor de la respuesta endocrina en los tumores mama-

rios hormonodependientes y ayuda a conocer la funcionalidad del receptor de estrógenos.

Receptores de andrógenos

Son de interés, porque se expresan en el 75-95 % de los tumores mamarios RE+ y en el 10-35 % de los triples negativos. El radiofármaco es el 18F-16β-18F-fluor-5α-18F-16β-18F-fluor-5α-dihidrotestosterona (**FDHT**), que se corelaciona débilmente con la expresión inmunohistoquímica. Aunque son necesarios má estudios para precisar su utilidad clínica, sí

parece de gran interés para evaluar la terapia específica GTX-024, GTX, Inc., en los casos de cáncer de mama metastásicos.

Ejemplos de los radioligandos para los receptores de estrógenos, progesterona y andrógenos se exponen en la **Fig. 5.2**.

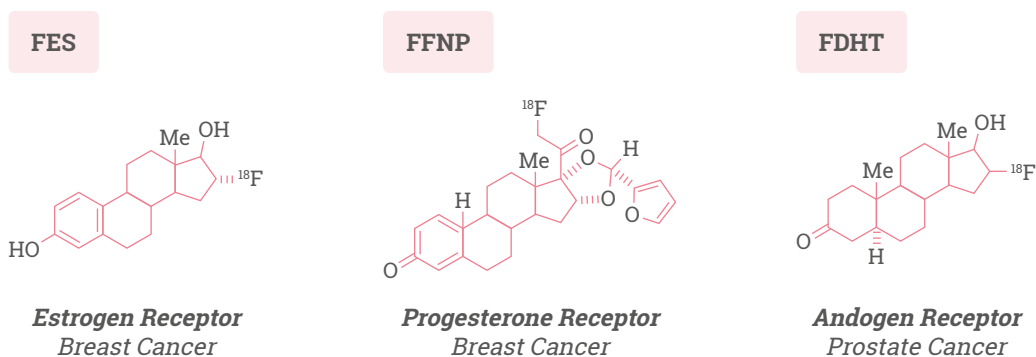


Fig. 5.2: ligandos para diferentes receptores expresados en el cáncer de mama. (Adaptado de *Cancers*. 2020;12(8). Disponible en: <https://doi.org/10.3390/cancers12082020>)

Receptor HER2

Su visualización es de gran valor, pues los tumores HER2+ representan un porcentaje importante y son

tributarios de una terapia específica con **trastuzumab y otros fármacos**. Su marcaje radiactivo con ⁸⁹Zr

(zirconio) o ^{64}Cu (cobre) ha permitido evidenciarlo en una imagen PET y los resultados de estas exploraciones demostraron su utilidad en la detección de metástasis ocultas o no, en la posibilidad de cambiar una determinada terapia en el 40 % de los casos, en conocer precozmente la efectividad de un tratamiento

con el anticuerpo monoclonal tras el primer ciclo y en comprobar la pérdida de la expresión del receptor y su heteogeneidad tras la terapia específica. Su empleo juntamente con ^{18}F -FDG mejora los resultados en el seguimiento de los pacientes tratados. Para mayor detalle, ver apartado de inmuno-PET.

Reflejo de la proliferación celular

Se utiliza un análogo de la timidina (^{18}F -3'-deoxi 3+ fluortimidina (**FLT**), cuya captación celular es dependiente de la actividad de la timidina cinasa 1 (TK1), sobreexpresado en las células proliferativas malignas. La captación de este radiofármaco se correlaciona con la

expresión tisular de Ki67. Su principal relevancia radica en que es un factor predictivo de respuesta al tratamiento y de modificación del tamaño tumoral. En la actualidad es motivo de especial atención para llegar a conclusiones de utilidad clínica.

Transporte de aminoácidos y metabolismo

El aminoácido sintético marcado con ^{18}F (anti-1-amino-3- ^{18}F -furociclobutanol-carboílico ácido) (**^{18}F -fuciclovina**) no se metaboliza y utiliza los mismos transportadores que los aminoácidos nativos, especialmente los involucrados en el transporte de glutamina. Es, pues, un indicador del metabolismo de los aminoácidos. En los tumores mamarios refleja los carcinomas duc-tales y lobulillares, con un compor-

tamiento opuesto a la ^{18}F -FDG, por lo que de interés en estos últimos; no muestra diferencias en los tres subtipos principales de carcinomas mamarios. **Glutamina**: marcada con ^{11}C o ^{18}F , refleja su metabolismo celular, de gran importancia en la biología de la célula transformada.

Proteína de activación fibroblástica (FAP)

Es un antígeno estromal expresado por los fibroblastos activados, incluidos los asociados a tumores (ampliamente en los mamarios), pero no por los tejidos sanos. Se han desarrollado inhibidores que tienen un efecto terapéutico y son

la base para radiofármacos PET (*⁶⁸Ga-fibroblast-activation-protein-inhibitor*), que se acumulan en los tumores y metastasis linfáticas, por lo que es una exploración útil en el diagnóstico y estadificación.

