



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POSGRADO

PREDICCIÓN DE RESPUESTA POSTERAPIA NEOADYUVANTE
EVALUADO POR RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR
EN CÁNCER DE MAMA INFILTRANTE
CLÍNICA INTERNACIONAL 2017-2020

PRESENTADO POR
OSMAR ANTONIO PILLACA CRUZADO

ASESOR
RICARDO AURELIO CARREÑO ESCOBEDO

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN RADIOLOGÍA

LIMA- PERÚ
2022



**Reconocimiento - No comercial - Compartir igual
CC BY-NC-SA**

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, siempre y cuando se reconozca la autoría y las nuevas creaciones estén bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POSGRADO**

**PREDICCIÓN DE RESPUESTA POSTERAPIA NEOADYUVANTE
EVALUADO POR RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR
EN CÁNCER DE MAMA INFILTRANTE
CLÍNICA INTERNACIONAL 2017-2020**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

**PARA OPTAR
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN RADIOLOGÍA**

**PRESENTADO POR
OSMAR ANTONIO PILLACA CRUZADO**

**ASESOR
DR. RICARDO AURELIO CARREÑO ESCOBEDO**

LIMA, PERÚ

2022

ÍNDICE

	Págs.
Portada	i
Índice	ii
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	3
1.1 Descripción de la situación problemática	3
1.2 Formulación del problema	6
1.3 Objetivos	6
1.3.1 General	6
1.3.2 Específicos	7
1.4 Justificación	7
1.4.1 Importancia	8
1.4.2 Viabilidad	8
1.5 Limitaciones	
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	10
2.1 Antecedentes	10
2.2 Bases teóricas	18
2.3 Definiciones de términos básicos	27
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	30
3.1 Formulación de la hipótesis	30
3.2 Variables y su operacionalización	30
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	35
4.1 Tipos y diseño	35
4.2 Diseño muestral	35
4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos	36
4.4 Procesamiento y análisis de datos	37
4.5 Aspectos éticos	38
CRONOGRAMA	40
PRESUPUESTO	41
FUENTES DE INFORMACIÓN	42
ANEXOS	
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumentos de recolección de datos	

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción de la situación problemática

El cáncer de mama representa un importante problema de salud pública a nivel mundial. Según la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC), agencia autónoma de la Organización Mundial de la Salud (OMS), mediante fuente GLOBOCAN 2020, publicó que, en el mundo, más de 9 millones de mujeres presentaron algún tipo de cáncer.

Se ubica el cáncer de mama en el primer lugar con el 24.5% (2 261 419 casos), seguido del colorrectal y de pulmón; incluso, al juntar ambos sexos, permanece en el primer lugar. Asimismo, se reportó como la primera causa de muerte por cáncer en mujeres con el 15.5% (684 996 casos). Los países que más casos reportan son de Asia y Europa, seguido de Norte América, América del Sur y el Caribe (1).

A nivel nacional (Perú), se reporta que poco más de 37 mil mujeres presentaron algún tipo de cáncer, de los cuales el de mama se reportó en el primer lugar con el 18.5% (6860 casos), seguido por el cáncer de cuello uterino con 11.5% (4270 casos). Asimismo, se reportó que 1824 mujeres fallecieron por cáncer de mama, y es la tercera causa de muerte por cáncer en este grupo poblacional con el 9.8% del total correspondiente, superada por el cáncer de estómago (13.1%) y por el de cuello uterino (12.3%) (1).

Estos datos indican que, en el año 2020, en nuestro país, hemos estado por debajo de la media mundial; son aproximadamente 35.9 casos cada 10 000, en Perú, contra 47.8, a nivel mundial (1).

En nuestra institución, Clínica Internacional, contamos con una data interna, en la cual se realizaron, solo en el año 2018: 474 biopsias en pacientes con lesiones sospechosas de malignidad; es decir, BI-RADS 4 o 5; es así que se obtuvo un resultado positivo para cáncer de mama en 138 pacientes: 29 % del total.

Ante esta problemática, diversas entidades e instituciones, como es la Sociedad Americana del Cáncer (ACS), recomiendan que toda mujer mayor de 40 años con riesgo promedio debe realizarse una mamografía de forma anual como prueba de tamizaje (2), en búsqueda de lesiones sospechosas de malignidad para, de esta

manera, poder detectar la enfermedad en etapas tempranas e instaurar un tratamiento curativo y lo menos invasivo posible (3).

Gracias al avance de la tecnología, en la actualidad, se pueden hacer diagnósticos en etapas asintomáticas de la enfermedad, mediante los diferentes métodos por imágenes, entre los cuales no solo contamos con la mamografía 2D convencional (prueba de tamizaje de elección), sino también con la tomosíntesis digital (mamografía 3D), la ecografía (también en sus modalidades 2D y 3D) e inclusive con la resonancia magnética nuclear; esta última es de vital importancia para la detección en población de alto riesgo. Cada una de ellas posee indicaciones bien establecidas, con ventajas y desventajas, campo de conocimiento del médico radiólogo, dedicado exclusivamente a la lectura de patologías mamarias, el cual reconoce de forma individual, la necesidad para cada caso y circunstancia, no solo en términos diagnósticos, sino también de tiempo y de costos.

Sin embargo, pese a todos los avances, la forma diagnóstica más frecuente del cáncer de mama es como carcinoma invasivo o infiltrante (CIN); es decir, cuando el tumor supera los límites de la membrana basal. Esto es propiciado por diversas situaciones, entre ellas: pacientes menores 40 años, las cuales en la actualidad no cuentan con una prueba de tamizaje estandarizada; el carcinoma de intervalo, es decir, el cáncer que se diagnostica durante el tiempo entre una mamografía de detección regular de aspecto normal y la siguiente mamografía de detección (4); o como, en la mayoría de los casos, la paciente no acude a tiempo a su despistaje anual.

El CIN, además de tener un mayor tamaño tumoral respecto al carcinoma *in situ* (CIS), está asociado a mayor riesgo de metástasis, por lo que, antes del manejo quirúrgico, se prefiere instaurar una terapia sistémica neoadyuvante, con la finalidad de reducir el tamaño tumoral, y de tal forma conseguir que la cirugía sea lo menos cruenta posible (a la vez más estética) y reducir el riesgo de metástasis a distancia (5).

La selección de la terapia neoadyuvante dependerá de diversos aspectos, siendo el más importante el subtipo biológico de cáncer de mama, que la clasifica en cinco categorías: luminal A, luminal B HER2 -, luminal B HER2 +, HER2 enriquecido o triple negativo (también denominada basal). Estos subtipos vienen determinados,

por la expresión o no, de ciertos receptores como son: los receptores hormonales de estrógeno y progesterona (RE/RP), y el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), información que se determina mediante el estudio de inmuno-histoquímica (6). De todos ellos, los subtipos luminales, son los que se presentan con mayor frecuencia, según la literatura alcanzan una prevalencia de entre 50 al 70% del total de casos, y afortunadamente son los de mejor pronóstico, seguidos por el subtipo HER2 enriquecido, de pronóstico intermedio; y por el subtipo triple negativo, de peor pronóstico, ya que es la única que no cuenta con una terapia sistémica específica (7).

Por otro lado, la resonancia magnética nuclear (RMN), en los últimos años, ha cobrado un significativo valor en el manejo de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama. Una de las indicaciones más importantes y más frecuentes es: determinar la verdadera extensión del tumor, para lo cual ha demostrado ser el método por imágenes con una mayor sensibilidad con respecto a las otras modalidades; así como determinar la presencia de otros focos tumorales, no visualizados en los estudios previos, tanto en la misma mama (multifocalidad) como en la contralateral, hallazgos que cambian radicalmente el manejo del paciente (8).

Asimismo, otra de las bondades de la RMN, en el manejo del cáncer de mama, es el monitoreo de la respuesta tumoral tras la administración de la terapia neoadyuvante, que según la evidencia se recomienda realizar: antes, a mitad y al término del tratamiento (9). Si bien es el mejor método que caracteriza la respuesta tumoral, es importante recalcar, que en la literatura están descritos falsos negativos, por lo que en esta oportunidad intentaremos aproximar, su sensibilidad y su especificidad en predecir, respuesta tumoral pos terapia neoadyuvante en una población femenina de nuestro medio con cáncer de mama invasivo, comparado con el resultado de la anatomía patológica de la pieza quirúrgica.

Finalmente, es importante mencionar que el cáncer de mama requiere un manejo multidisciplinario, en el que participan ginecólogos, patólogos, oncólogos, cirujanos oncológicos y desde luego radiólogos, así como otros profesionales de la salud, por lo que los estudios respecto al tema resultan amplios y complejos; al tener conocimiento de nuestras limitaciones, el presente estudio nos motiva a incentivar trabajos de mayor impacto para el futuro.

1.2 Formulación del problema

¿Cuál es la precisión de la resonancia magnética nuclear (RMN) en predecir la respuesta patológica del cáncer de mama infiltrante luego de la terapia neoadyuvante, en la Unidad de Diagnóstico Integral de la Mama (UDIM) de la Clínica Internacional, durante el periodo enero 2017 – diciembre 2020?

1.3 Objetivos

1.3.1 General

Determinar la precisión de la resonancia magnética nuclear (RMN) en predecir la respuesta patológica del cáncer de mama infiltrante luego de la terapia neoadyuvante, en la Unidad de Diagnóstico Integral de la Mama (UDIM) de la Clínica Internacional, durante el periodo enero 2017 – diciembre 2020.

1.3.2 Específicos

Determinar los patrones radiológicos de respuesta tumoral según tipo histológico y subtipo molecular, evaluados en la RMN al final de la terapia neoadyuvante.

Determinar el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN) de la RM de mama al final de la terapia neoadyuvante en correlación con el análisis patológico de la pieza operatoria.

Determinar que hallazgos clínico-radiológicos fueron más frecuentes en las pacientes en que se demostró una adecuada correlación radio-patológica.

Determinar que hallazgos clínicos-radiológicos se presentaron más frecuentemente en cáncer de mama infiltrante.

Determinar el porcentaje de casos que presentaron una respuesta patológica completa.

Determinar qué tipo histológico se presentó con mayor frecuencia en cáncer de mama infiltrante.

Determinar qué subtipo biológico se presentó con mayor frecuencia en cáncer de mama infiltrante.

1.4 Justificación

1.4.1 Importancia

Esta investigación es importante debido a que permitirá contribuir con nuevo conocimiento sobre el valor predictivo de la resonancia magnética nuclear en el cáncer infiltrante de mama y que, actualmente, no se utiliza esta alternativa en la institución donde se llevará a cabo, beneficiará a casi 7000 mujeres por año.

El presente estudio, se centra en el cáncer de mama, el cual representa el tipo de cáncer con la mayor tasa de morbimortalidad en el Perú y el mundo, constituyendo un gran problema de salud pública, por lo que fomentar la investigación siempre será propicio.