Otras dianas biológicas

Destaca la **PARP-1** (¹⁸F-fluortanatrato; FTT), PSMA, marcador de la resistencia androgénica en tumores HER2 negativos y RA positivos; **receptor de somatostatina**, con mayor expresión en los casos RE+, sin diferencias entre el tumor primitivo y metástasis y con la posibilidad de un tratamiento con ¹⁷⁷Lu; **receptor del péptido liberador de gastrina (GRPR)**, positivo en el 62-96 % de los tumores y útil en la estadificación y

seguimiento de la terapia en los casos RE+; **receptor tipo 4 de la quemoquina CXC (CXCR4)**, asociado con el potencial metastásico y con una mayor expresión en los tumores RE-; **receptor del neuropéptido Y (NPY1R)**, con mayor expresión en los carcinomas RE-; **receptor 1 del polipéptido vasoactivo intestinal (VIP-R)**, posible marcador en fases iniciales tumorales; **receptor de folato (FR)**, de interés en el subtipo *basal-like*.

Interés biológico actual tiene la variante del **EGFR (EGFRv III)** por delección del dominio extracelular. Esta variante es la mutación más común e implica la delección de los exones 2 al 7 y la consecutiva pérdida de los residuos 6 al 273 en el dominio extracelular, lo cual conduce a un receptor constitutivamente activo,

que no se regula negativamente por endocitosis. Esta mutación también provoca un cambio conformacional en el receptor que estimula la actividad tirosina cinasa y aumenta la capacidad tumorigénica de las células que lo expresan. Induce la expresión de ligandos (TGFA y HB-ECF) del EGFR y activa el c-met, y ello ocurre

independientemente de su ligando (HGF), (PDGFRb) y VEGF receptor 2 (VEGFR2). Estimula la producción de citocinas (IL6) y factor inhibidor de leucemia (LIF), que potencian la expresión de EGFR en el tumor y su heterogeneidad; aumenta la síntesis de ácidos grasos intracelularmente y la captación de ¹⁸F-FDG; a través de la vía PI3K/Akt/mTOR induce cambios en el metabolismo celular (aumento de la glucólisis anaeróbica y lipogénesis) y su activación por la SFK induce su translocación a la mitocondria, aumentando la supervivencia celular en condiciones de bajas concentraciones de glucosa. También debemos destacar el

HER3, receptor tirosina cinasa, aislado en 1989, cuyo gen se localiza en el cromosoma 12q13, expresado en epitelios normales, miembro de la superfamilia HER: HER-1 (ErbB1), HER-2 (ErbB2), HER-3 (ErbB3) y HER-4 (ErbB4), con homología con el HER1 (40-50 %) y HER2 (40-45 %) y con un efecto activador alostérico de los otros receptores HER. Se coexpresa con otros receptores formando heterodímeros, activando vías bioquímicas protumorales, principalmente la PI-3K/Akt y Src cinasa. Se expresa en tumores mamarios (50-70 %) y se relaciona con las metástasis, la resistencia a terapias y un peor comportamiento y evolución.

6 | INMUNO-PET Y PET DE INHIBIDORES DE LOS RECEPTORES TIROSINA CINASA

Esta técnica se basa en los cambios bioquímicos-moleculares que experimenta la membrana de la célula durante el proceso de transformación tumoral. Sabemos que aquella contiene diferentes moléculas que son sintetizadas, neosintetizadas, incorporadas o liberadas por diferentes mecanismos. Desde un punto de vista bioquímico, podemos distinguir **lípidos** (40 %), destacando los fosfolípidos, glucolípidos y

esteroles; **hidratos de carbono** (10 %), que forman glucoproteínas y glucolípidos (cerebrósidos y gangliósidos) y están presentes en la cara externa de la membrana; y **proteínas** (50 %), responsables de muchas funciones biológicas. La proporción de cada uno de estos componentes varía en función del tipo celular, y en las tumorales sabemos que los lípidos modifican su composición según cuál sea el tipo y estadio, y

su modulación es muy importante para mejorar la eficacia de las terapéuticas. Durante la transformación tumoral experimentan numerosos cambios bioquímicos, lo que da lugar a diferentes marcadores tumorales, muchos de los cuales son definidos por anticuerpos monoclonales y utilizados en la práctica diaria (CA15,3, CA125, CA19,9, etc.). También algunos receptores de membrana, hormonales o tirosina cinasas, sufren también cambios cuali y cuantitativos, interviniendo activamente en la biología del tumor, permitiendo caracterizar tumores (RE, RP, c-erbB2/HER2, EGFR, etc.), siendo factores pronósticos y predictivos (RE, RP, c-erbB2/HER2) o dianas de fármacos que inhiben su acción (inhibidores de receptores tirosina cinasa). Estos últimos son pequeñas moléculas, cuya acción depende de su presencia en el tumor y su afinidad. Los receptores tirosina cinasa humanos contienen 20 subfamilias, pero solo la mitad son plenamente conocidas. Ellos están anclados en la membrana celular y sus mutaciones y/o sobreexpresión se correlacionan estrechamente con ciertas propiedades de la célula tumoral ligadas al crecimiento y proliferación.

Esta técnica de imagen es cada vez más importante, dado que a

partir de los años noventa del siglo pasado se han ido describiendo anticuerpos monoclonales (Acm) para uso terapéutico, como el rutiximab (1997), trastuzumab (1998), cetuximab (2004), bevacizumab (2004), etc., que se han convertido en algo muy común en los hospitales, y se utilizan en tumores cerebrales, mamaros, colorrectales, de cabeza y cuello, pulmón, melanoma, próstata, estómago, LLC y LNH. Por ello es muy interesante conocer antes de cualquier tratamiento si el tumor expresa el ligando y en qué cantidad lo hace, pues de ello dependerá la eficacia de la terapia. Sin embargo, uno de los mayores problemas que presenta el uso terapéutico de los Acm en pacientes con cáncer es que las células tumorales están mutando continuamente, lo que puede llevar a la resistencia, a la falta de respuesta a este. Sin embargo, surgen otros cambios bioquímicos que son base para el desarrollo de nuevos Acm, con lo cual las posibilidades terapéuticas van incrementándose.

También estos anticuerpos pueden ser marcados radiactivamente, con lo que su efecto diagnóstico o terapéutico es muy selectivo. El marcaje del Acm puede realizarse con diferentes isótopos radiactivos (^{68}Ga , ^{18}F , ^{124}I , ^{76}Br , ^{64}Cu , ^{86}Y); el ^{89}Zr es el más utilizado para estudios de

PET, dada su larga vida media, pero también lo puede ser con isótopos radiactivos de gammagrafías como el ^{99m}Tc , ^{111}In , ^{186}Re , etc. El uso de uno u otro isótopo radiactivo para la PET dependerá de sus características físicas, de su biología y de capacidad de unión a fragmentos (^{68}Ga , ^{18}F) o a todo el Acm (^{89}Zr , ^{124}I).

En el cáncer de mama merecen destacarse los anticuerpos **anti-HER2** (^{89}Zr -trastuzumab), fundamentales para caracterizar, junto con los receptores de estrógenos y de progesterona, el subtipo molecular. Parece ser una útil estrategia no invasiva para conocer el nivel de expresión del receptor, caracterizar las lesiones tumorales en todo el cuerpo, precisar el origen de las células tumorales circulantes, conocer la

pérdida de la expresión del receptor en la evolución del paciente, detectar metástasis HER2+ cuando el primitivo era negativo y cuando el estado HER2 no ha podido ser definido por métodos convencionales. Otro hecho muy interesante es que la expresión de HER2 en el tumor primitivo puede ser diferente a la de sus metástasis, por lo cual esta técnica puede precisar de un modo no cruento el estado de aquella sin tener que recurrir a las biopsias (**Fig. 6.1**).

Se ha visto que poco después de completar el tratamiento con antraciclinas, un 50 % de los pacientes tienen sobreexpresión cardíaca de este receptor, por lo que podemos usar la imagen de su ligando (trastuzumab) para prevenir la cardiotoxicidad. También el ^{87}Zr -trastuzumab pue-

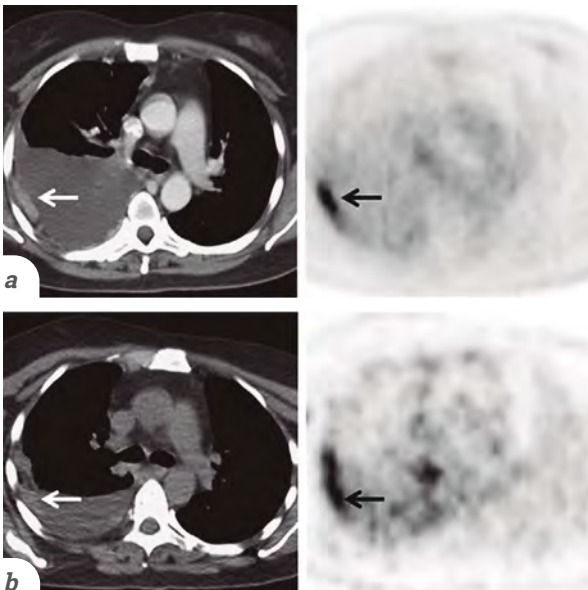


Fig. 6.1: ^{89}Zr -trastuzumab PET/TAC en una mujer de 47 años de edad con metástasis HER2+, el tumor primitivo es inicialmente negativo para dicho receptor. (Fuente: Clin Nucl Med. 2017;42(12):912-17)

de ser de interés en el seguimiento de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo en tratamiento con dasatinib, inhibidor del Src, una de las moléculas clave que determinan la resistencia al tratamiento con trastuzumab. Otros ejemplos son el **⁸⁹Zr-pertuzumab**; el **anti-receptor de prolactina** (REGN2878); **anti-MUC1**, que suprime los mecanismos bioquímicos mediados por el EGF; **anti-VEGF**, que puede ser utilizado para detectar cánceres de mama primitivos y para predecir la eficacia del everolimus, un inhibidor del mTOR; **anti-EGFR** (⁸⁹Zr-cetuximab); **anti-HER3** y **anti-IGFR-1**.

Otra posibilidad es evidenciar la unión de un ligando a su receptor, de forma que conocemos qué

cantidad del mismo es efectiva. Debemos resaltar que lo más importante es la correlación entre la captación del radiofármaco y la mejor evolución del tumor. Esta es la base para la **PET de inhibidores de receptores tirosina cinasa** con aplicación en diferentes tumores, incluidos los mamarios. Así, podemos utilizar **anti-EGFR**, más frecuente en los TN y ligado a la proliferación celular tumoral; **anti-HER2**, definidor de un subtipo y para conocer la eficacia del Acm específico; **anti-IGF1R**, ligado a la supervivencia y proliferación; **anti-VEGFR**, reflejo de la angiogénesis; **anti-células T** que infiltran los tumores; **antirreceptor de tropomiosina** (TRK) y **receptor del factor de crecimiento de células stem** (SCFR).