Así mismo, es importante aproximar el real valor de la resonancia magnética en determinar la existencia de lesión residual luego de la terapia neoadyuvante, que se contrasta en el estudio anatómico-patológico obtenido de la pieza operatoria, porque ello nos ayuda a predecir el éxito de la cirugía y, por ende, el pronóstico. Estos problemas ya se han investigado a nivel internacional, sin embargo, nunca se han realizado estudios similares con población de nuestro medio, y les han otorgado autenticidad a nuestro trabajo.

Es por ello que realizar este estudio en la Clínica Internacional (CI), el cual es un establecimiento de salud privado de gran prestigio a nivel nacional, y gracias a que cuenta desde el año 2012, con una unidad exclusiva para el diagnóstico por imagen de patología mamaria, resulta una gran oportunidad poder aportar conocimiento relevante de nuestra realidad, y por qué no, dar pie a otras investigaciones de mayor envergadura.

Finalmente, los resultados obtenidos en nuestro trabajo serán de beneficio para todos los médicos que participan en el diagnóstico y manejo del cáncer de mama, principalmente a los radiólogos y oncólogos quienes laboran en nuestra institución

ya que se toman decisiones de acuerdo a los resultados que proporciona la resonancia magnética de mama.

1.4.2 Viabilidad

El presente estudio es viable, pues se cuenta con la aprobación de la institución (Clínica Internacional), donde se ejecutará el proyecto, así como de la jefatura de la unidad de diagnóstico integral de la mama (UDIM) que garantiza el acceso, tanto a las historias clínicas, al servidor PACS (plataforma de software de gestión de imágenes), así como a los resultados de anatomía-patológica; fuentes de donde se extraerá la información.

Asimismo, este estudio es factible, ya que se cuenta con los recursos económicos y humanos que garanticen el desarrollo de la investigación sin dificultades.

1.4 Limitaciones

La investigación se realizará en una sola clínica y ello limita la extrapolación de datos a otras realidades.

Por ser un estudio retrospectivo, puede ser que exista subregistro de datos de las pacientes y de datos clínicos, histológicos y de resonancia magnética.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

En 2004, Meisamy S et al. desarrollaron una investigación en Estados Unidos, cuyo objetivo consistió fue determinar si los cambios en la concentración que contiene colina (Cho) en el estudio de espectroscopía de resonancia magnética a las 24 horas posteriores a la primera dosis de quimioterapia neoadyuvante (NAC) permiten predecir la respuesta clínica en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado. El estudio fue de tipo prospectivo, que incluyó una muestra de 16 mujeres con cáncer de mama, realizándose la espectroscopía, pretratamiento, a las 24 horas de la primera dosis y después de la cuarta dosis.

El tamaño de la lesión se calculó mediante la resonancia magnética en el estudio con contraste. Entre sus resultados determinaron que: tres no completaron los criterios de inclusión, de los 13 restantes, cuatro tenían cáncer de mama inflamatorio, seis tenían carcinoma ductal invasivo, dos tenían carcinoma lobular invasivo y uno tenía carcinoma ductal y lobular invasivo mixto. El cambio en la concentración de Cho, desde el inicio hasta 24 horas después de la primera dosis de NAC, mostró una correlación positiva significativa con el cambio en el tamaño de la lesión ($R = 0.79$, $P = 0.001$). Llegan a la conclusión de que el cambio en la concentración de Cho entre el inicio y 24 horas después de la primera dosis de NAC puede servir como un indicador para predecir la respuesta clínica a la quimioterapia basada en doxorubicina en el cáncer de mama localmente avanzado (10).

En 2009, Hyeon-Man B et al. elaboraron un estudio, en Estados Unidos, cuyo objetivo consistió en comparar los cambios en la concentración de colina (Cho) y el tamaño tumoral en paciente sometidos a quimioterapia neoadyuvante (NAC), entre los que lograron una respuesta patológica completa (RPC) y los que no. El trabajo fue de tipo prospectivo y se incluyó a 35 pacientes con cáncer de mama, los cambios en el Cho y el tamaño del tumor en los grupos RPC versus NO RPC; se compararon mediante el uso de la prueba no paramétrica de Mann-Whitney de dos vías. Entre sus resultados, determinaron que en el grupo de RPC, el cambio

en el nivel de Cho fue mayor en comparación con el cambio en el tamaño del tumor ($P = .003$ en el primer seguimiento, $P = .01$ en el segundo seguimiento), pero no fueron significativamente diferentes en el NO RPC. Concluyeron que los pacientes muestran una mayor reducción de Cho en comparación con los cambios en el tamaño del tumor son más propensos a lograr RPC; sin embargo, el cambio en el tamaño del tumor a mitad de la terapia fue el predictor más preciso de RPC (11).

En 2013, De los Santos J et al. desarrollaron una investigación en Estados Unidos, cuyo objetivo fue estimar la precisión de la resonancia magnética preoperatoria en predecir una RPC en pacientes con cáncer de mama invasivo sometidos a NAC. El estudio fue de tipo retrospectivo e incluyó a 746 mujeres que recibieron tratamiento en 8 instituciones entre el 2002 y 2011. Se categorizaron según el subtipo biológico: HR+ / HER2 -, HR + / HER2 +, HR - / HER2 + y tripe negativo (HR - / HER2 -). Entre sus resultados se determinó que: del total de casos (746), 182 tuvieron RRC (24%) y 179 RPC (24%), se observó una tasa más alta para los subtipos HER2+ (38%) y triple negativo (37%). La precisión general de la RMN para predecir RPC fue del 74% y el mayor VPN se observó en los subtipos HER2 + (62%) y triple negativo (60%). Concluyeron que el rendimiento de la RMN difiere entre los subtipos. Los estudios futuros determinarán si la RMN en combinación con la biopsia central dirigida mejora el valor predictivo para RPC (12).

En 2015, Hylton N et al. elaboraron un trabajo, en Estados Unidos, cuyo objetivo consistió en evaluar la resonancia magnética para predecir la supervivencia sin recurrencia (SSR), de cáncer de mama en pacientes post -quimioterapia neoadyuvante. El estudio fue de tipo prospectivo multicéntrico, que incluyó una población de 162 mujeres con tumores mayores de 3 cm, utilizaron un resonador de 1.5T de campo, se calculó el volumen tumoral (VT) en los siguientes controles: al inicio (VT1), al tratamiento temprano (VT2), intermedio (VT3) y prequirúrgico (VT4). Entre sus resultados, determinaron que: en el análisis univariado, VT2 y VT4 tuvieron una asociación significativa a la SSR; además la clase VT2 y la carga residual del cáncer tuvo el mejor desempeño predictivo (estadística $C = 0,67$; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0.58-0.76), mayor que para VT4 (0.64; IC del 95%: 0.53-0.74) y respuesta patológica completa (0.57; IC del 95%: 0.39-0,74).

Llegan a la conclusión de que el volumen funcional del tumor medido por imágenes de resonancia magnética predice la supervivencia sin recurrencia en los pacientes que reciben quimioterapia neoadyuvante para el cáncer de mama (13).

En 2017, Hye-Joung Eom et al. desarrollaron una investigación, en Korea, cuyo objetivo consistió en investigar si los factores clínico-patológicos y las características de la RMN con contraste se asocian con la respuesta tumoral patológica a la NAC en pacientes con cáncer de mama triple negativo. El estudio fue retrospectivo, que incluyó a 73 pacientes con cáncer de mama triple negativo, sometidas a RMN pre-NAC; completaron la NAC y que fueron intervenidas quirúrgicamente entre 2009-2010. Entre los resultados se obtuvo que el 27% (20 casos), presentó respuesta patológica completa (RPC). Además, la mejora homogénea en la RMN pre-NAC (odds ratio 14.66) y un patrón de contracción concéntrico del volumen en la RMN post-NAC (odds ratio 8.63) presentaron una asociación significativa. Llegaron a la conclusión que la mejora homogénea en la RMN pre-NAC y la reducción concéntrica en la pos-NAC, se asocian con respuesta patológica completa (RPC) en pacientes con cáncer de mama triple negativo (14).

En 2017, Namura M et al. investigaron, en Japón, sobre la influencia del subtipo de cáncer de mama en las discrepancias entre la RPC y la RRC por RMN, en pacientes sometidos a NAC. El estudio fue de tipo retrospectivo, con una muestra de 180 pacientes, clasificados en 6 subtipos como receptor fuerte de estrógenos (ER++), moderadamente positivo (ER+), ER negativo (ER -) y expresión del estado de HER2. Entre los resultados se determinó que 3 subtipos tenían VPP: $\geq 50\%$: ER - / HER2 + (56.3%, 27/48), ER - / HER2 - (57.6%, 34/59) y ER + / HER2 + (56.2%, 9 /16). Sin embargo, VPP (pCR) para los subtipos ER ++ / HER2 - y ER ++ / HER2 + fue $<30\%$; Cabe destacar que sólo el 12,0% (3/25) para el ER ++ / HER2 - subtipo, que fue significativamente baja (P $<0,001$) en comparación con ER ++ / HER2 - y otros subtipos. Concluyeron que se debe interpretar cuidadosamente los hallazgos de la RMN post-NAC, para evaluar la enfermedad residual para el cáncer de mama subtipo ER++ / HER2 - (15).

En 2017, Holli-Helenius K et al., desarrollaron una investigación en Finlandia, cuyo objetivo fue utilizar el análisis de textura (AT) de RMN de la mama para ayudar a diferenciar los subtipos moleculares positivos para el receptor de estrógeno (RE). El estudio fue de tipo prospectivo, en 27 pacientes con cáncer de mama ductal invasivo, clasificados por subtipo molecular en luminal A y luminal B. Entre sus resultados determinaron diferencias texturales principalmente en sin contraste. Los parámetros que más diferenciaban los subtipos A y B fueron la entropía y la varianza de la suma ($p=0.003$), y a su vez ambos mostraron una correlación positiva con un índice Ki-67 más alto, es decir de luminal B. Como conclusión informan que las características de la textura que miden la aleatoriedad, la heterogeneidad o la suavidad y la homogeneidad, puede reflejar directa o indirectamente los patrones de crecimiento subyacentes de los tumores de mama. Además, el AT y el volumen pueden proporcionar mayor agresividad biológica de los tumores de mama y mejorar las decisiones en cuanto a la eficacia terapéutica (16).

En 2018, Zhou J, et al., ejecutaron un estudio, en China, cuyo objetivo fue explorar la respuesta a la NAC con el patrón de contracción no céntrica de pacientes con cáncer de mama mediante el uso de la espectroscopía. El estudio fue de tipo cohorte, en 25 pacientes, que se le realizó RMN con espectroscopía (Cho = colina), luego del segundo y cuarto ciclo de antraciclina y taxano (AT), siendo la histopatología final después de la cirugía como referencia. Entre los resultados se reveló que una integral Cho negativa en 6 casos en el primer seguimiento y 14 en el segundo. Según el *gold standard* hubo 16 casos de respuesta y 9 de no respuesta. Concluyen que el patrón de contracción no céntrica después de NAC en cáncer de mama, cuando el tamaño del tumor es difícil de reflejar, la reducción Cho puede ser un marcador predictivo (17).

En 2018, Kaise H et al. desarrollaron una investigación en Japón, cuyo objetivo consistió en determinar la precisión de las imágenes, ya sea por resonancia magnética o por ecografía, en predecir la respuesta patológica completa en pacientes con cáncer de mama invasivo sometidas a NAC. El estudio fue un ensayo clínico aleatorizado, que comparó la quimioterapia con y sin ácido zoledrónico para pacientes con cáncer de mama negativo para HER2, e incluyó

una muestra de 122 pacientes, donde se evaluó el tamaño del tumor midiendo en tres puntos mediante resonancia magnética o ultrasonido. Entre los resultados se determinaron que 98 fueron de tipo luminal y 24 triple negativo; el tamaño tumoral radiológico final se redujo en un promedio de 58.4%. La RRC y la RPC se logró en 22 pacientes (18%) en los subtipo luminal y 15 pacientes (12.3%) en triple negativo; la precisión, la sensibilidad y especificidad fue de 86.1%, 88.8% y 66.7% respectivamente. El VPN y la tasa de falsos negativos fue de 45.5% y 11.2% respectivamente. Como conclusión informan que la evaluación radiológica post-NAC puede ser un método confiable para predecir RPC en el subtipo triple negativo, pero no para el subtipo luminal (18).

En 2018, Goorts B, et al. elaboraron un trabajo, en Países Bajos, cuyo objetivo consistió en investigar la correlación entre los patrones de respuesta basados en RMN a la mitad de la NAC en paciente con cáncer de mama, con la respuesta tumoral patológica. El estudio fue retrospectivo de corte transversal, que incluyó a 76 pacientes con cáncer de mama tratadas con NAC, que se sometieron a RMN antes y a la mitad del tratamiento; clasificándose en 6 patrones: Tipo 0 (respuesta radiológica completa o RRC); tipo 1 (contracción concéntrica); tipo 2 (desmoronamiento); tipo 3 (realce difuso); tipo 4 (enfermedad estable); tipo 5 (enfermedad progresiva).

Entre sus resultados, determinaron que hubo una correlación significativa entre estos patrones de respuesta basados en RMN a la mitad de la NAC y la reducción del tumor en la evaluación de la patología (lector 1 $r = 0.33$; $p = 0.003$ y lector 2 $r = 0.45$; $p < 0.001$). Los patrones de tipo 0, tipo 1 o tipo 2 a la mitad de la NAC mostraron las tasas más altas de reducción tumoral en la evaluación de la patología, con una reducción de $> 50\%$ en el 90%, 78% y 65% de los casos, respectivamente. En el 83% de los tumores con tipo 0 a mitad de la NAC, la evaluación de la patología mostró respuesta patológica completa, mientras que al final de la NAC sólo un 41%. Llegan a la conclusión de que los patrones de respuesta basados en la RMN a mitad de la NAC pueden predecir la respuesta patológica con mayor precisión que los patrones de respuesta basados en la RMN después de la NAC (19).

En 2018, Dong Ting, desarrolló una investigación en China, cuyo objetivo fue determinar cuál es el papel de la ecografía con contraste (CEUS) en la evaluación de la respuesta tumoral de paciente con cáncer de mama sometidos a NAC. El estudio fue un metaanálisis, con una búsqueda sistemática en la base de datos PubMed, Spring, Wanfang y CNKI desde 1923 hasta 2016. Entre sus resultados se incluyó 8 estudios, determinaron que el tamaño del tumor disminuyó después de la NAC (DME, 0.96; IC del 95%, 0.76-1-15). Concluyendo que el CEUS es una herramienta prometedora y en condiciones de sugerirse para evaluar la respuesta del cáncer de mama después de la NAC (20).

En 2018, Kim Y, et al. desarrollaron una investigación en la República de Corea, cuyo objetivo fue investigar el rendimiento diagnóstico de la RMN para predecir la respuesta patológica completa (RPC), después de la NAC en función de los subtipos de cáncer de mama mediante diferentes umbrales de interpretación de la negatividad de la RMN. El estudio fue de tipo retrospectivo, que incluyó a 353 mujeres en NAC, el examen patológico de la piza operatoria completa fue el gold standard. Los tumores fueron divididos en 4 subtipos en función del RE/RP y HER2. Entre los resultados se determinó que el 25% (90) de los pacientes presentó RPC. La sensibilidad de la RMN fue mayor para la respuesta radiológica completa (RRC) frente a respuesta radiológica parcial (RRP) (97.72% vs 90.49%, $P < 0.0001$), mientras que la especificidad fue menor para la RRC frente la RRP (44.44% vs 72.22%, $P < 0.0001$). Llegan a la conclusión de que el rendimiento diagnóstico de la RMN post NAC difiere según los subtipos y el umbral de negatividad de RMN (21).

En 2019, Tahmassebi A, et al., ejecutaron un estudio, en Estados Unidos, cuyo objetivo consistió en evaluar si mediante las imágenes de resonancia magnética multiparamétrica (RMNmp) se puede predecir la respuesta patológica completa (RPC) a la quimioterapia neoadyuvante (NAC) contrastado con los resultados de supervivencia en pacientes con cáncer de mama. El estudio fue de tipo prospectivo, que incluyo una muestra de 38 mujeres con cáncer de mama programadas para NAC, que fueron sometidas a RMNmp de mama, en dos tiempos, las primeras dos semanas pretratamiento y la segunda después de dos

ciclos de NAC. Como estándar de referencia se utilizaron la clase de carga residual histopatológica (CRH), supervivencia sin recurrencia (SSR) y supervivencia específica de la enfermedad (SEE). La precisión de la clasificación con el área bajo la curva característica de recepción (CCR) se evaluó a través de todas las características cualitativas y cuantitativas extraídas para RPC según lo definido por la clase CRH, SSR y SEE mediante la eliminación de características recursivas. Entre sus resultados determinaron que: la RMNmp logró un rendimiento estable, como lo muestran las precisiones medias de clasificación para la predicción de la clase CRH (CCR, 0,86) y SEE (CCR, 0,92) y la predicción de SSR (CCR, 0,83) con regresión logística.

El clasificador XGBoost logró el rendimiento más estable con altas precisiones en comparación con otros clasificadores. Las características más relevantes para la predicción de la clase CRH fueron las siguientes: cambios en el tamaño de la lesión, patrón completo de encogimiento y tiempo de tránsito promedio en DCE-MRI; mínimo ADC en DWI; y edema peritumoral en imágenes ponderadas en T2. Las características más relevantes para la predicción de SSR fueron las siguientes: distribución de volumen, flujo de plasma medio y tiempo de tránsito medio; Tamaño de la lesión DCE-MRI; ADC mínimo, máximo y medio con DWI. Las características más relevantes para la predicción de SEE fueron las siguientes: tamaño de la lesión. Llegan a la conclusión de que el aprendizaje automático con RMNmp de la mama permite la predicción temprana de RPC a NAC, así como los resultados de supervivencia en pacientes con cáncer de mama con alta precisión y, por lo tanto, pueden proporcionar información predictiva valiosa para guiar las decisiones de tratamiento (22).

En 2019, Negrão E et al. desarrollaron una investigación en Brasil, cuyo objetivo consistió en determinar la precisión de la RMN para la evaluación de la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante (NAC). El estudio fue de tipo observacional, retrospectivo, centrado en la validación de la prueba diagnóstica, que incluyó una muestra de 310 tumores en 308 pacientes. Se evaluaron las siguientes variables: edad, resultados del análisis histológico e inmunohistoquímico de la biopsia, hallazgos de RMN post-NAC, y resultados del análisis histológico de la muestra quirúrgica, utilizan el índice de carga residual de cáncer. La respuesta

radiológica, según lo evaluado por RMN, se comparó con la respuesta patológica (estándar de oro). Para identificar una RPC, la RMN de mama tuvo una precisión general del 79%, con una sensibilidad del 75%, especificidad del 83%, VPP del 75% y VPN del 83%. Cuando esa precisión se estratificó por subtipo molecular, fue mejor para el subtipo HER2, con una sensibilidad y especificidad del 82% y 89%, respectivamente, seguido del subtipo triple negativo, con una sensibilidad y especificidad del 78% y 83%, respectivamente. Concluyen que la RMN de mama tiene una mejor precisión en la predicción de una RPC después de la NAC, siendo más sensible y específico en los subtipos HER2 y triple negativo (9).

En 2019, Woo J et al. investigaron, en República de Korea, sobre los factores clínico-radiológicos y patológicos que se presentan en la discordancia radiológica-patológica (resultados falsos negativos) en pacientes con cáncer de mama que muestren respuesta tumoral completa en hallazgos por RMN post-NAC. El estudio fue de tipo observacional - retrospectivo, e incluyó a 209 pacientes con cáncer de mama invasivo, con estudios de RMN post-NAC. Entre los resultados se obtuvieron, que del total de paciente con respuesta completa, en análisis de las piezas operatorias determinó que 108 presentaron RPC (51.7%) y los 101 restante (48.3%) de encontró lesión residual (falsos negativos). El análisis multivariante de hallazgos radiológicos encontró calcificaciones en la mamografía, lesiones multicéntricas o multifocales, el realce de tipo no masa en la RMN basal que se asoció significativamente con los falsos negativos. Como conclusión informan que la calcificación en mamografía 2D, las lesiones multifocales y/o multicéntricas y el realce de tipo no masa se asocian significativamente con resultados falsos negativos que mostraron respuesta completa en la RMN post-NAC, por lo que en estas poblaciones deben de interpretarse con cautela (23).

En 2019, Negrão E et al. desarrollaron una investigación en Brasil, cuyo objetivo consistió en determinar qué factores pueden influir en el rendimiento de la RMN en la detección de RPC después de la NAC. El estudio fue de observacional de tipo retrospectivo, que incluyó a 219 pacientes con diagnóstico de carcinoma de mama invasivo sometidas a RMN de mama antes y después de la NAC. Los hallazgos RMN fueron comparados con los exámenes patológicos que son el gold standard. Entre los resultados se obtuvieron, que en el análisis de RMN post-NAC,

mostró una RPC en 76 casos (35%), mientras que el análisis de patología de las piezas operatorias determinó RPC en 85 casos (39%), teniendo una precisión diagnóstica de 80%, con una sensibilidad del 69% y una especificidad del 87%, con VPP del 78% y VPN del 82%. Concluyen que la RMN mostró una buena precisión de la RPC después NAC en los pacientes con cáncer de mama. Sin embargo, el realce de tipo no masa afectó negativamente el rendimiento diagnóstico de la RMN en la evaluación de la respuesta post-NAC (24).