7 | TERAGNOSIS

Es un nuevo concepto ligado a la especificidad biológica de los tumores. Consiste en diagnosticar y tratar un tumor aprovechando dianas específicas. Así, podemos visualizar un receptor o un antígeno mediante un anticuerpo monoclonal o un ligando marcado con un isótopo radiactivo gamma, y tratarlo con lo mismo, pero marcado con un isótopo radiactivo beta o gamma. En la patología de la mama, podemos

destacar el dímero HER2-HER3 utilizando ⁶⁴Cu-trastuzumab y ⁶⁷Ga-trastuzumab, así como análogos de la bombesina y sus receptores BB1, BB2 y BB3 (especialmente el BB2, ligando de GRP, y expresado en el 38-96 % de los cánceres de mama, sobre todo RE+) y los fibroblastos asociados a tumores a los que ya hemos hecho referencia anteriormente.

8 | FUTURO

Está íntimamente ligado a los avances en la biología de la patología mamaria, a definir nuevas dianas y al desarrollo de nuevos radiofármacos que las evidencien. El paso de un proceso benigno a maligno, la heterogeneidad celular

tumoral y el predecir la respuesta a las terapias son aspectos muy atractivos y relevantes. A ello se une la **inteligencia artificial**, que empieza a usarse en el diagnóstico precoz y en el tratamiento (**Fig. 8.1**).

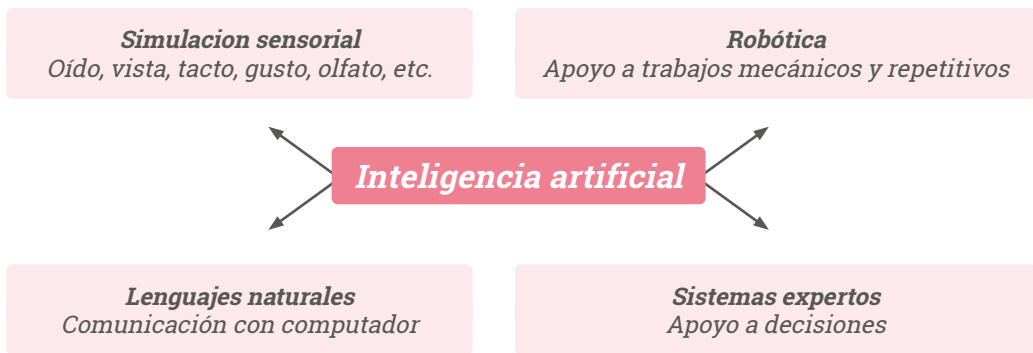


Fig. 8.1: relaciones entre los diferentes tipos de inteligencia artificial (Adaptado de *Seminars in Nuclear Medicine. 2022;52:584-96*)

PUNTOS A RESALTAR

- 1 La imagen molecular es una nueva técnica de exploración que evidencia aspectos bioquímicos-moleculares.
- 2 La imagen molecular puede o no coincidir con la imagen morfológica o estructural, representada por la TAC, ecografía y gran parte de la resonancia magnética.
- 3 La tomografía por emisión de positrones (PET) es la técnica que permite la realización de la imagen molecular de un modo rutinario tanto a nivel clínico como experimental.

- 4** El futuro de la imagen molecular está íntimamente ligado al desarrollo de nuevos radiotrazadores (contrastes) que permitan reflejar diferentes aspectos de la biología de un proceso tumoral o no.
- 5** La imagen molecular desempeña un importante papel en el diagnóstico, evaluación, tratamiento y seguimiento de los tumores.

BIBLIOGRAFÍA



1. Edmonds CE, OBrien SR, Mankof DA, Pantel AR. Novel applications of molecular imaging to guide breast cancer therapy. *Cancer Imaging*. 2022;22(1):31.
2. Fowler AM, Stringel RM. Clinical advances in PET-MRI for breast cancer. *Lancet Oncology*. 2022;23(1): E32-43.
3. Jacene H, Liu M, Cheng SCh, Abbott A, Dubey S, McCall K, *et al*. Imaging androgen receptors in breast cancer with ¹⁸F-Fluoro-5 α -Dihydrotestosterone PET: A Pilot Study. *J Nucl Med*. 2022;63(1):22-8.
4. Nassif AB, Talib MA, Nasir Q, Afadar Y, Elgendy O. Breast cancer detection using artificial intelligence techniques: A systematic literature review. *Artif Intell Med*. 2022;127:102276.
5. Pabst KM, Decker T, Kersting D, Bartel T, Sraieb M, Hermann K, *et al*. The future role of PET imaging in metastatic breast cancer. *Oncol Res Treat*. 2022;45(1-2):18-25.
6. Zhou R, Choi H, Cao J, Pantel A, Gupta M, Lee H, *et al*. ¹⁸F-Fluciclovine PET Imaging of Glutaminase Inhibition in Breast Cancer Models. *J Nucl Med*. 2023;64(1):131-6.
7. Sengoz Y, Karakaya YA, Gültekin A, Yaylali O, SE nol H, Yuskel D. Correlación entre la captación de ¹⁸F-FDG del tumor primario con los factores pronósticos y subtipo molecular del cáncer ductal de mama Relationships of ¹⁸F-FDG uptake by tumors with prognostic factors and molecular subtype in ductal breast cancer. *Rev Esp Med Nucl Img Mo.l* 2022;41(1):32-8.
8. Tatar G, Ozkul O, Alcin G. The Value of ¹⁸F-FDG PET/CT Imaging in the Evaluation of Interim Neoadjuvant Chemotherapy Response in Locally Advanced Breast Cancer. *Mol Imaging Radionucl Ther*. 2022;31(2):123-9.
9. Ulaner GA. ¹⁶ α -¹⁸F-fluoro-¹⁷ β -Fluoroestradiol (FES): Clinical Applications for Patients with Breast Cancer. *Seminars in Nuclear Medicine*. 2022;52(5):574-83.
10. Vahidfar N, Aghanejad A, Ahmadzadehfah H, Farzanehfah S, Eppard E. Theragnostic advances in breast cancer in nuclear medicine. *Int J Mol Sci*. 2021;22(9):4597.