2.2 Bases teóricas

Cáncer de mama

Como ya se ha comentado anteriormente, el cáncer de mama es la neoplasia maligna que con mayor frecuencia afecta a la población femenina a nivel internacional y el segundo a nivel nacional, según informó GLOBOCAN en el año 2018; así mismo, fue el tipo de cáncer que más muertes generaron en todo el mundo, incluido el Perú (1).

El cáncer de mama se diagnostica tanto en países de bajos como altos ingresos. Las tasas de incidencia son más altas en América del Norte, Australia, Nueva Zelanda y, en el oeste y norte de Europa; y más bajas en Asia y África subsahariana. Algunas de estas diferencias internacionales pueden ser atribuidas a los cambios sociales como resultado de la industrialización (por ejemplo, cambios en la ingesta de grasas, peso corporal, edad en la menarquia y o lactancia, así como de patrones reproductivos: menos embarazos y/o mayor edad al nacimiento del primer hijo).

En los Estados Unidos, el cáncer de mama no solo representa la segunda causa más común de muerte por cáncer en las mujeres, sino que constituye la principal causa de muerte en las mujeres de entre 40 y 49 años. Para el año 2019, en los Estados Unidos, se estima una incidencia de 271 mil nuevos casos y aproximadamente una tasa de letalidad de 15% (42 mil personas) (25). Las estadísticas indican que la incidencia está disminuyendo a un ritmo de entre 1-2% anual, desde el año 2007. Así mismo las tasas de mortalidad por cáncer de mama también han disminuido desde la década de 1970. Es probable que estos cambios

se deban, al retiro de la terapia de reemplazo hormonal y a una mejor detección del cáncer de mama y así como al tratamiento adyuvante.

Los estudios de patrones de migración en los Estados Unidos son consistentes con la importancia de los cambios culturales y/o ambientales. En general, las tasas de incidencia del cáncer de mama son mayores en los inmigrantes de segunda generación y aumentan aún más en los de tercera y cuarta generación.

En el Perú, es la primera causa de cáncer en la población femenina, y es la tercera causa de muerte de cáncer en ambos sexos, sólo superada por el cáncer de próstata y de estómago; sólo en el año 2018 provocó la muerte de 1858 personas (1).

En el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), que es el establecimiento de salud de mayor referencia para el cáncer a nivel nacional, en 2017, reportó que 1291 mujeres fueron diagnosticadas con cáncer de mama, ocupó el segundo lugar, seguido por el cáncer de cuello uterino (1414) (26).

Características clínicas

El cáncer de mama idealmente debería ser diagnosticado en etapas presintomáticas como CIS, luego de biopsiar lesiones sospechosas de malignidad vistas en la mamografía 2D (+/- tomosíntesis 3D). Sin embargo, en pacientes que no acuden a tamizaje, ya sea por falta de sensibilización o por ser menores de 40 años; así como aquellas condiciones que disminuyen la sensibilidad diagnóstica de la mamografía, como es el caso de las pacientes con mamas muy densas (categoría ACR tipo C y D), va a permitir que la lesión progrese en tamaño, y ocasiona algunas manifestaciones clínicas que se detallan continuación:

Tumor palpable: Es la sintomatología más habitual de cáncer de mama, en algunas literaturas llega a representa hasta el 83% de todos los casos. Debido a que no todo tumor palpable indica malignidad, no es confiable para discernir entre lesión benigna de maligna; sin embargo, la sospecha aumenta si la lesión es: única, dura, dominante y con bordes irregulares. Por lo general cuando la lesión ya es palpable, aumenta el riesgo de ser una lesión invasiva (27).

Otros síntomas y signos asociadas al cáncer de mama localmente avanzada se encuentran:

Retracción del pezón.

Secreción sanguinolenta por el pezón.

Mastalgia.

Anormalidades de la piel de la mama. Cuando el cáncer infiltra la piel, y presenta eritema, engrosamiento u hoyuelos de la piel que lo recubre, sugiere un cáncer de mama inflamatorio, también conocido como piel de naranja (peau d'orange).

Enfermedad con metástasis regional: Cuando la enfermedad progresa, por lo general compromete la región axilar ipsilateral a la masa mamaria, infiltra los ganglios y se denomina “adenopatías axilares” (las cuales sugieren enfermedad local-regional). Estas lesiones pueden ser palpables; sin embargo, la mejor evaluación se determina mediante ecografía, que según Bedi DG et al., se clasifican en seis categorías según el grado de sospecha. Las lesiones que resultan ser sospechosas (Bedi 4, 5 o 6) deben ser biopsiadas para fines del estadiaje clínico TNM (28).

Enfermedad metastásica: Es cuando el tumor ha invadido órganos a distancia, por lo que su sintomatología depende de los órganos involucrados, en el siguiente orden:

Metástasis ósea: Causa lumbalgia o dolor de pierna, que generalmente ocurre en los subtipos luminales.

Metástasis hepática: Ocasiona dolor abdominal, náuseas, e incluso ictericia).

Metástasis pulmonar: Disnea, tos y/o hemoptisis. Más asociado a subtipo HER2 +.

Metástasis en el sistema nervioso central: se produce más raramente, provocado cefalea, focalización o convulsiones, que aqueja principalmente a los subtipos triple negativo.

Tamizaje de cáncer de mama

El tamizaje de cáncer de mama en mujeres de riesgo promedio se recomienda iniciar a los 40 años. Sin embargo, en pacientes con riesgo alto puede empezar desde los 30 años, como son:

Antecedente personal de cáncer de mama u ovario.

Familiares de primer grado con cáncer de mama diagnosticado en edades tempranas.

Predisposición genética, mutación del gen BCRA 1/2 o del gen P53.

Exposición a radioterapia supra-diafragmática antes de los 30 años (29).

Para el tamizaje de cáncer de mama, se desarrollaron varias técnicas como: el autoexamen de mamas mensual, examen clínico de la mama seriado por personal capacitado e incluso la ecografía. Sin embargo, el único que ha demostrado mejorar la sobrevida del cáncer de mama es la mamografía 2D anual.

La utilidad principal de la mamografía 2D es identificar lesiones sospechosas de cáncer de mama. El Colegio Americano de Radiología (ACR, por sus siglas en inglés), implementó el “sistema de informes y registro de datos de estudios por imágenes de la mama” (BI-RADS), actualmente en su quinta edición, clasifica estas lesiones en base a la probabilidad de malignidad en 7 categorías (30):

CATEGORÍA:	RECOMENDACIÓN:
○ Categoría 0: Estudio incompleto (requiere estudios complementarios).	Requiere estudios complementarios para categorizar
○ Categoría 1: Negativo, 0% malignidad. ○ Categoría 2: Hallazgos típicamente benignos, 0% malignidad.	Control anual
○ Categoría 3: Hallazgos probablemente benignos, < 2% malignidad.	Control en 6 meses

<ul style="list-style-type: none"> ○ Categoría 4: Hallazgos sospechosos. <ul style="list-style-type: none"> ✓ 4A: 2 – 10% malignidad. ✓ 4B: 10 – 50% malignidad. ✓ 4C: 50 – 95% malignidad. ○ Categoría 5: Hallazgo muy sugerente de malignidad, > 95% malignidad. 	Biopsia core
<ul style="list-style-type: none"> ○ Categoría 6: Diagnóstico confirmado por patología. 	Control

Hasta el 15 % de las mujeres son diagnosticadas con cáncer de mama por la presencia de una tumoración mamaria no detectada en la mamografía 2D previa (cáncer de intervalo), principalmente en aquellas con mamas densas, clasificadas según ACR: categorías C y D. Para este grupo de riesgo la tomosíntesis o mamografía 3D más la mamografía 2D, respecto a sólo tamizar con la mamografía 2D, ha demostrado tener mayor tasa de detección, según el meta-análisis presentado por Xuan-Anh Phi et al. (31).

Modalidades de detección: La mamografía digital es la modalidad principal para la detección del cáncer de mama en mujeres con riesgo promedio. Otras técnicas radiológicas, incluidas la ecografía y la resonancia magnética (RMN), se reservan para una evaluación adicional de los hallazgos en mamografías (BIRADS 0 o 6) o para la detección de mujeres con mayor riesgo de cáncer de mama. El examen de los senos realizado por el médico o por el paciente no se recomienda como el único método de detección, y es controvertido si el examen clínico de los senos o el autoexamen de los senos (EEB) son beneficiosos como complemento de la mamografía. Es importante educar a las mujeres acerca de la concientización sobre los senos y alentar a las mujeres a informar sobre cualquier preocupación relacionada con los senos.

La mamografía como modalidad de detección preferida: Entre las diversas modalidades de imagen desarrolladas para la detección del cáncer de mama, la mamografía es la mejor estudiada y la única técnica de imagen que ha demostrado

disminuir la mortalidad como se demostró en múltiples ensayos aleatorios. Sin embargo, es importante saber que, incluso en las mejores circunstancias, la mamografía puede pasar por alto hasta el 35 % de los cánceres de mama subyacentes (32).

Para las mujeres con senos densos, la mamografía 3D - tomosíntesis, si está disponible, se recomienda como complemento a la 2D, nunca como reemplazó, ya que no ayuda a caracterizar mejor las distorsiones de la arquitectura y las asimetrías que pudieran no distinguirse del estudio 2D. Esta modalidad combo (2D + 3D) ayuda a mejorar el screening hasta en un 30% de los casos (33).

Antes de la mamografía, es útil para las mujeres saber que la compresión de los senos es transitoria, pero importante para reducir los artefactos de movimiento, mejorar la calidad de la imagen y reducir la cantidad de radiación requerida. Las mujeres premenopáusicas no deben programar su mamografía alrededor del momento de su período menstrual, ya que puede ser más doloroso y tener una sensibilidad más baja, y las mujeres deben proporcionar acceso a sus mamografías de mamografía anteriores para un estudio comparativo si acuden a un centro de mamografía diferente al utilizado anteriormente.

Los hallazgos mamográficos que se consideran sospechosos de malignidad para cáncer de mama incluyen:

- La presencia de un nódulo de márgenes no circunscritos de tipo espiculado (constituye la forma de presentación más habitual del carcinoma invasivo, y llega hasta el 90% en algunos estudios) (32).
- Microcalcificaciones agrupadas de distribución segmentaria o lineal.

Sin embargo, se han descrito en los subtipos triple negativos que los nódulos pueden ser de bordes circunscritos por lo que cada paciente se evalúa de forma individual.

Resonancia magnética y otros diagnósticos por imagen

Para las mujeres de riesgo promedio, hay una falta de evidencia médica que recomiende rutinariamente otras modalidades radiológicas o un examen radiológico suplementario con ultrasonido, resonancia magnética (RM) o nuevas tecnologías de imagen. Sin embargo, estas tecnologías son útiles como complementos de la detección de ciertos pacientes de alto riesgo y como herramientas de diagnóstico, en lugar de pruebas de detección.

La detección con ultrasonido no se recomienda para mujeres con riesgo promedio, ya que no ha demostrado ser una estrategia de tamizaje que reduzca la mortalidad en este grupo de riesgo, inclusive en mujeres con senos densos (categoría ACR C o D). Sin embargo, en los Estados Unidos, algunos estados exigen que se mencione la ecografía a los pacientes como un posible complemento de la mamografía en mujeres con mayor densidad mamaria. La ecografía mamaria se usa a menudo para distinguir la naturaleza sólido-quística de nódulos evaluados, y/o para determinar si las microcalcificaciones vistas en la mamografía tienen representación tumoral. Además, sirven como guía de las biopsias y como seguimiento de las lesiones para valorar respuesta a la quimioterapia. Las características ecográficas que sugieren malignidad incluyen la presencia de espiculación, hipoecogenicidad, microlobulación, orientación no paralela, microcalcificaciones internas y márgenes angulados.

No se recomienda la RM de detección para las mujeres de riesgo promedio (34). La RM realizada en combinación con la mamografía se usa principalmente para detectar pacientes de alto riesgo. Si bien es cierto que la RMN con contraste tiene alta sensibilidad para detección de lesiones malignas de tipo invasivo, tiene muchos falsos positivos, es decir baja especificidad por lo que no reemplaza a la necesidad de la biopsia. Las características evaluadas por RM del cáncer de mama incluyen:

- Márgenes irregulares o espiculados, con realce similar a la llanta, realce interno heterogéneo y septos internos realzadores.
- El realce de tipo no masa en la RM con contraste también puede aumentar la sospecha de una lesión invasiva, particularmente si el realce está asociado con una lesión focal o muestra una distribución segmentaria.

Tipos de cáncer de mama según pruebas diagnósticas

Hay varios tipos histológicos de carcinoma de mama que difieren en el aspecto microscópico y el comportamiento biológico. Los tipos histológicos más comunes de carcinoma epitelial de mama se describen a continuación.

El carcinoma ductal infiltrante: Carcinomas ductales infiltrantes son el tipo más común de cáncer de mama invasivo, que representa el 75 a 80 % de las lesiones invasivas, varía según las series. Estas lesiones se caracterizan por cordones y nidos de células con cantidades variables de formación de glándulas y características citológicas que varían de insípidas a altamente malignas.

Carcinoma lobular infiltrante: Infiltrante carcinomas lobulares comprenden aproximadamente el 8 % de los cánceres de mama invasivos. Microscópicamente, se caracterizan por células pequeñas que se infiltran insidiosamente en el estroma mamario y el tejido adiposo individualmente y en un solo archivo.

Carcinoma ductal / lobular mixto: Una apariencia histológica mixta que comprende características ductales y lobulares se define como un carcinoma invasivo mixto. Estos comprenden el 7 % de los cánceres de mama invasivos.

Otros tipos histológicos de cáncer de mama incluyen carcinomas metaplásicos, mucinosos, tubulares, medulares y papilares. Juntos, representan menos del 5 % de los cánceres invasivos (35).

Subtipos moleculares: Según los perfiles de expresión génica, se han identificado los siguientes subtipos moleculares:

Subtipos luminales: Los subtipos luminales se caracterizan como luminal A y luminal B. Son los subtipos más comunes de cáncer de mama y constituyen la mayoría de los cánceres de mama Receptores estrogénicos (ER) positivos. El nombre "luminal" deriva de la similitud en la expresión génica entre estos tumores y el epitelio luminal de la mama. Típicamente expresan citoqueratinas 8 y 18. Se distingue por el índice mitótico Ki-67, si el porcentaje es < 25% se considerará

Luminal A, y si es mayor Luminal B; éste último se subdivide en Luminal B HER2+ o Luminal B HER2-. El subtipo Luminal A es el de mejor pronóstico (36).

HER2+: El factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) subtipo enriquecido constituye alrededor del 10 al 15% de los cánceres de mama y se caracteriza por una alta expresión de HER2 y grupos de genes proliferación y baja expresión de la luminal y grupos de genes basales. Estos tumores a menudo son negativos para ER y PR. Solo la mitad de los cánceres de mama clínicos positivos para HER2 están enriquecidos con HER2 en el perfil molecular; La otra mitad puede incluir cualquier subtipo molecular, pero está compuesta principalmente de subtipos luminales HER2 positivos (36).

Subtipos basales: La mayoría de estos tumores se encuentran en la categoría de cánceres de mama triple negativos porque son estrógeno (ER), progesterona (PR) y HER2 negativo. Y son los de peor pronóstico ya que no responde a ningún tratamiento (36).

Quimioterapia neoadyuvante (NAC)

La terapia neoadyuvante se refiere al tratamiento sistémico del cáncer de mama antes de la terapia quirúrgica definitiva (es decir, la terapia preoperatoria). Típicamente, el tratamiento neoadyuvante ha tomado la forma de quimioterapia, aunque hay un interés creciente en expandir el papel de la terapia endocrina neoadyuvante en ciertos subconjuntos de pacientes.

Si bien toda la terapia sistémica administrada para el cáncer de mama invasivo no metastásico está destinada a reducir el riesgo de recurrencia a distancia, el propósito de administrarlo antes de la cirugía es reducir el tumor, lo que puede permitir una cirugía menos extensa en el seno y / o la axila. , incluyendo evitar los riesgos asociados con la reconstrucción mamaria en pacientes que pueden someterse a una cirugía de conservación mamaria en lugar de una mastectomía, mejores resultados estéticos y menores complicaciones postoperatorias como linfedema. La terapia neoadyuvante también permite una evaluación temprana de la efectividad de la terapia sistémica. El criterio de valoración sustituto, la presencia y la extensión o ausencia de cáncer invasivo residual después de la quimioterapia

neoadyuvante (NAC), es un factor pronóstico importante para el riesgo de recurrencia, especialmente en el cáncer de mama positivo al receptor de factor de crecimiento epidérmico humano y triple negativo.

2.1 Definición de términos básicos

Mamografía: Método de estudio de la mama que utiliza rayos X a baja dosis, con la finalidad de detectar en forma temprana lesiones sospechosas de cáncer, idealmente en fases pre-sintomáticas.

BIRADS: Sistema de informes y registro de datos de imagen de la Mama, validado por la American College of Radiology (ACR).

Densidad mamaria: Es una característica de la mama, determinada por la cantidad de tejido glandular, conformado por lobulillos y conductos. Según ACR, categorizada en 4 tipos A (mayormente tejido graso), B (escaso tejido glandular), C (tejido glandular abundante) y D (tejido glandular muy abundante).

Resonancia magnética nuclear: Método de imagen que emplea campos magnéticos para alinear los núcleos de hidrógeno del agua que conforma el cuerpo, de tal forma que permite obtener imágenes sin el empleo de la radiación ionizante.

Secuencias dinámicas: Son secuencias adquiridas en resonancia magnética post administración del contraste (gadolinio), por lo general, potenciadas en T1 con saturación de la grasa (FS, por sus siglas en inglés “*fat sat*”).

Secuencia de difusión (DWI): Es una secuencia de resonancia magnética que evalúa el movimiento del agua en una determinada muestra de tejido (voxel), teniendo como precepto que las lesiones malignas tienen mayor número de células, estas restringen el movimiento del agua, permitiendo diferenciar al tejido tumoral del tejido sano, en el cual por el contrario facilita el movimiento del agua.

Espectroscopía: Es una técnica de resonancia magnética principalmente empleada para valorar estructuras moleculares de los tejidos, con la finalidad de

observar los cambios del tejido enfermo respecto al sano. Para el cáncer de mama se emplea más la concentración de colina (Cho).

Carcinoma *in situ*: Cáncer que no ha superado la membrana basal.

Carcinoma invasivo o infiltrante: Cáncer que ha superado la membrana basal.

Multifocalidad: El tumor maligno presenta más de un foco o lugar, los cuales se encuentran dentro del mismo cuadrante de la mama, o a menos de 5 cm.

Multicentricidad: Cuando el tumor maligno presenta más de un foco y estos se encuentran en diferentes cuadrantes o a más de 5 cm.

Bilateralidad: El tumor maligno presenta focos en ambas mamas. Se denomina sincrónico si el tumor se presenta en los 6 meses próximos al diagnóstico y metacrónico si es posterior a ello.

Metástasis: Cuando el tumor maligno ha invadido órganos a distancia, como ganglios axilares (Vía linfática) o hueso, hígado o pulmón con mayor frecuencia (Vía hemática).

Biopsias percutáneas o core: Son un tipo de procedimiento que tiene por finalidad extraer una muestra del tejido que se sospecha malignidad, por acceso directo, es decir a través de la piel. En la actualidad son guiadas por imágenes como la estereotaxia o la ecografía. Así mismo por la técnica de biopsia estas pueden ser por aspiración al vacío (BAV) o TRU-CUT (por la aguja tipo cortante).

Quimioterapia neoadyuvante (NAC): Tratamiento quimioterápico realizado antes de la cirugía (mastectomía), con la finalidad de reducir el estadiaje (disminuir el volumen tumoral) para mejorar el pronóstico quirúrgico.

Quimioterapia adyuvante: Tratamiento quimioterápico posterior a la mastectomía.

Patrones de respuesta tumoral: Son los patrones que se evalúan mediante resonancia magnética después de realizar la NAC en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado.

Respuesta radiológica completa: Es la respuesta a la NAC evaluada por las imágenes tomadas antes de la cirugía, que en la resonancia magnética se define por ausencia de captación a la sustancia de contraste en secuencia T1.

Respuesta patológica completa: Es la respuesta que se obtiene al final del tratamiento postquirúrgico, constatado por el análisis histológico de la pieza tumoral.

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Formulación de hipótesis

General

La resonancia magnética nuclear de mama es un método de imagen que predice significativamente la respuesta patológica en cáncer de mama infiltrante sometidos a terapia neoadyuvante, en la unidad de diagnóstico integral de la mama (UDIM) de la Clínica Internacional, durante el periodo enero 2017 – diciembre 2020.

Específicas

El valor predictivo positivo de la resonancia magnética de mama al final de la terapia neoadyuvante en correlación con el análisis patológico de la pieza operatoria es superior al 95%.

El valor predictivo negativo de la resonancia magnética de mama al final de la terapia neoadyuvante en correlación con el análisis patológico de la pieza operatoria es superior 98%.