8.13

RADIÓMICA EN PATOLOGÍA MAMARIA



Manuel Piñero Fiel
Pablo Aguiar Fernández

Actualmente, en la rutina clínica oncológica la obtención de imágenes radiológicas desempeña un papel determinante para el manejo del paciente oncológico, teniendo especial relevancia en procesos como la detección temprana, el diagnóstico, la estadificación, la planificación y en la respuesta del tratamiento de cualquier tipo de tumor. Hoy en día, disponemos de diversas técnicas que nos permiten obtener imágenes de los distintos órganos y sus funciones dentro del cuerpo humano, entre las que sobresalen la radiografía por rayos X y su evolución tridimensional, la tomografía computarizada (TC), los ultrasonidos (US), la tomografía por emisión de positrones (PET), la tomografía por emisión de fotón único (SPECT) y la resonancia magnética (RM). Estas técnicas son de especial interés debido a su habilidad para proporcionar información sobre el tumor de una forma no invasiva y mediante una sola adquisición. El proceso consiste en la adquisición de las imágenes en los diferentes tipos de escáner y la evaluación posterior de dichas imágenes, que es realizada por especialistas en Radiología y Medicina Nuclear.

La metodología principal para evaluar las imágenes se basa en una inspección visual y cualitativa, incluyendo en el informe cuestiones relacionadas con el aspecto del tumor (por ejemplo, si es redondeado, con necrosis, microcalcificación, etc.).

En los últimos años, la evaluación cualitativa se ha completado con algunos parámetros cuantitativos, que reducen el riesgo de sesgo y variabilidad debidas al factor humano. En esta línea, actualmente la evaluación de las imágenes médicas camina en la dirección de un tipo de análisis más cuantitativo y objetivo, empleando parámetros cuantitativos simples, como el volumen del tumor, el metabolismo global o la perfusión. Sin embargo, también se han propuesto otros parámetros que buscan extraer de las imágenes médicas otro tipo de información más compleja, en ocasiones información que no es directamente visible al ojo humano, la cual podría proporcionar detalles adicionales sobre el tejido objetivo. En este contexto, distinguidos grupos de investigación han sugerido que esta información “invisible” se puede extraer de las imágenes mediante un análisis cuantitativo avanzado.

Debido a esto, cada día son más los especialistas médicos que han mostrado interés en realizar un análisis cuantitativo complejo de las imágenes médicas que aporte este tipo de información extra. Todo este interés ha desembocado en un campo de estudio denominado radiómica, el cual tiene como objetivo extraer características cuantitativas de las imágenes médicas que resultan imperceptibles para el ojo humano, con el fin de descubrir características novedosas asociadas con el tratamiento, expresiones moleculares de la enfermedad y supervivencia del paciente.

Actualmente, la radiómica se define como el proceso de extraer propiedades cuantitativas, denominadas características, de una imagen, o de una región de interés (ROI) específica identificada en una imagen. Esta actividad de extracción de características se realiza mediante algoritmos de reconocimiento de patrones y proporciona, como resultado, un conjunto de valores

numéricos, cada uno de los cuales representa una descripción cuantitativa de una propiedad física o geométrica específica.

El término “radiómica” fue introducido en 2010; sin embargo, la idea de extraer características que podrían calcularse mediante la aplicación de operaciones matemáticas a las imágenes no es tan reciente, ya que el uso de funciones en el reconocimiento de patrones existe desde hace varias décadas.

Una promesa muy atractiva de la radiómica es su potencial para identificar combinaciones informativas de características o patrones que no necesariamente se pueden apreciar a simple vista y poder establecer diagnósticos, desarrollar modelos predictivos y pronósticos de una manera más objetiva. Cualquier aplicación clínica que dependa, al menos en parte, de imágenes podría beneficiarse potencialmente del desarrollo de la radiómica.

1 | ¿EN QUÉ CONSISTE UN ESTUDIO RADIÓMICO EN ONCOLOGÍA?

La realización de estudio radiómico en oncología es un proceso sencillo, el cual podemos distribuir en

cuatro pasos bien diferenciados, tal y como viene reflejado en la **Fig. 1.1**.