El valor predictivo positivo de la resonancia magnética de mama al final de la terapia neoadyuvante no presenta diferencias significativas con el análisis patológico de la pieza operatoria.

3.2 Variables y su operacionalización

Variable	Definición	Tipo de naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categoría y sus valores	Medio de Verificación
Grupo etario	Tiempo que vive una persona desde su nacimiento.	Cualitativa	Años de edad	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> ○ < 40 años ○ 40 – 50 años ○ 50 – 60 años ○ > 60 años 	DNI
Mamografía previa	Tiempo que transcurrió de la última mamografía realizada, aplica para mayores de 40 años	Cualitativa	Meses	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> ○ < 1 año ○ > 1 año ○ No tuvo 	Informe de mamografía basal
Antecedente familiar (AF)	Si presentó antecedente familiar de primer grado con cáncer de mama.	Cualitativa	Porcentaje de pacientes que presentaron AF	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> ○ Sí ○ No 	Informe de RMN basal
Edad familiar	Edad del familiar con cáncer de mama.	Cualitativa	Años de edad	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> ○ < 50 años ○ 50 años 	Informe de RMN basal
BRCA	Si presenta gen BRCA positivo.	Cualitativo	Porcentaje pacientes con BRCA +	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> ○ Sí ○ No 	Resultado de laboratorio
Clínica	Síntoma que se encontró al momento del diagnóstico.	Cualitativa	Porcentaje de pacientes con clínica	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> ○ Asintomática ○ Tumor palpable ○ Otros 	Informe de RMN basal
Cuadrante mamario	Cuadrante de la mama afectada por el tumor maligno.	Cualitativa	Cuadrante de la mama más afectado	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> ○ CSE ○ CSI ○ CIE ○ CII 	Informe de RMN basal
Presentación mamográfica	Hallazgos radiológicos evaluados en la mamografía de screening.	Cualitativa	Porcentaje de la presentación mamográfica	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> ○ Micro calcificaciones ○ Asimetría ○ Nódulo ○ Distorsión de la arquitectura 	Informe de mamografía
ACR	Tipo de densidad mamaria según la mamografía	Cualitativa	Porcentaje del Tipo densidad mamaria	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> ○ A ○ B ○ C ○ D 	Informe de mamografía
Presentación ecográfica	Hallazgos radiológicos evaluados en la ecografía basal.	Cualitativa	Presentación ecográfica más frecuente	Ordinal	<ul style="list-style-type: none"> ○ Nódulo ○ Distorsión 	Informe de ecografía
Tipo biopsia	Guía imagenológica de la biopsia core	Cualitativa	Abordaje biopsico más frecuente	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> ○ BAV heterotaxia ○ BAV US ○ BAV RMN ○ TRU-CUT US 	Informe de biopsia
Tipo histológico	Tipo histológico que resultó de la biopsia.	Cualitativa	Porcentaje del cáncer de tipo ductal	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> ○ Ductal ○ Lobulillar ○ Otros 	Informe de la anatomía patológica

Tejido fibroglandular	Tejido fibroglandular (TF) visto en la RMN basal.	Cualitativa	Presentación TF más frecuente	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> ○ Adiposo ○ TF disperso ○ TF heterogéneo ○ TF total 	Informe de RMN basal
Grado realce parenquimatoso (GRP)	Grado de realce parenquimatoso en secuencia T1 luego de la administración de contraste en la RMN basal.	Cualitativa	GRP más frecuente	Ordinal	<ul style="list-style-type: none"> ○ Mínimo ○ Leve ○ Moderado ○ Marcado 	Informe de RMN basal
Patrón de realce al contraste	Patrón de realce luego de la administración de contraste en la RMN basal.	Cualitativa	Porcentaje de presentación del tipo masa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> ○ Foco ○ Masa ○ No masa 	Informe de RMN basal
Tamaño tumoral inicial	Diámetro mayor de la extensión tumoral vista por RMN basal.	Cualitativa	Centímetros	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> ○ < 2 cm ○ 2-5 cm ○ > 5 cm 	Informe de RMN basal
DWI inicial	Comportamiento de la difusión en la RMN basal.	Cualitativa	Coefficiente de difusión aparente (ADC)	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> ○ Sin restricción ○ Restricción periférica ○ Restricción interna 	Informe de RMN basal
Edema peritumoral	Presencia de edema peritumoral valorado en secuencia T2	Cualitativa	Porcentaje de casos con edema peritumoral	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> ○ Sí ○ No 	Informe de RMN basal
Intensidad de señal T2	EL grado de intensidad de señal valorado en secuencia T2.	Cualitativa	Porcentaje intensidad señal baja	Ordinal	<ul style="list-style-type: none"> ○ Alta ○ Intermedia ○ Baja 	Informe de RMN basal
Extensión local del tumor	Infiltración tumoral hacia tejidos vecinos	Cualitativa	Porcentaje de extensión tumoral	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> ○ Ninguno ○ Piel ○ Pared torácica ○ Complejo areola-pezones 	Informe de RMN basal
Compromiso multifocal	Compromiso tumoral en varios focos de la mama	Cualitativa	Porcentaje de casos multifocales	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> ○ Si ○ No 	Informe de RMN basal y resultado patológico de biopsia
Compromiso bilateral	Compromiso tumoral de la mama contralateral	Cualitativa	Porcentaje de casos bilaterales	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> ○ Si ○ No 	Informe de RMN basal y resultado patológico de biopsia
Metástasis ganglionar	Compromiso de ganglios axilares, cadena mamaria o supraclaviculares	Cualitativa	Porcentaje de compromiso ganglionar	Ordinal	<ul style="list-style-type: none"> ○ N0 ○ N1 ○ N2 ○ N3 	Informe anatomía patológica
Metástasis a distancia	Compromiso de algún órgano a distancia	Cualitativa	Porcentaje de metástasis a distancia al momento del diagnóstico	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Si 	Informes de tomografías del todo el cuerpo

Respuesta radiológica a la mitad NAC	Patrón de respuesta tumoral de la RMN tomada a la mitad de la NAC.	Cualitativa	Porcentaje de RRC	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> ○ Completa ○ Parcial ○ Estable ○ Progresión 	Informe de RMN control
Respuesta radiológica al final NAC	Patrón de respuesta tumoral de la RMN tomada al final de la NAC.	Cualitativa	Porcentaje de RRC	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> ○ Completa ○ Parcial ○ Estable ○ Progresión 	Informe de RMN post NAC
Respuesta patológica de la lesión pos NAC	Respuesta patológica de la pieza operatoria luego NAC.	Cualitativa	Porcentaje de RPC	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> ○ Completa ○ Incompleta 	Informe de patología pieza operatoria
Correlación radio-patológica	Casos que coincidieron entre el resultado radiológico y el patológico.	Cualitativa	Porcentaje de casos que el resultado radiológico coincidió con el patológico	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> ○ Verdaderos + ○ Verdaderos - ○ Falsos + ○ Falsos - 	Informe de RMN post NAC y patología pieza operatoria

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Tipos y diseño

Según la intervención del investigador: Observacional.

Según el alcance: Analítico.

Según el número de mediciones de la o las variables de estudio: Transversal.

Según el momento de la recolección de datos: Retrospectivo.

4.2 Diseño muestral

Población universo

Todas las pacientes mujeres atendidas en la unidad de diagnóstico integral de la mama (UDIM) de la Clínica Internacional (Lima -Perú), en el periodo de enero 2017 – diciembre 2020.

Población de estudio

Todas las pacientes mujeres con diagnóstico de cáncer de mama invasivo, sometidas a terapia neoadyuvante en la UDIM de la Clínica Internacional (Lima – Perú), en el período de enero 2017 – diciembre 2020.

Tamaño de la muestra

Al ser una población de estudio finita y disponible, se trabajará con toda la población de estudio.

Muestreo o selección de la muestra

No se realizará muestreo puesto que se trabajará con toda la población.

Criterios de inclusión

Ser paciente mujer de cualquier edad.

Contar con diagnóstico histológico de cáncer de mama infiltrativo.

Contar con el resultado de inmunohistoquímica para el subtipo biológico.

Haber recibido terapia neoadyuvante.

Contar con los estudios de resonancia magnética de mama con contraste antes (basal), a la mitad y al final de la NAC.

Haber sido intervenido quirúrgicamente de la lesión tumoral de la mama y contar con el resultado de la patología de la pieza operatoria.

Criterios de exclusión

Ser paciente varón.

No contar con el diagnóstico histológico de cáncer de mama o no contar con el resultado de inmunohistoquímica.

No haber recibido terapia neoadyuvante.

No contar con los estudios completos de resonancia magnética de mama.

No haber sido intervenido quirúrgicamente o no contar con el resultado de la patología de la pieza operatoria.

4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos

La técnica será mediante observación y el procedimiento será a través de la recolección de información obtenida de las historias clínicas y/o del PACS (Sistema de archivado y transmisión de imágenes) que cuenta nuestra institución, de las cuales se accederá a los informes médicos de resonancia magnética de mama, así como a la revisión de las mismas imágenes.

Las imágenes han sido adquiridas en dos tipos de resonadores de la marca Siemens, uno modelo: MAGNETOM Aera (Maximize 1.5T) y el otro MAGNETOM Skyra (Maximize 3T).

En el protocolo de imágenes se incluyeron las secuencias: T1 de alta resolución interview en plano sagital, T2 en plano axial, STIR (Short Time Inversion Recovery) en plano axial y coronal, Difusión (DWI) y T1 con contraste volumen en plano sagital; además se realizó la reformación de sustracción para definir con mayor precisión el patrón de realce al contraste antes, durante y después del tratamiento neoadyuvante.

Instrumentos de recolección y medición de variables

El presente estudio tiene por instrumento, una ficha de recolección de datos (Ver Anexo 02), la cual es de creación propia, y será sometida a evaluación por Médicos radiólogos especialistas en mama, de la unidad de diagnóstico integral de la mama de Clínica internacional, a fin de darle validez.

4.4 Procesamiento y análisis de datos

El proceso de la información será automático y se utilizará el paquete de Microsoft Office Excel del año 2013 versión 13 (Microsoft Excel 2013).

Para el análisis de datos, al ser un estudio de validación retrospectiva de prueba diagnóstica, se revisarán tanto los informes médicos como las imágenes de resonancia magnética de mama de pacientes con diagnóstico histológico confirmado de cáncer de mama infiltrante, sometidas a terapia neoadyuvante (NAC), entre enero de 2017 y diciembre de 2020, de los cuales se extraerá la información de si hubo o no, respuesta radiológica completa (RRC), la cual es definida por la ausencia de captación de contraste en secuencia potenciada en T1 con sustracción; y será confrontada con la prueba de oro, que en este caso es el resultado de anatomía-patológica de la pieza operatoria, y se confirmará si hubo o no respuesta patológica completa (RPC). Para una mejor comprensión del análisis se realiza la siguiente tabla:

RESPUESTA PATOLÓGICA	RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA (RPC)	RESPUESTA PATOLÓGICA INCOMPLETA (RPI)
RESPUESTA RADIOLÓGICA		
RESPUESTA RADIOLÓGICA COMPLETA (RRC)	VERDADERO POSITIVO (VP)	FALSO NEGATIVO (FN)
RESPUESTA RADIOLÓGICA INCOMPLETA (RRI)	FALSO POSITIVO (FP)	VERDADERO NEGATIVO (VN)

Donde:

RRC se define por la ausencia de realce al contraste en secuencia potenciada en T1 con sustracción de la RMN post NAC preoperatoria.

RRI se define a la persistencia del realce al contraste en secuencia potenciada en T1 con sustracción de la RMN post NAC preoperatoria.

RPC se define por la ausencia de lesión residual en la pieza operatoria (Anatomía patológica).

RPI se define por la presencia de lesión residual en la pieza operatoria (Anatomía patológica).

De esta manera, se podrá determinar la precisión diagnóstica de la resonancia magnética en predecir respuesta patológica completa (RPC), al calcular su sensibilidad y especificidad así como, su valor predictivo positivo y valor predictivo negativo.

Por otro lado, incluiremos en nuestra ficha de recolección de datos, hallazgos clínico radiológicos, como la edad del paciente, los antecedentes familiares, la presencia de edema peritumoral, la forma de realce al contraste, entre otros; que vienen proporcionados en los diferentes informes radiológicos, con la finalidad de determinar cuál de estos fueron más frecuentes (tabla de frecuencias) en aquellos pacientes que correlacionaron adecuadamente una respuesta radiológico-patológico.

Se calculará las curvas ROC para establecer la sensibilidad y especificidad, y luego poder establecer los valores predictivos.

4.5 Aspectos éticos

Al ser un estudio observacional, retrospectivo de corte transversal, y se realiza la recolección de datos a través de las historias clínicas, no ha sido necesario la aplicación de consentimientos informados; sin embargo, cabe mencionar que todos los datos de filiación de los pacientes se mantienen bajo reserva.

No existe ningún conflicto de intereses, ya que, en este estudio, no se fomenta el uso indiscriminado de la resonancia magnética, ni mucho menos el uso de alguna marca en particular; por el contrario, busca esclarecer cuales son las verdaderas utilidades de las imágenes.

El presente estudio será sometido por el Comité de Ética de la universidad, así como por el de nuestra institución de salud.

Finalmente, se cuenta con la autorización del jefe de la unidad de diagnóstico integral de la mama de la Clínica Internacional, para la ejecución del presente proyecto.

CRONOGRAMA

Pasos	2020										
	Feb	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre
Redacción final del plan de tesis	X										
Aprobación del plan de tesis		X									
Recolección de datos			X	X							
Procesamiento y análisis de datos					X						
Elaboración del informe						X	X				
Revisión y aprobación de la tesis								X	X		
Sustentación										X	
Publicación del artículo científico											X

PRESUPUESTO

Para la realización del presente trabajo de investigación, será necesaria la implementación de los siguientes recursos:

Concepto	Monto estimado (soles)
Material de escritorio	100.00
Adquisición de software	300.00
Empastado de tesis	100.00
Impresiones	200.00
Logística	200.00
Traslados	200.00
TOTAL	1000.00

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer. Organización mundial de la salud (OMS). Fuente de datos: GLOBOCAN 2020. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie>.
2. K. Oeffinger, E. Fontham, R. Etzioni, A. Herzig, J. Michaelson, Y. Shih, L. Walter, et al. Breast cancer screening for women at average risk 2015 guideline update from the American Cancer Society. Journal of the american medical association (JAMA). 2015; 314 (15): 1599-1614. doi:10.1001/jama.2015.12783. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2463262>.
3. Kaleigh Doke, Shirley Butler, Melissa P. Mitchell. Current therapeutic approaches to DCIS. Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia. 2018 Dic; 23 (4): 279-291. doi: 10.1007/s10911-018-9415-1. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30267199>.
4. National Cancer Institute (NIH). Dictionary of Cancer Terms: Interval breast cancer. Disponible en: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/interval-breast-cancer>.
5. Julie R. Gralow, Harold J. Burstein, William Wood, Gabriel N. Hortobagyi, Luca Gianni, Gunter von Minckwitz, et al. Preoperative Therapy in Invasive Breast Cancer: Pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease. Journal of Clinical Oncology, 2008; 26(5): 814–819. doi:10.1200/jco.2007.15.3510. Publicado en: febrero 2008. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=18258991>.
6. Anne F. Schott, Daniel F. Hayes. Defining the benefits of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. Journal of clinical oncology. 2012 May 20; 30(15):1747-9. doi: 10.1200/JCO.2011.41.3161. Publicado en: abril 2012. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=22508810>.
7. Brig Nikhilesh Kumar, Preeti Patni, A. Agarwal c, M.A. Khan, Nidhi Parashar.

Prevalence of molecular subtypes of invasive breast cancer: A retrospective study. *Medical Journal Armed Forces India*. 71(3), 254–258. doi: 10.1016/j.mjafi.2015.04.006. Publicado en: junio 2015. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26288493>.

8. Sendy Montes, Jorge guerrero, Jaime Ponce, Richard Dyer. Reporte de un caso de cáncer de mama bilateral sincrónico. *Carcinos*. Volumen 4. Lima – Perú. 2014. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/604-peru-fact-sheets.pdf>.

9. Erika Marina Solla Negrão, Almir Galvão Vieira Bitencourt, Juliana Alves de Souza, Elvira Ferreira Marques. Accuracy of breast magnetic resonance imaging in evaluating the response to neoadjuvant chemotherapy: a study of 310 cases at a cancer center. *Radiol Bras*. 2019. septiembre-octubre; 52 (5): 299-304. doi: 10.1590 / 0100-3984.2018.0149. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31656346>.

10. Sina Meisamy, Patrick J. Bolan, Eva H. Baker, Robin L. Bliss, Evin Gulbahce, Lenore I. Everson et al. Neoadjuvant chemotherapy of locally advanced breast cancer: predicting response with in vivo (1) H MR spectroscopy – a pilot study at 4 T. *Radiology*, 2004 Nov; 233(2):424-31. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15516615>.

11. Hyeon-Man B, Jeon-Hor Ch, Ke N, Hon Y, Shadfar B, Mehta R, Nalcioglu O y Min-Ying S. Predicting pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer by using MR imaging and quantitative 1H MR spectroscopy. *Radiology*. 2009 Jun; 251(3):653-62. doi: 10.1148/radiol.2512080553 Publicado: marzo 2009. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19276320>.

12. De Los Santos J, Cantor A, Amos K, Forero A, Golshan M, Horton J, et al. Magnetic resonance imaging as a predictor of pathologic response in patients treated with neoadjuvant systemic treatment for operable breast cancer. *Cáncer*. 15 de mayo de 2013; 119 (10): 1776-83. doi: 10.1002 /

cncr.27995. Publicado en: febrero 2013. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23436342>.

13. Hylton N, Gatsonis C, Rosen M, Lehman C, Newitt D, Partridge S et al. Neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: Functional tumor volume by MR imaging predicts recurrence-free survival-results from the ACRIN 6657/CALGB. 150007 I-SPY 1 TRIAL. *Radiology*: Volume 279: Number 1. doi: 10.1148/radiol.2015150013. Publicado: abril 2016. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26624971>.

14. Hye-Joung Eom, Joo Hee Cha, Woo Jung Choi, Eun Young Chae, Hee Jung Shin, Hak Hee Kim. Predictive clinicopathologic and dynamic contrast-enhanced mri findings for tumor response to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer. *American Roentgen Ray Society (AJR)* 2017; 208: W225–W230. doi:10.2214/AJR.16.17125. Publicado en: junio 2017. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28350486>.

15. Namura M., Tsunoda H., Yagata H., Hayashi N., Yoshida A., Morishita E., et al. Discrepancies between pathological tumor responses and estimations of complete response by magnetic resonance imaging after neoadjuvant chemotherapy differ by breast cancer subtype. *Clinical Breast Cancer*. 2018 (2), 128–134. doi: 10.1016/j.clbc.2017.07.001. Publicado en: julio 2017. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28843513>.

16. Holli-Helenius K, Salminen A, Rinta-Kiikka I, Koskivuo I, Brück N, P, and Parkkola R. MRI texture analysis in differentiating luminal A and luminal B breast cancer molecular subtypes - a feasibility study. *BMC Medical Imaging* (2017) 17:69. doi: 10.1186/s12880-017-0239-z. Publicado: diciembre 2017. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5747252/>.

17. Zhou J, Qiao P, Zhang H, Li G, Jiang Z. Predicting neoadjuvant chemotherapy in non concentric shrinkage pattern of breast cancer using 1H-magnetic resonance spectroscopic imaging. *Journal of Computer Assisted Tomography*. 2018 Jan/Feb; 42(1):12-18. doi:

10.1097/RCT.0000000000000647. Publicado: enero 2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28708720>.

18. Kaise H, Shimizu F, Akazawa K, Hasegawa Y, Horiguchi J, Miura D, et al. Prediction of pathological response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients by imaging. *The journal of surgical research*. 2018 May; 225:175-180. doi: 10.1016/j.jss.2017.12.002. Publicado en: febrero 2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29605029>.

19. Goorts B, Dreuning K, Houwers J, Kooreman L, Boerma E, Mann R, et al. MRI-based response patterns during neoadjuvant chemotherapy can predict pathological (complete) response in patients with breast cancer. *Breast cancer research*. 2018 Apr 18; 20(1):34. doi: 10.1186/s13058-018-0950-x. Publicado en: abril 2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29669584>.

20. Dong T. Early response assessed by contrast-enhanced ultrasound in breast cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy. *Ultrasound Quarterly*. 2018 Jun; 34(2):84-87. doi: 10.1097/RUQ.0000000000000333. Publicado en: junio 2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29420367>.

21. Kim Y, et al. Magnetic resonance imaging (MRI) assessment of residual breast cancer after neoadjuvant chemotherapy: Relevance to tumor subtypes and MRI interpretation threshold. *Clinical Breast Cancer*. 2018 Dec; 18(6):459-467.e1. doi: 10.1016/j.clbc.2018.05.009. Publicado en: junio 2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29954674>.

22. Tahmassebi A, Wengert G, Helbich T, Bago-Horvath Z, Alaei S, Bartsch R, et al. Impact of machine learning with multiparametric magnetic resonance imaging of the breast for early prediction of response to neoadjuvant chemotherapy and survival outcomes in breast cancer patients. *Investigative radiology*. 2019 Feb; 54(2):110-117. doi: 10.1097/RLI.0000000000000518. Publicado en: febrero 2019. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30358693>.