Proceso de un estudio radiómico

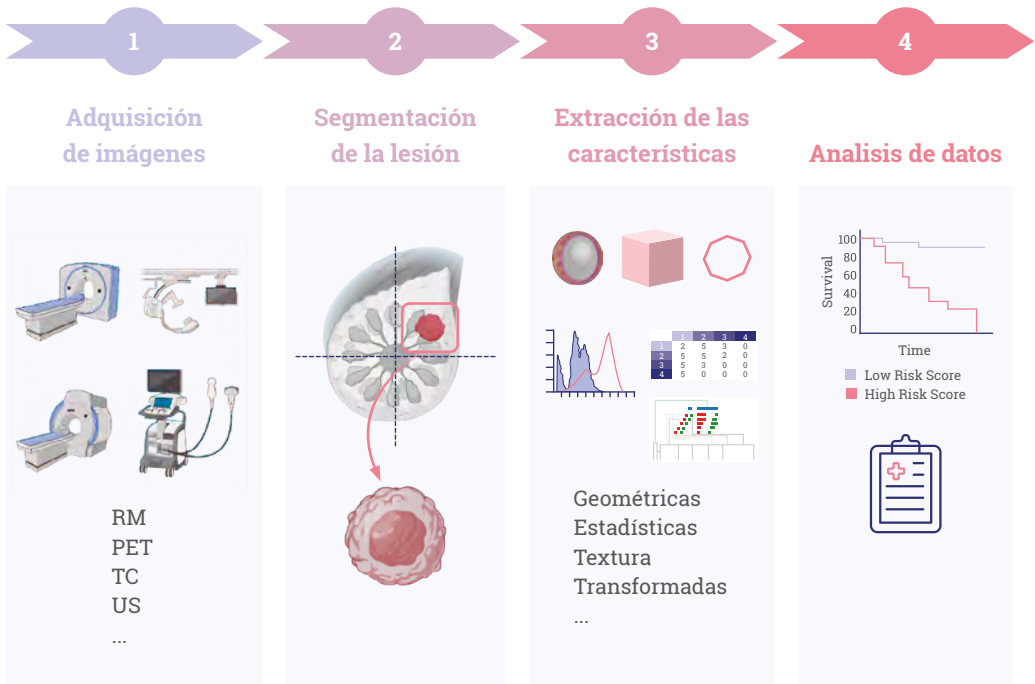


Fig. 1.1: diagrama de flujo de un estudio radiómico. (Adaptado de Mayerhoefer et al.¹ y Hatt et al.³)

Por lo general, un estudio radiómico comienza con la adquisición y reconstrucción de imágenes de alta calidad. A partir de estas imágenes se identifica y segmenta nuestra región de interés (ROI) (en oncología, normalmente el tumor), ya sea de forma manual o automática. Actualmente, el proceso de selección de ROI no está estandarizado, por lo que este paso puede introducir cierto grado de variabilidad, ya que nuestra ROI puede incluir todo el tumor o algunas partes de este. Luego, mediante *software* específico se extraen las características

cuantitativas de los volúmenes obtenidos. Posteriormente, esta información se inserta en una base de datos y se integra con otros datos (información clínica, perfiles genómicos, marcadores séricos y/o datos histológicos). Finalmente, toda esta información se somete a modelos estadísticos y de aprendizaje automático, como aprendizaje no supervisado para descubrir subtipos de tumores y aprendizaje supervisado para predecir la presencia de un tumor (diagnóstico), la supervivencia del paciente (pronóstico) o la respuesta al tratamiento.

A continuación, se presentan las características más investigadas en oncología. De forma general, las características extraídas de las imágenes se suelen clasificar dependiendo de cómo se han calculado.

Actualmente, podemos distinguir cuatro grupos según sean características de forma, intensidad basada en histogramas, textura, y características basadas en transformaciones.

Las características de la forma se basan en las imágenes tridimensionales reconstruidas para evaluar las características geométricas. Las características basadas en histogramas de intensidad tumoral se conocen como **características de primer orden**. Estas dependen de un valor de intensidad de los píxeles individualmente, en lugar de estudiar la relación entre los píxeles vecinos.

Por otro lado, las características basadas en la textura se conocen como **estadísticas de segundo orden** y se utilizan ampliamente en el análisis radiómico para evaluar la heterogeneidad intratumoral. Tienen la capacidad de distinguir las variaciones de intensidad entre los píxeles y sus píxeles vecinos más cercanos, calculando matrices de dependencia de nivel de gris espacial.

Teniendo en cuenta las relaciones espaciales, las características de textura más empleadas se dividen en matriz de co-ocurrencia de nivel de gris (GLCM), matriz longitud de ejecución de nivel de gris (GLLRM) y la matriz de zona de tamaño de nivel de gris (GLZSM). Todas estas características se pueden calcular a partir de las imágenes aplicando su correspondiente definición, o después de aplicar transformaciones matemáticas, como las transformadas de *wavelet*, lo que da como resultado las llamadas características basadas en transformadas. Lo cierto es que se puede obtener un número casi ilimitado de características, llegando a ser redundante para una tarea específica; por lo tanto, la selección de información útil mediante el uso de algoritmos de selección de características es muy importante en el análisis radiómico.

Una lista completa de todas estas características puede encontrarse en: <https://theibsi.github.io/>

2 | RADIÓMICA EN CÁNCER DE MAMA

La radiómica ha mostrado resultados prometedores en la identificación de distintos subtipos tumorales, agresividad, así como en la predicción de la respuesta a la terapia en varios tipos de cáncer.

Debido a la no invasión de estos análisis, estos se pueden presentar

como una “biopsia virtual”. Por eso no es de extrañar que, en los últimos años, los estudios en cáncer de mama aplicando esta técnica hayan aumentado de una manera exponencial, tal y como se puede observar en la **Fig. 2.1**.

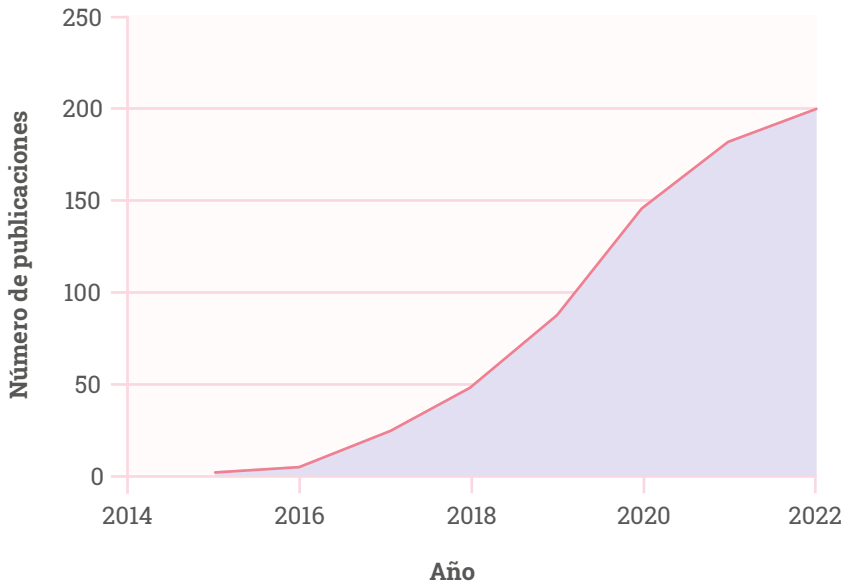


Fig. 2.1: estudios radiómicos en patología mamaria. Número de estudios recopilados desde la aparición del primer estudio hasta el 21/11/22. Resultados obtenidos tras una búsqueda en PubMed con los términos “radiomics” and “breast cancer”.

Actualmente, la heterogeneidad tumoral está reconocida como un factor determinante que conduce al fracaso del tratamiento y un mal pronóstico en cualquier tipo

de cáncer. De manera general, el diagnóstico de tumor mamario se basa, por un lado, en la evaluación radiológica, y por el otro lado, en la confirmación histopatológica de

malignidad en muestras obtenidas a través de una biopsia. En estudios de cáncer de mama, la cuantificación de la heterogeneidad se basa en la identificación de varios biomarcadores mediante el uso de características de biopsia.

Una evaluación biológica precisa del tumor mamario es crucial, debido a que cada subtipo tiene su propio perfil biológico y genético con un pronóstico y opciones de tratamiento diferentes. Los subtipos se caracterizan por distintos perfiles moleculares, tasas de proliferación, receptores tumorales y grado.

Debido a su efecto potencial sobre el pronóstico y el manejo clínico, cuatro biomarcadores se prueban consistentemente en biopsias y muestras de escisión: receptor de estrógeno (ER), receptor de progesterona (PR), receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) y antígeno Ki67. Este enfoque permite caracterizar las alteraciones moleculares de forma segura y eficaz, pero tiene ciertas limitaciones inherentes debido a la heterogeneidad y accesibilidad del tumor, por ejemplo, si el tamaño del tumor es demasiado grande puede proporcionar información incierta de las lesiones, así como a los riesgos y complicaciones asociados

con el procedimiento, ya que este puede resultar invasivo y traumático en algunas situaciones.

Debido a esto, la conversión de imágenes digitales estándar en datos cuantitativos explotables que expresan diferentes propiedades tumorales, o radiómica, ha ganado reconocimiento como una nueva herramienta en el campo de la atención del cáncer de mama, cuyo objetivo final no es otro que establecer un diagnóstico precoz y la predicción de su curso clínico y agresividad biológica para optimizar el tratamiento. Este nuevo campo pretende ofrecer biomarcadores de imágenes útiles no solo para diagnosticar el cáncer de mama, sino también para predecir la respuesta al tratamiento y el riesgo de recurrencia.

De manera general, dentro de los estudios radiómicos en cáncer de mama, la RM destaca como la técnica más empleada. La RM de mama se aplica ampliamente en la detección de casos de alto riesgo, la estadificación, la evaluación del efecto curativo, el seguimiento de la recurrencia, especialmente para proporcionar información complementaria para los hallazgos dudosos en la mamografía y la ecografía. En los últimos años, se han utilizado imágenes ponderadas por

difusión (DWI) y contraste dinámico mejorado (DCE) para proporcionar características funcionales de las lesiones mamarias para evaluar un diagnóstico preciso. No obstante, lo cierto es que también existen numerosas investigaciones que han explorado el potencial de la radiómica con diferentes modalidades de imagen, entre las que destacan las diferentes modalidades basadas en rayos X (mamografía estándar y tomosíntesis digital de mama), o bien US y PET.

La identificación y caracterización tempranas del cáncer de mama son esenciales para mejorar los resultados en las pacientes y a la hora de detectar una lesión mamaria maligna. Y una vez que una lesión se diagnostica se debe evaluar su subtipo molecular.

En este contexto, la resonancia magnética con contraste dinámico (DCE-RM) se destaca como la técnica de imagen con el mejor rendimiento de precisión. En consecuencia, la mayoría de los estudios radiómicos cuyo objetivo principal es diferenciar entre lesiones benignas y malignas, con su correspondiente identificación, se basan actualmente en esta técnica, aunque también existen estudios resaltables que emplean la mamografía, la tomosíntesis mamaria digital e incluso la PET. En lo referente a la predicción del cáncer de mama, también la mayoría de estos estudios radiómicos se basan en la RM; no obstante, algunos estudios han investigado radiómica basada en mamografía, ecografía e incluso TC y PET para predecir metástasis.

3 | PRINCIPALES LIMITACIONES

Pese a todas las ventajas que presentan los estudios radiómicos, lo cierto es que, hasta la fecha, su uso solamente se ha aplicado en el ámbito de la investigación científica.

Su traslado hacia la clínica todavía no se ha podido realizar debido a una serie de “puntos débiles” que precisan ser mejorados. Entre estos

puntos se destaca la falta de un protocolo de validación y estandarización. Estos problemas de estandarización están relacionados con las diferencias existentes en los parámetros de adquisición y reconstrucción, técnicas de post-procesamiento, métodos de segmentación tumoral e incluso los propios cálculos de las métricas. Además, su

compleja formulación dificulta la explicación de los descubrimientos, pues en algunos casos no se asocian a un parámetro biológico reconocible, y por otro lado se muestran importantes correlaciones entre los diferentes índices de textura con el volumen tumoral, comprometiendo el valor de estos parámetros en comparación con otros parámetros cuantitativos clásicos. Además, la variabilidad existente

en las definiciones y nomenclatura de las propias métricas complica cualquier evaluación y comparación de los resultados publicados.

Finalmente, no existe consenso sobre cuántos pacientes se necesitan, cuáles son las métricas que se deben extraer o que metodologías se deben aplicar para una adecuada validación.

CONCLUSIONES

La radiómica en patología mamaria destaca como una herramienta eficaz para mejorar el diagnóstico por imagen en diferentes campos de aplicación. La tecnología muestra un grado de desarrollo importante respecto al número de herramientas de cuantificación de imagen disponibles para llevar a cabo este tipo de análisis.

Los diferentes estudios realizados han mostrado que la incorporación de parámetros cuantitativos complejos, como los índices de texturas, permite detectar lesiones de una manera más precoz, extraer información molecular del tumor y realizar una evaluación temprana de la respuesta al tratamiento. Sin embargo, respecto a su llegada a la clínica, la

tecnología todavía se encuentra en una fase temprana, y son necesarios más estudios que garanticen su estandarización y reproducibilidad entre los diferentes centros.

BIBLIOGRAFÍA



1. Mayerhoefer ME, Materka A, Langs G, Häggström I, Szczypiński P, Gibbs P, *et al.* Introduction to Radiomics. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 2020;61(4):488-95.
2. Piñeiro-Fiel M, Moscoso A, Pubul V, Ruibal Á, Silva-Rodríguez J, Aguiar P. A Systematic Review of PET Textural Analysis and Radiomics in Cancer. *Diagn Basel Switz.* 2021;11(2).
3. Hatt M, Krizsan AK, Rahmim A, Bradshaw TJ, Costa PF, Forgacs A, *et al.* Joint EANM/ SNMMI guideline on radiomics in nuclear medicine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2023;50:352-75.
4. Hatt M, Tixier F, Visvikis D, Cheze Le Rest C. Radiomics in PET/CT: More Than Meets the Eye? *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 2017;58(3):365-66.
5. Gardin I, Grégoire V, Gibon D, Kirisli H, Pasquier D, Thariat J, *et al.* Radiomics: Principles and radiotherapy applications. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019;138:44-50.
6. IBSI. IBSI-Image Biomarker Standardisation Initiative. Disponible en: <https://theibsi.github.io/> (último acceso: 21 de noviembre de 2022).
7. Pesapane F, Rotili A, Agazzi GM, Botta F, Raimondi S, Penco S, *et al.* Recent Radiomics Advancements in Breast Cancer: Lessons and Pitfalls for the Next Future. *Curr Oncol.* 2021;28(4):2351-72.
8. Lee SH, Park H, Ko ES. Radiomics in Breast Imaging from Techniques to Clinical Applications: A Review. *Korean J Radiol.* 2020;21(7):779-92.
9. Ye DM, Wang HT, Yu T. The Application of Radiomics in Breast MRI: A Review. *Technol Cancer Res Treat.* 2020;19:1533033820916191.
10. Hatt M, Tixier F, Pierce L, Kinahan PE, Le Rest CC, Visvikis D. Characterization of PET/CT images using texture analysis: the past, the present... any future? *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017;44(1):151-65.

Título original

Imagen Médica en Patología Mamaria

Editores

Alejandro Tejerina | Álvaro Ruibal | Armando Tejerina

Depósito legal: M-21826-2023

ISBN: 978-84-09-51982-8

© Universidad Complutense de Madrid.

© Centro de patología de la mama Fundación Tejerina.

Reservados todos los derechos de la edición. Prohibida la reproducción total o parcial de este material, fotografías y tablas de los contenidos, ya sea mecánicamente, por fotocopia o cualquier otro sistema de reproducción sin autorización expresa del propietario del copyright.



Simed Software, S.L.

C/ Moreto, 17, 5º Dcha, 28014 - Madrid

Passeig de Gràcia, 101, 1.ª 3.ª, 08008 - Barcelona

El editor no acepta ninguna responsabilidad u obligación legal derivada de los errores u omisiones que puedan producirse con respecto a la exactitud de la información contenida en esta obra. Asimismo, se supone que el lector posee los conocimientos necesarios para interpretar la información aportada en este texto.

Universidad Complutense de Madrid
Cátedra Extraordinaria de Patología de la Mama
Fundación Tejerina