23. Jung W, Hee H, Hee J, Jung H, Young E, Young G. Complete response on MR imaging after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: Factors of radiologic-pathologic discordance. *European Journal of Radiology*. 2019 Sep; 118:114-121. doi: 10.1016/j.ejrad.2019.06.017. Publicado en: junio 2019. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31439230>.

24. Negrão E, Souza J, Marques E, Bitencourt A. Breast cancer phenotype influences MRI response evaluation after neoadjuvant chemotherapy. *European Journal of Radiology*. 2019 Nov; 120:108701. doi: 10.1016/j.ejrad.2019.108701. Publicado en: octubre 2019. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31610321>.

25. Siegel R, Miller K, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019; 69:7-34. © 2019 American Cancer Society. doi: 10.3322/caac.21551. Publicado: 8 enero 2019. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30620402>.

26. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Lima – Perú. Página web oficial: Estadísticas. Datos epidemiológicos. Casos nuevos de cáncer registrados en el INEN, periodo 2000-2017 (Ambos sexos). Disponible en: https://portal.inen.sld.pe/wp-content/uploads/2019/04/INEN-CASOS-NUEVOS-2000-2017_VF.pdf.

27. Koo M, Wagner C, Abel G, McPhail S, Rubin G y Lyratzopoulos G. Typical and atypical presenting symptoms of breast cancer and their associations with diagnostic intervals: Evidence from a national audit of cancer diagnosis. *Cancer Epidemiology*. 2017 Jun; 48: 140–146. doi: 10.1016/j.canep.2017.04.010. Publicado en: junio 2017. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5482318/>.

28. Bedi D, Krishnamurthy R, Krishnamurthy S, Edeiken B, Le-Petross H, Fornage B, et al. Cortical morphologic features of axillary lymph nodes as a predictor of metastasis in breast cancer: In vitro sonographic study. *American Journal of Roentgenology*. 2008 Sep;191(3):646-52. doi: 10.2214/AJR.07.2460.

Publicado en: setiembre 2008. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18716089>.

29. Armstrong A, Evans G. Management of women at high risk of breast cancer. British Medical Journal. 2014; 348: g2756 doi: 10.1136/bmj.g2756. Publicado en: mayo 2014. Disponible en: https://www.bmj.com/bmj/section-pdf/756153?path=/bmj/348/7956/Clinical_Review.full.pdf

30. D'Orsi C, Sickles E, Mendelson E, Morris E. ACR BI-RADS®, Sistema de informes y registro de datos de estudios por imágenes de la mama. Quinta edición. Reston, Va: American College of Radiology. USA: Journal, 2016.

31. Phi X, Tagliafico A, Houssami N, Greuter M, de Bock G. Digital breast tomosynthesis for breast cancer screening and diagnosis in women with dense breasts – a systematic review and meta-analysis. BMC Cancer (2018) 18:380. doi: 10.1186/s12885-018-4263-3. Publicado en: abril 2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5883365/>.

32. Zeeshan M, Salam B, Khalid Q, Alam S and Sayani R. Diagnostic Accuracy of Digital Mammography in the Detection of Breast Cancer. Cureus Journal of Medical Science. 10(4): e2448. doi: 10.7759/cureus.2448. Publicado en: abril 2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5991925/#>.

33. Skaane P, Bandos A, Niklason L, Sebuødegård S, Østerå B, Gullien R, et al. Digital mammography versus digital mammography plus tomosynthesis in breast cancer screening: the oslo tomosynthesis screening trial. Radiology 2019; 291:23–30. <https://doi.org/10.1148/radiol.2019182394>. Publicado en: Febrero 2019. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30777808/>.

34. Mann R, Cho N, Moy L. Breast MRI: State of the art radiology. 2019 Sep; 292(3):520-536. doi: 10.1148/radiol.2019182947. Publicado en: Julio 2019. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31361209/>.

35. Lakhani S, Ellis I, Schnitt S, Tan P y van de Vijver M. World Health Organization classification of tumours of the breast. international agency for research on cancer (IARC), Lyon - 2012. Cuarta edición.

36. Trop I, LeBlanc S, David J, Lalonde L, Tran-Thanh D, Labelle M, et al. Molecular classification of infiltrating breast cancer: toward personalized therapy. Breast Imaging - Radiographics. Sep-Oct 2014; 34(5):1178-95. doi: 10.1148/rg.345130049. Publicado en: Setiembre del 2014. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25208275/>.

ANEXOS

1. Matriz de consistencia

Título	Pregunta de Investigación	Objetivos	Hipótesis	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
<p>PREDICCIÓN DE RESPUESTA POS TERAPIA NEOADYUVANTE EVALUADO POR RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR EN CÁNCER DE MAMA INFILTRANTE CLÍNICA INTERNACIONAL 2017-2020</p>	<p>¿Cuál es la precisión de la resonancia magnética nuclear (RMN) en predecir la respuesta patológica del cáncer de mama infiltrante luego de la terapia neoadyuvante, en la unidad de diagnóstico integral de la mama (UDIM) de la Clínica Internacional, durante el periodo enero 2017 – diciembre 2020?</p>	<p>General</p> <p>Determinar la precisión de la resonancia magnética nuclear (RMN) en predecir la respuesta patológica del cáncer de mama infiltrante luego de la terapia neoadyuvante, en la unidad de diagnóstico integral de la mama (UDIM) de la Clínica Internacional, durante el periodo enero 2017 – diciembre 2020.</p> <p>Específicos</p> <p>Determinar los patrones radiológicos de respuesta tumoral según tipo histológico y subtipo molecular, evaluados en la RMN al final de la</p>	<p>General</p> <p>La resonancia magnética nuclear de mama es un método de imagen que predice significativamente la respuesta patológica en el cáncer de mama infiltrante sometidos a terapia neoadyuvante en la unidad de diagnóstico integral de la mama (UDIM) de la Clínica Internacional, durante el periodo enero 2017 – diciembre 2020.</p> <p>Específicas</p> <p>El valor predictivo positivo de la resonancia magnética de mama al final de la terapia</p>	<p>Observacional, analítico, transversal, retrospectivo.</p>	<p>Todas las pacientes mujeres con diagnóstico de cáncer de mama infiltrante, sometidas a terapia neoadyuvante en la UDIM de la Clínica Internacional (Lima – Perú), en el periodo de enero 2017 – diciembre 2020.</p> <p>El proceso de la información será automático y se utilizará el paquete de Microsoft Office Excel del año 2013 versión 13 (Microsoft Excel 2013).</p>	<p>Ficha de recolección de datos</p>

		<p>terapia neoadyuvant e en correlación con el análisis patológico de la pieza operatoria es superior al 95%.</p> <p>Determinar el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN) de la RM de mama al final de la terapia neoadyuvant e en correlación con el análisis patológico de la pieza operatoria.</p> <p>Determinar que hallazgos clínico-radiológicos fueron más frecuentes en las pacientes en que se demostró una adecuada correlación radio-patológica.</p> <p>Determinar que hallazgos clínicos-radiológicos se presentaron más frecuenteme</p>	<p>neoadyuvant e en correlación con el análisis patológico de la pieza operatoria es superior al 95%.</p> <p>El valor predictivo negativo de la resonancia magnética de mama al final de la terapia neoadyuvant e en correlación con el análisis patológico de la pieza operatoria es superior 98%.</p> <p>El valor predictivo positivo de la resonancia magnética de mama al final de la terapia neoadyuvant e no presenta diferencias significativas con el análisis patológico de la pieza operatoria.</p>			
--	--	--	---	--	--	--

		<p>nte en cáncer de mama infiltrante.</p> <p>Determinar el porcentaje de casos que presentaron una respuesta patológica completa.</p> <p>Determinar qué tipo histológico se presentó con mayor frecuencia en cáncer de mama infiltrante.</p> <p>Determinar qué subtipo biológico se presentó con mayor frecuencia en cáncer de mama infiltrante.</p>				
--	--	--	--	--	--	--

2. Instrumentos de recolección de datos

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

NOMBRES Y APELLIDOS:

EDAD:

HISTORIA CLÍNICA:

FECHA DE ÚLTIMA MAMOGRAFÍA:

> 1 AÑO: SÍ NO

ANTECEDENTE FAMILIAR

SI NO

CA MAMA:

EDAD

PRESENTACIÓN

< 50 AÑOS: SÍ NO

FAMILIAR:

BRCA:

POSITIVO

NEGATIVO

INDETERMINADO

CLÍNICA

ASINTOMÁTICO

MASA PALPABLE

OTROS

CUADRANTE MAMARIO:

CSE

CIE

CSI

CII

PRESENTACIÓN MAMOGRAFÍA:

MICRO
CALCIFICACIONES

ASIMETRÍA

NÓDULO

BIRADS:
ACR TIPO:

PRESENTACIÓN

NÓDULO
ESPICULADO

NÓDULO MIXTO

OTROS

BIRADS:

ECOGRÁFICA:

TIPO BIOPSIA:

BAV HETEROTAXIA

BAV US

BAV RMN

TRU-CUT US

TIPO HISTOLÓGICO:

DUCTAL

LOBULILLAR

OTROS

TEJIDO FIBROGLANDULAR:

ADIPOSO

DISPERSO

HETEROGÉNEO

TOTAL

GRADO REALCE

MÍNIMO

LEVE

MODERADO

MARCADO

PARENQUIMATOSO:

PATRÓN REALCE AL CONTRASTE:

FOCO

MASA

NO MASA

TAMAÑO TUMORAL INICIAL:

< 2 CM

2-5 CM

> 5 CM

DWI INICIAL:

SIN RESTRICCIÓN

RESTRICCIÓN
PERIFÉRICA

RESTRICCIÓN
INTERNA

EDEMA PERITUMORAL:

SI

NO

INTENSIDAD DE SEÑAL T2:

ALTA

MEDIA

BAJA

EXTENSIÓN LOCAL

NINGUNA

PIEL

PARED
TORÁCICA

COMPLEJO
AREOLA-
PEZÓN
N3

METÁSTASIS GANGLIONAR

NO

N1

N2

METÁSTASIS A DISTANCIA

AUSENTE

PRESENTE

TIPO:

TAMAÑO TUMORAL MITAD:

PORCENTAJE
RESPECTO AL

RESPUESTA TUMORAL MITAD NAC:

COMPLETA

BASAL:

PARCIAL

ESTABLE

PROGRESIÓN

TAMAÑO TUMORAL FINAL:

PORCENTAJE
RESPECTO AL

RESPUESTA TUMORAL FINAL NAC:

COMPLETA

BASAL:

PARCIAL

ESTABLE

PROGRESIÓN

VP:

VN

FP:

FN:

PORCENTAJE DE CORRELACIÓN

%

RADIO-PATOLÓGICA: