

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús estableties per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

TESIS DOCTORAL

TAMAÑO TUMORAL EN EL CÁNCER DE MAMA MÚLTIPLE: ASOCIACIÓN CON LA AFECTACIÓN GANGLIONAR Y LA SUPERVIVENCIA

Autor:

Eugenia Morillo Sallent

Bajo la dirección de:

Dr. Francesc Tresserra Casas

Prof. Ramón Carreras Collado

Bajo la tutorización de:

Dr. Antonio Gil



Programa de Doctorado en Ginecología y Obstetricia

Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología y Medicina Preventiva

Facultad de Medicina Universidad Autónoma de Barcelona

2025

A mis padres. Sobran los motivos

AGRADECIMIENTOS

Para mí, esta es la parte más especial de toda la tesis. Es el momento en el que agradezco a todas las personas que me han acompañado y ayudado en cada paso que he dado para poder llegar hoy aquí.

Un inmenso agradecimiento a mi director, el Dr. Francesc Tresserra, por haberme ayudado a emprender este proyecto y por haberme guiado con sus consejos, su tiempo, su paciencia y su gran dedicación. Sin él no hubiera sido posible.

Gracias al Dr. Ramon Carreras y al Dr. Antonio Gil por su confianza.

A Nacho Rodríguez por facilitarnos el trabajo de análisis de datos y por sus correcciones y comentarios. También al Dr. Browne y al Dr. Rafa Fábregas.

Al equipo de Dexeus Mujer, por haberme formado como ginecóloga, enseñándome con paciencia y cariño, ayudándome a cumplir mi sueño. Gracias en especial a mis tutores y a todas las adjuntas con las que he compartido guardias.

Gracias a mis padres, porque cualquier cosa que pueda decir de ellos se queda corta. Por enseñármelo y dármelo todo.

A mi hermana, Georgi, que es mi mayor pilar y la mejor compañera de vida que podría tener.

A mi abuela Carmen, por ser una de las razones que me impulsaron a empezar esta tesis, por su fuerza, su valentía y por ponerle “polvos cariño” a todo lo que hace por mí.

Y al Dr. Ferran Aguiló, por ser mi inspiración como único familiar médico y doctor en Medicina, que se ha ilusionado por mí a lo largo de todos estos años.

Gracias también a mis resis. A Cris Castellet, por haber sido mi ejemplo y la persona que me animó a embarcarme en este proyecto. A mis coRs, Clara y Berta, sin las cuales no habría sobrevivido a la residencia. A Manu, por ayudarme con la recogida de datos y por creer siempre en mí. Y a María, Claudia, Patri, Raquel, Laia, Inés, Anna, Júlia, Marta y a mis R1, por haber formado parte de estos años tan intensos.

A mi apoyo diario; Bet, Joan, Nat, Carla, Dani, el resto de mis médicos de Vall d’Hebron, mis sargentas; Patri, Ester, Aina. Gracias a Carlota, por su diseño de la portada. También a todo el resto de amigos que me acompañan, aguantan y enseñan día a día.

Gracias a Mike, por aparecer en mi vida y por compartir conmigo su entusiasmo, vitalidad y optimismo.

Por último, quería hacer una mención especial y agradecimiento a la gente que falta. A mi abuelo Rafa, por la promesa que hicimos. A mi abuela Pepa, por verme siempre con los mejores ojos. Y a mi primo Gonzalo, que está y estará presente siempre en todas las cosas que hagamos.

ÍNDICE

1. Introducción	11
1.1. Generalidades.....	11
1.2. Epidemiología.....	12
1.3. Factores pronósticos.....	17
1.3.1. Del paciente	18
1.3.2. Del tumor.....	22
1.3.3. Marcadores inmunohistoquímicos y moleculares.....	29
1.3.4. Plataformas genómicas	35
1.4. Evolución TNM como sistema de estadificación tumoral.....	37
1.5. Lesiones múltiples: Multifocalidad y multicentricidad	43
2. Hipótesis de trabajo.....	46
3. Objetivos	46
4. Material y métodos	47
4.1. Selección de la población del estudio.....	47
4.1.1. Contexto del estudio	47
4.1.2. Criterios de inclusión	47
4.1.3. Criterios de exclusión	47
4.1.4. Variables a considerar	48
4.2. Estudio histológico.....	50
4.2.1. Tamaño del tumor	50
4.2.2. Tipo histológico.....	50
4.2.3. Grado histológico.....	51
4.2.4. Estudio del ganglio centinela.....	53
4.2.5. Componente intraductal	54
4.2.6. Multifocalidad y multicentricidad	54
4.3. Determinación de factores pronósticos	54
4.3.1. Determinación de receptores hormonales	54
4.3.2. Determinación de HER2/Neu	55
4.3.3. Determinación de Ki67	56
4.4. Pruebas de imagen	57
4.4.1. Determinación de tamaño por mamografía	57
4.4.2. Determinación de tamaño por ecografía	57
4.5. Métodos estadísticos	59
4.6. Comité de Ética	60
5. Resultados.....	61
5.1. Intercomparación entre el grupo de pacientes con tumores múltiples y el grupo control	61

5.2. <i>Intercomparación entre lesiones multifocales y multicéntricas</i>	90
5.3. <i>Intercomparación entre lesiones multifocales, multicéntricas y únicas</i>	96
5.4. <i>Modo de presentación de las lesiones según las técnicas de imagen</i>	98
5.5. <i>Análisis del tamaño tumoral</i>	99
5.6. <i>Concordancia kappa del tamaño por imagen y el patológico según las categorías del TNM</i>	110
5.7. <i>Análisis de la supervivencia</i>	112
5.8. <i>Análisis multivariable</i>	114
6. Fortalezas y debilidades	118
6.1 <i>Fortalezas</i>	118
6.2 <i>Debilidades</i>	118
7. Discusión	119
8. Conclusiones	133
9. Bibliografía	135
10. Anexos	154

1. Introducción

1.1. Generalidades

En el contexto de la medicina en el que cada tumor se trata de forma personalizada, el cáncer de mama es uno de los exponentes más significativos. La determinación de tratamientos específicos para cada tumor requiere que se establezcan de forma precisa toda una serie de parámetros que además de definir las características morfológicas y biológicas de la enfermedad, establecerán unos factores pronósticos y predictivos según los cuales podrá determinarse el tratamiento más eficaz.

Clásicamente se han utilizado criterios morfológicos determinables con la observación macro y microscópica del tumor. Estos factores básicos siguen siendo de importancia hoy en día en la tipificación del tumor. Entre ellos destacan el tamaño tumoral, el tipo y grado histológico y la afectación ganglionar. Posteriormente se han incorporado factores determinables mediante estudios inmunohistoquímicos como son la determinación de la expresión de receptores de estrógenos y progesterona, HER2 y el índice proliferativo Ki67. Un paso más lo han constituido los factores moleculares que por medio de las firmas genéticas ofrecen un perfil molecular que determinará el riesgo biológico del tumor y la respuesta a determinados agentes terapéuticos.

Una forma de resumir y clasificar estos factores la ofrece la clasificación TNM de la Unión Internacional Contra el Cáncer. Esta clasificación tiene en cuenta principalmente los factores morfológicos de tamaño, afectación ganglionar y metástasis a distancia y los considera de forma que sea una clasificación fácil de establecer, universal y reproducible.

En lo que se refiere a la clasificación del tamaño tumoral, el sistema considera el tamaño máximo de la lesión infiltrante (1)(2). En principio una medida relativamente sencilla de obtener y de expresar. No obstante, bajo este concepto surgen situaciones anómalas o excepcionales. Una de ellas es la de las lesiones múltiples, sincrónicas e ipsilaterales. Es decir, la existencia de más de un tumor en la misma mama y al mismo tiempo. Ello plantea la disyuntiva entre la consideración del volumen tumoral total considerando todas las lesiones en contraposición de lo que el TNM establece como factor pronóstico

definido como el tamaño de la lesión infiltrante de mayor tamaño. Es decir, a efectos del TNM es lo mismo tener un tumor de 2 cm que tres tumores que midan 1, 1.5 y 2 cm respectivamente, con las implicaciones en pronóstico y en tratamiento que ello puede suponer.

Además, el tamaño tumoral y el número de lesiones también es un factor a tener en cuenta a la hora de decidir el planteamiento terapéutico del tumor. Es por ello que su conocimiento prequirúrgico de forma precisa es básico también para el manejo terapéutico. En este sentido son varias las técnicas de imagen de las que disponemos en la actualidad para establecer estas características: la mamografía, la ecografía y la resonancia magnética principalmente. Por tanto, estas técnicas son esenciales para establecer la categoría T del TNM clínico y según las circunstancias varía su eficacia a la hora de determinar el tamaño tumoral.

Esta situación pone de manifiesto el carácter heterogéneo del cáncer de mama y la necesidad de tratar cada uno de los tumores como una entidad multifactorial y probablemente con un patrón irrepetible dependiente de variables morfológicas, inmunohistoquímicas, moleculares, etc. que lo hacen único. De todo ello se deriva, además, la importancia de la integración de todas estas variables en un comité multidisciplinar en que se integren todas ellas para, de forma consensuada, llegar a un planteamiento terapéutico personalizado y del que se beneficie la paciente.

1.2. Epidemiología

El cáncer sigue constituyendo una de las principales causas de morbimortalidad a nivel global. A nivel mundial y considerando ambos sexos, según los últimos datos aportados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2022, el cáncer con más incidencia es el cáncer de pulmón (representando un 12.4% de los casos), seguido del de mama (11.5%), colon y recto (9.6%) y próstata (7.3%).

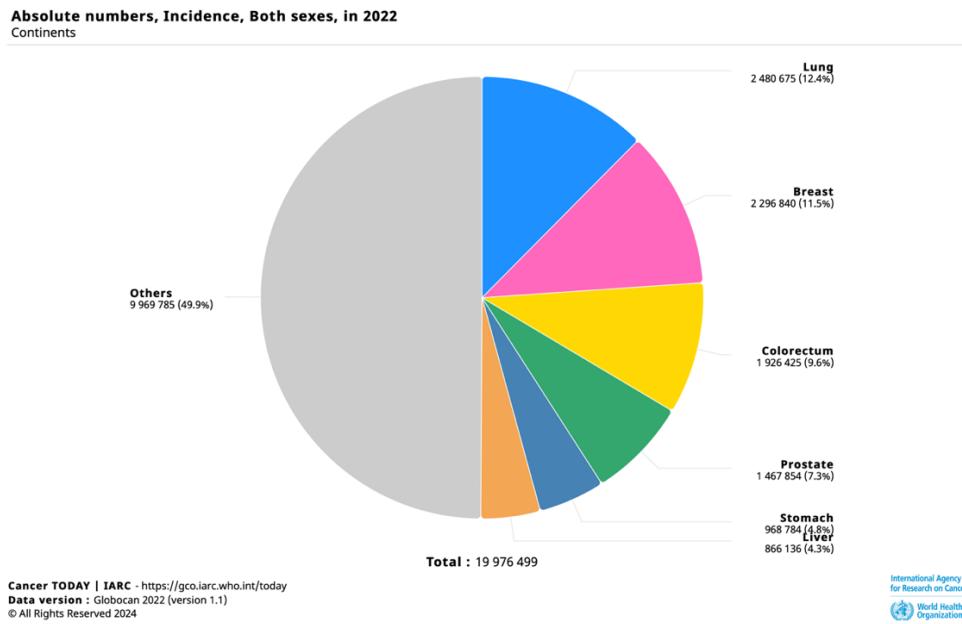


Figura 1: Incidencia del cáncer en ambos sexos a nivel mundial en 2022 considerando todas las edades (Globocan, 2022).

Sin embargo, en cuanto a mortalidad, el cáncer de colon y recto y el cáncer hepático superan al cáncer de mama. El cáncer de pulmón es el más mortífero con un 18.7% de las muertes por cáncer debidas a esta patología.

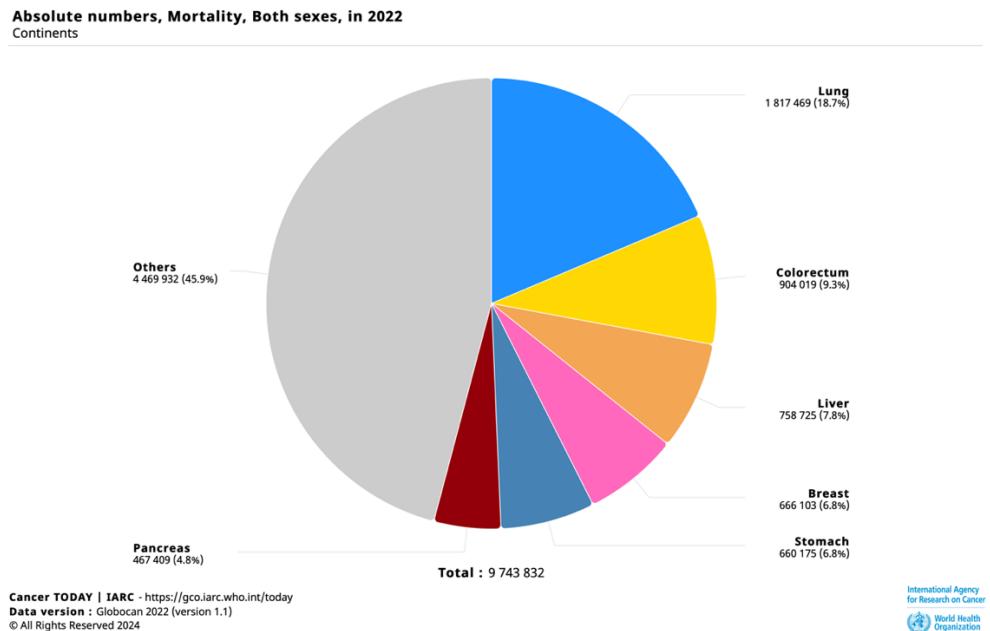
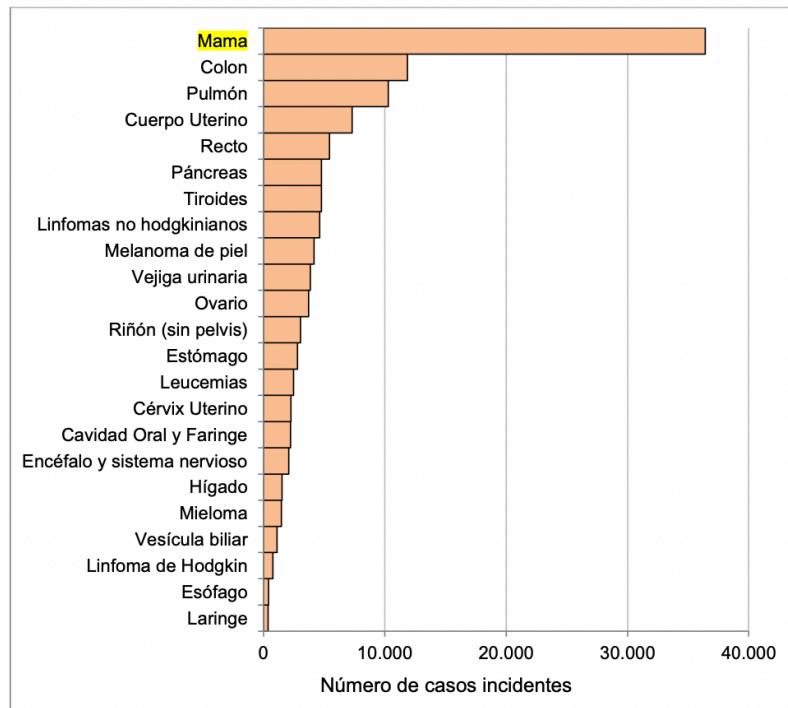


Figura 2: Mortalidad del cáncer en ambos sexos a nivel mundial considerando todas las edades (Globocan, 2022).

En el sexo femenino, el cáncer de mama es actualmente el cáncer más diagnosticado a nivel mundial (3). Una de cada ocho mujeres presentará cáncer de mama a lo largo de su vida (4). En España, los cánceres más frecuentes en mujeres son el de mama, seguido del de colon y recto, pulmón y cuerpo uterino según la Red Española de Registros de Cáncer en 2024.

Figura 3. Número estimado de casos incidentes de cáncer en España por tipo tumoral, 2024. Mujeres



Fuente: Red Española de Registros de Cáncer

Figura 3: Número de casos incidentes de cáncer en España por tipo tumoral en mujeres (Redecan, 2024).

Existe mayor incidencia de cáncer de mama en países desarrollados y la incidencia es especialmente baja en países del África subsahariana, Oriente Medio, Sudeste asiático y América central. La incidencia oscila entre 27/100.000 habitantes en India y 81/100.000 en España o 105/100.000 en Francia según Globocan en 2024. Sin embargo, la mortalidad es mayor en países menos desarrollados (5), probablemente por el acceso limitado a servicios de cribado y correcto tratamiento. Los países con mayor mortalidad por cáncer de mama según la OMS son Camerún y Nigeria con 27.4 y 26.8 muertes/100.000 habitantes. España presenta una tasa de mortalidad de 10.6/100.000

habitantes, similar a Noruega que presenta una tasa de 11/100.000 habitantes, siendo estas de las tasas de mortalidad más bajas presentes en Europa.

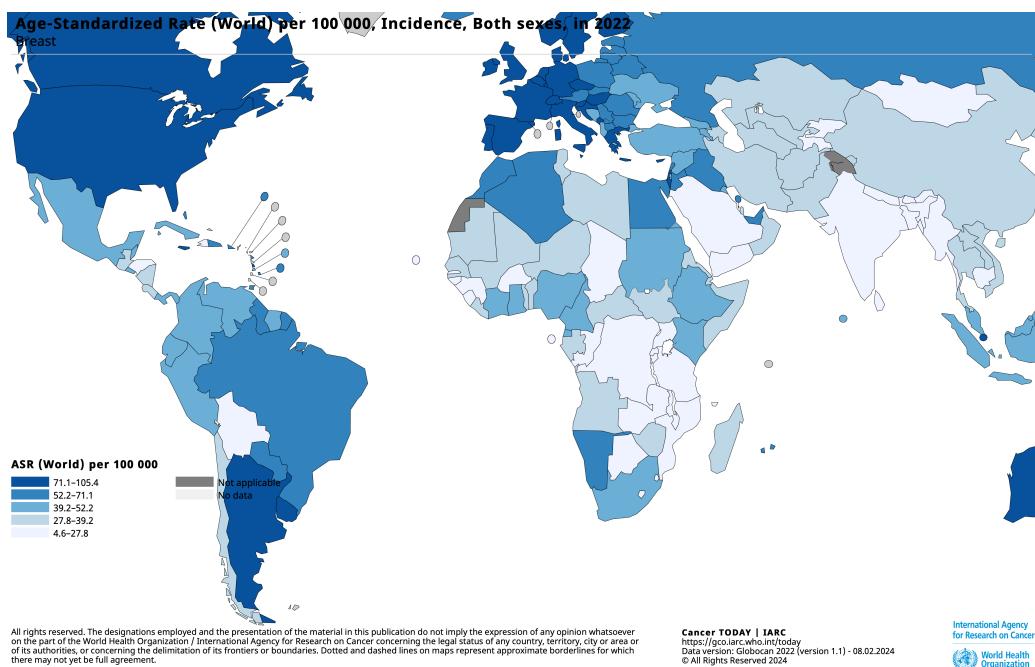


Figura 4: Distribución mundial de la incidencia de cáncer de mama ajustada por edad por cada 100.000 habitantes (OMS, 2022).

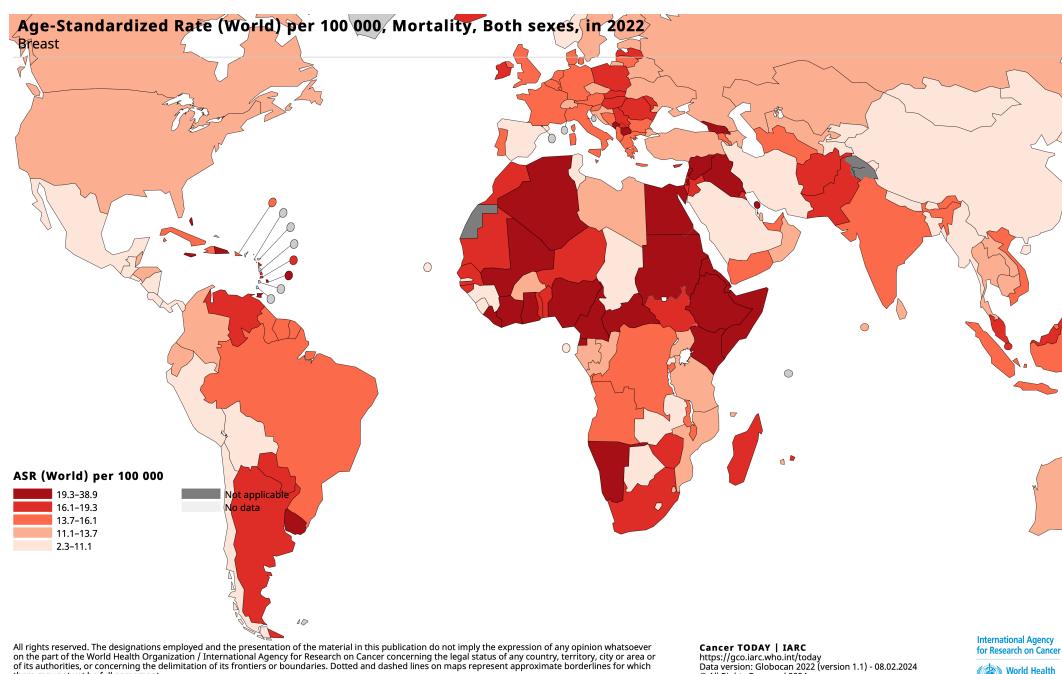


Figura 5: Distribución mundial de la mortalidad por cáncer de mama ajustada por edad por cada 100.000 habitantes. (OMS, 2022).

En las últimas décadas, el número absoluto de cánceres diagnosticados en España ha aumentado debido a varios factores. Entre ellos, el crecimiento demográfico, el envejecimiento de la población, los programas de cribado y la exposición a factores de riesgo (tóxicos como el alcohol o el tabaco y hábitos de vida como el sedentarismo, entre otros) (6)(7).

Figura 3. Incidencia estimada de cánceres en España para los años 2020 y 2040, por sexos (excluidos los cánceres cutáneos no melanoma).

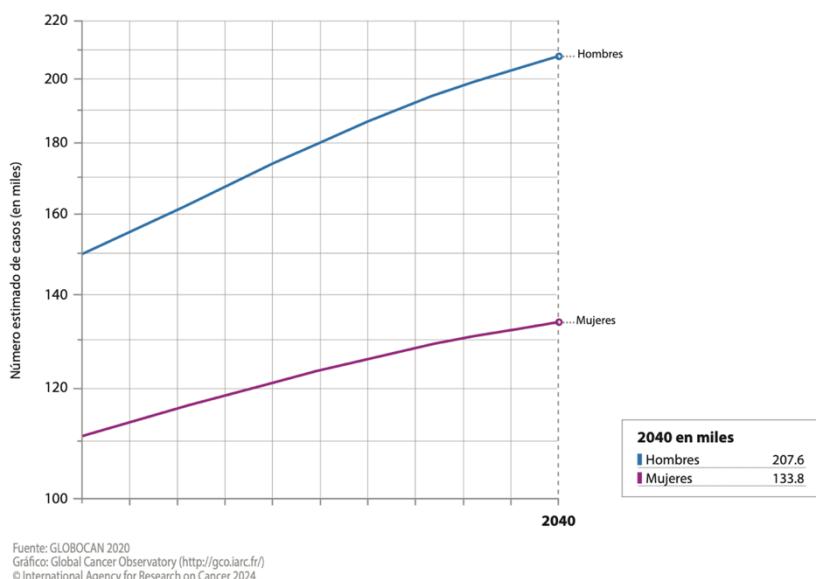


Figura 6: Incidencia estimada de cánceres en España por sexos (Globocan, 2020).

Figura 5. Evolución temporal de las tasas de la incidencia global de cáncer (excluidos los cutáneos no melanoma) y de los cánceres más frecuentes en mujeres en España entre los años 2005 y 2024.

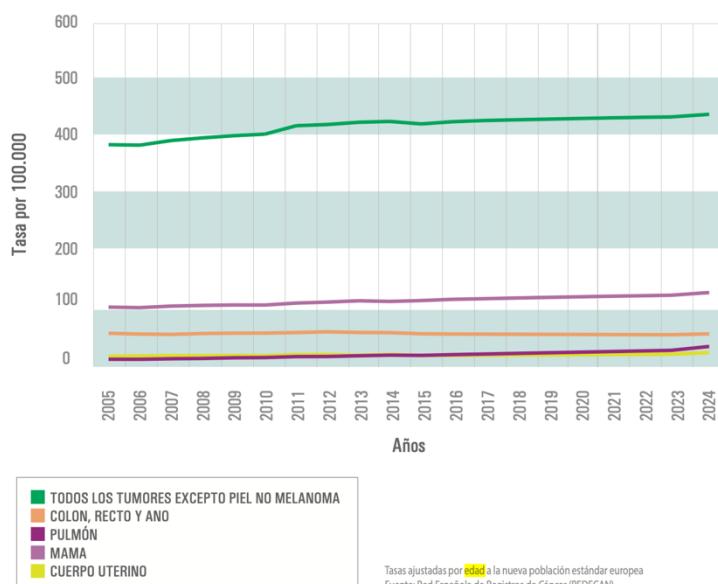


Figura 7: Tasas de incidencia global de cáncer de los cánceres más frecuentes en mujeres en España. (Redecan, 2024).

Otro riesgo fundamental para la aparición de tumores es la edad. La siguiente figura muestra como la probabilidad aumenta en función de esta en ambos sexos. El riesgo aumenta de forma importante a partir de los 45-50 años.

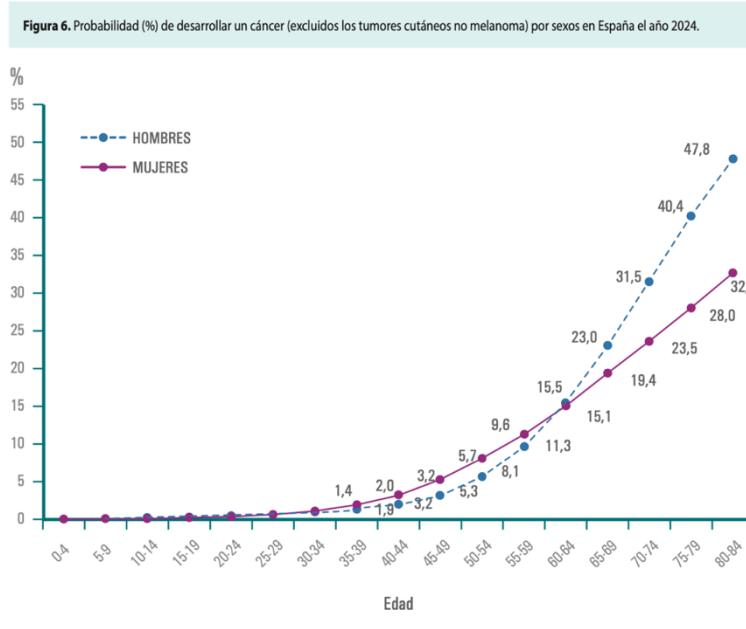


Figura 8: Probabilidad de desarrollar cáncer en ambos sexos en función de la edad.
(Redecan, 2024).

Globalmente el cáncer sigue constituyendo una de las principales causas de mortalidad. Igual que con la incidencia, se espera encontrar un incremento de la mortalidad por cáncer con una estimación de más de 16 millones de muertes en 2040 según la Sociedad Español de Oncología Médica.

1.3. Factores pronósticos

El cáncer en general y el de mama en concreto es una enfermedad multifactorial en la que se desconoce la causa originaria de forma directa (8). No obstante, sí que se conocen factores de riesgo que incrementan la posibilidad de desarrollar una neoplasia maligna mamaria (9). Estos factores pueden ser dependientes del paciente (como la edad, la paridad, los hábitos tóxicos, el IMC, la herencia...) o dependientes del tumor (como el tamaño, el grado y tipo histológico, la afectación de los ganglios, el perfil molecular subrogado...)(9,10).

1.3.1. Del paciente

Dentro de los factores que dependen del paciente hay factores que no son modificables, como pueden ser la edad, el sexo, la raza, la densidad del tejido mamario, la edad de la menarquia y la menopausia o la historia familiar de cáncer de mama (8). También existen factores que sí son modificables como la paridad, los hábitos tóxicos, el IMC, el uso de tratamientos hormonales (10)... A continuación, se ahonda en algunos de los factores más importantes.

- **Sexo**

Del total de los cánceres de mama menos del 1% acontece en el sexo masculino (11). El cáncer de mama en hombres es una entidad rara que solo representa el 0.5% del total de cáncer diagnosticados en el género masculino (12). Cuando se da esta situación se suele dar en edades más avanzadas y los pacientes suelen presentar cánceres de mayor estadio, mayor grado y más positividad de receptores hormonales (12).

En su etiología se ven implicados factores como el desequilibrio hormonal, ciertas exposiciones ocupacionales o ambientales y factores genéticos. Antecedentes familiares de cáncer de mama y mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 juegan un papel importante (13). La mitad de los portadores de variantes hereditarias que predisponen al cáncer en BRCA1 y BRCA2 son hombres, pero las implicaciones para su salud son poco reconocidas en comparación con las de las mujeres (14). Existe evidencia sólida de que estas variantes les aumentan el riesgo de cáncer de próstata, de páncreas y de mama (14).

El cáncer de mama masculino es un área poco estudiada con importantes lagunas en la investigación relacionadas con la detección temprana, las terapias dirigidas y los cuidados a largo plazo (15). Debido a su baja incidencia existen pocos estudios por lo que su manejo se suele extrapolar a lo que se conoce del cáncer de mama en mujeres (11). Sin embargo, existen diferencias anatómicas y de regulación hormonal entre ambos sexos que podrían contribuir a diferencias en las respuestas al tratamiento.

- **Edad**

El riesgo de padecer cáncer de mama aumenta con la edad (16). Como se ha comentado previamente, el riesgo de desarrollar cáncer de mama a lo largo de la vida es de una de

cada ocho mujeres. Según la Sociedad Americana de Cáncer en 2024, la incidencia de cáncer de mama en mujeres entre 0-49 años es de aproximadamente un 2.1%, entre los 50-64 años de un 4% y en el grupo de mujeres entre 65-84 años aumenta el riesgo hasta un 7.2%. Estos datos son un promedio para la totalidad de la población.

Una de cada cuatro mujeres que se enfrenta al cáncer de mama tiene menos de 50 años (17). A pesar de que en este grupo de pacientes el cáncer de mama es menos frecuente, su diagnóstico tiende a ser más agresivo. En estos casos se ha descrito más comúnmente la sobreexpresión de HER2 y un mayor porcentaje de tumores histológicamente indiferenciados (18).

No obstante, más del 40% de las pacientes afectas tienen más de 65 años (16). La mayor edad se asocia a mayor porcentaje de tumores con receptores de estrógenos positivos (18), es decir, a un comportamiento biológico menos agresivo y, por tanto, con un pronóstico más favorable.

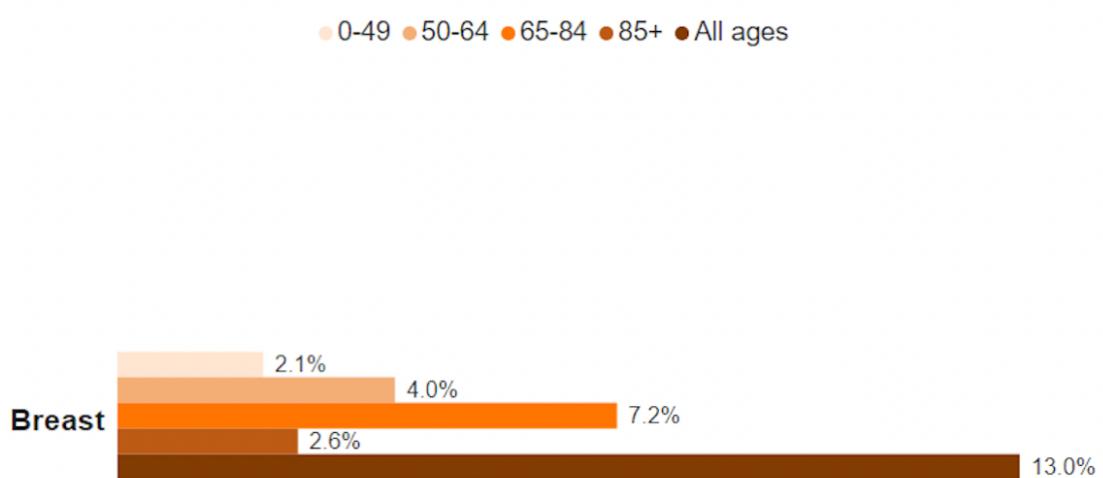


Figura 9: Distribución de la incidencia de cáncer de mama ajustada por edad (Sociedad Americana de Cáncer, 2024).

- **Paridad**

La disminución del riesgo de cáncer de mama en mujeres con una gestación temprana está bien documentada (19). La presencia de estrógenos en altas concentraciones es un factor de riesgo reconocido de cáncer de mama. Estos estimulan el crecimiento de las células mamarias y su presencia aumentada incrementa el riesgo de cáncer (20). Por

tanto, el aumento de ciclos reproductivos (por menarquia precoz o menopausia tardía) aumenta el riesgo por el aumento a la exposición. La actividad reproductiva de la mujer protege porque se reducen el número total de ciclos, disminuyendo la exposición a estrógenos. También confiere efecto protector debido a la diferenciación celular que se da en la glándula mamaria antes y después del embarazo (9,20). La gestación induce a una diferenciación terminal de las células del tejido mamario mediante la exposición a la gonadotropina coriónica humana (hCG). Se producen cambios en su estructura, remodelación estromal y cambios en las stem- cells (20). También hay cambios a nivel de la expresión de genes haciendo al tejido refractario a la carcinogénesis mediante el incremento de la reparación del ADN y el control de apoptosis (10). El embarazo confiere un efecto protector frente a tumores con receptores hormonales positivos y HER2 negativos (21) y esta protección es mayor cuando la gestación se produce en etapas más tempranas (22).

La lactancia también ha demostrado efecto protector, sobre todo en tumores triple negativos y HER2 positivos, posiblemente por la supresión de los ciclos ovulatorios que se produce (23).

• **Hábitos tóxicos**

Dentro de aquellos factores sobre los que se puede actuar, se encuentran el consumo de alcohol y el tabaco. Hay evidencia sólida de que existe un moderado incremento del riesgo de cáncer de mama en mujeres fumadoras (24). En el tabaco hay componentes tóxicos que pueden llegar a la glándula mamaria (24). La edad temprana de inicio del hábito tabáquico, el mayor consumo y la mayor duración aumentan el riesgo (25). En cuanto a fumadoras pasivas también se sugiere una posible asociación, que cada vez se está volviendo más evidente (24).

Entre el consumo de alcohol y el riesgo de cáncer de mama existe una asociación firme y lineal (10,26). Parece que la mama es un órgano susceptible a los efectos carcinogénicos del alcohol, sobre todo su consumo durante la adolescencia y los primeros años de juventud. El consumo de alcohol puede influir por un incremento del estrés oxidativo que produce un daño directo en el ADN o en los mecanismos de

reparación. Además, este estimula la producción de estrógenos y andrógenos que activan la proliferación celular y aumenta la inmunodeficiencia e inmunosupresión, condición que facilita la carcinogénesis (26).

- **Índice de masa corporal (IMC)**

Dentro de factores modificables, además del tabaco y del alcohol, se encuentran también el sobrepeso, la obesidad y la actividad física (24). Existe evidencia consistente del efecto protector del ejercicio físico en el cáncer de mama (27). Los estudios han revelado una asociación entre obesidad y aumento de incidencia de cáncer de mama. Además la obesidad, sobre todo la de tipo central (medida mediante la circunferencia abdominal), se ha asociado con un fenotipo de tumor más agresivo y de peor pronóstico (28).

Al parecer, el incremento de la adiposidad después de la menopausia se asocia positivamente al riesgo de sufrir cáncer de mama (29,30). El aumento de estrógenos a nivel circulatorio podría ser uno de los mecanismos que explicaran porque el IMC elevado se asocia con un incremento del riesgo (10). La obesidad se asocia con un aumento anormal de la expresión de la enzima aromatasa en la mama y a un incremento de la producción local de estrógenos (26) debido a aromatización de androstendiona y testosterona del tejido adiposo (29). La menopausia se asocia también con una disminución de la globulina transportadora de hormonas sexuales, lo que produce unido a lo anterior, un aumento de los estrógenos libres (31). El crecimiento de tumores con receptores de estrógenos positivos está bajo la influencia estrogénica.

Los factores modificables son aquellos que deberían aprovecharse para hacer prevención en la población. La prevención en el aumento de peso podría ser una de las estrategias de salud para reducir el cáncer de mama.

- **Susceptibilidad genética**

La identificación de variantes patogénicas en genes de predisposición a cáncer de mama ha proporcionado beneficios a través de la aplicación de terapias dirigidas, cirugía profiláctica y el acceso a una mejor y más precoz detección (32). La prevalencia de

variantes patogénicas en estos genes se ha estimado entre un 7 y un 10% en mujeres con cáncer de mama (32). Entre las mutaciones genéticas que predisponen a cáncer de mama los más comunes son el gen de susceptibilidad al cáncer de mama 1 (BRCA1) y en gen de susceptibilidad al cáncer de mama 2 (BRCA2) (33). Estos genes codifican proteínas que participan en la reparación del ADN, control del ciclo celular y activación de puntos de control, entre otros (33). Otros genes de susceptibilidad son TP53, CHEK2, PTEN, ATM y PALB2 (34).

Estudios recientes han analizado la relación entre las variantes genéticas predisponentes y la presencia de cáncer de mama múltiple. Un metaanálisis que estudió pacientes portadoras de mutaciones en BRCA2 observó que estas presentaban una prevalencia significativamente mayor de multiplicidad tumoral que pacientes con mutaciones BRCA1 (35). Las lesiones en pacientes BRCA2 presentaban además mayor frecuencia de positividad en receptores estrogénicos y menor proporción de tumores triple negativos. Los hallazgos lo que muestran son que las mutaciones de alto impacto, sobre todo BRCA2, son un importante marcador de riesgo para presentar enfermedad múltiple, lo que tiene una influencia tanto en el enfoque diagnóstico como terapéutico y de seguimiento en estas pacientes (35).

1.3.2. Del tumor

- Tamaño**

El tamaño tumoral es uno de los más potentes predictores del comportamiento tumoral en el cáncer de mama y es la base para el estadiaje del tumor (36).

En cuanto a pronóstico, el tamaño y la afectación ganglionar han sido clásicamente los factores más relevantes. El incremento en el tamaño del tumor está asociado a un incremento en la afectación metastásica de los ganglios y en el riesgo de recidiva (3). Sin embargo, hay ciertas condiciones en las que esto no se cumple de forma estricta. Un ejemplo de ello son los tumores triple negativos o los tumores con mutaciones de los genes BRCA (3). El grado de malignidad de un cáncer viene determinado por dos factores: la habilidad migratoria y la habilidad proliferativa. Tumores con extensa afectación ganglionar cuando son pequeños tienden a tener una gran habilidad

migratoria, mientras que tumores grandes con extensa afectación ganglionar tienen ambas habilidades (37).

Existe una relación directa bien establecida entre tamaño del tumor primario y la prevalencia de metástasis, con la consiguiente relevancia que esto tiene en términos de mortalidad (38). La supervivencia en años disminuye exponencialmente a medida que el tamaño del tumor aumenta, esta correlación puede explicarse por el mecanismo biológico de propagación de células tumorales del sitio primario a la periferia (39).

En la actualidad no podemos basarnos solamente en la extensión anatómica de los tumores, sino que hemos de tener en cuenta todas las características biológicas. El estadaje moderno es una fusión entre los tradicionales indicadores patológicos y el subtipo molecular. Por ello existe la clasificación TNM que de forma universal considera en la categoría T el tamaño de la lesión infiltrante, en la categoría N la afectación ganglionar regional y en la categoría M la presencia de metástasis a distancia (1). Según los criterios en los que se establece esta clasificación, esta puede ser: clínica (cTNM), basada en exploración física y pruebas de imagen, y patológica (pTNM) o postquirúrgica en la que la valoración histológica del tumor primario supone la resección del mismo para evaluar la categoría de tamaño patológico y con ella el pT.

A la hora de estadificar tumores multifocales, la clasificación TNM solo considera el tamaño del diámetro del foco infiltrante mayor (37). La implicación de esta medida supone uno de los objetivos de esta tesis y será motivo de discusión en apartados posteriores.

El tamaño tumoral (T) forma parte del sistema de estadificación del American Joint Committee on Cancer (AJCC) junto con la afectación ganglionar (N) y metastática a distancia (M). En 2017 se revisó y publicó la octava edición del TNM de la American Joint Committee on Cancer (AJCC). Esta se implementó el 1 de Enero de 2018.

Tumor primario (T)

TX: El tumor primario no se puede evaluar.

T0: No hay prueba de tumor primario.

Tis: Carcinoma intraductal, carcinoma ductal in situ o enfermedad de Paget del pezón sin invasión del tejido de normal de la mama:

T1: tumor ≤ 2 cm

T1mi: ≤ 1 mm

T1a: >1 mm y ≤ 5 mm

T1b: >5 mm y ≤ 10 mm

T1c: >10 mm y ≤ 20 mm

T2: tumor >2 cm y ≤ 5 cm

T3: tumor >5 cm

T4: Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica o la piel.

T4a: extensión a la pared torácica, sin incluir el músculo pectoral

T4b: edema (incluso piel de naranja) o ulceración de la piel de la mama, o ganglios satélites de la piel limitados a la misma mama

T4c: ambos casos T4a y T4b.

T4d: carcinoma inflamatorio.

- **Afectación ganglionar**

La presencia de invasión tumoral linfática y vascular es un factor de crucial importancia para la determinación pronóstica del cáncer de mama. La afectación de los ganglios es un reflejo directo de la agresividad tumoral (40) y cuanto mayor es el número de ganglios afectados, peor es la supervivencia (41). En estudios con pacientes con cáncer de mama avanzado, la supervivencia a 5 años varía hasta en un 30% según el número de ganglios afectados. En aquellas pacientes con menos de 4 ganglios afectos, la supervivencia es significativamente mayor (41).

Cuando se habla de afectación ganglionar se debe resaltar la importancia y el cambio de paradigma que supuso la técnica de la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC). El ganglio centinela es el primer ganglio que recibe el drenaje linfático del tumor y su estudio revolucionó el manejo de la axila en el cáncer de mama (42). Su uso está basado en el concepto de que el paso de células metastásicas desde el tumor es secuencial y que, por tanto, su estudio refleja la invasión del territorio linfático sin necesidad de

realizar directamente una linfadenectomía (43). La BSCG ha sustituido ampliamente a la linfadenectomía sobre todo en aquellos casos que clínicamente no parecen tener afectación ganglionar. Sin embargo, existen situaciones en las que todavía se requiere realizar una linfadenectomía.

El estado de los ganglios también se recoge en la clasificación TNM de la AJCC. Su estudio puede ser clínico (N) o patológico (pN). Los ganglios linfáticos regionales incluyen ganglios axilares, ganglios intramamarios homolaterales, ganglios mamarios internos y ganglios supraclaviculares homolaterales.

Ganglios linfáticos regionales (N)

NX: no se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales

N0: no hay metástasis a ganglio linfático regional.

N1: metástasis a ganglio(s) linfático(s) axilar(es) ipsilateral(es) móvil(es).

N2: metástasis a ganglio(s) linfático(s) axilar(es) ipsilateral(es) fijo(s) o a ganglios mamarios internos ipsilaterales.

N2a: metástasis en ganglios linfáticos axilares ipsilaterales fijos.

N2b: metástasis solamente en ganglios mamarios internos ipsilaterales.

N3: metástasis en ganglio(s) linfático(s) infraclavicular(es), mamario(s) interno(s) o supraclavicular(es) ipsilateral(es), con compromiso de ganglio linfático axilar o sin este.

N3a: metástasis en ganglio(s) linfático(s) infraclavicular(es) ipsilateral(es)

N3b: metástasis en ganglio(s) linfático(s) mamario(s) interno(s) ipsilaterales(s) y ganglio(s) linfático(s) axilar(es)

N3c: metástasis en ganglio(s) linfático(s) supraclavicular(es) ipsilateral(es)

Ganglios linfáticos regionales (clasificación patológica, pN)

pNX: no se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales (por ejemplo, no se extrajeron para su estudio patológico o se extrajeron anteriormente).

pN0: sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales o bien con células tumorales aisladas (CTA) que habitualmente se detectan por métodos de estudio histopatológico no rutinarios como cortes seriados, imunohistoquímica o métodos moleculares.

pN0(i-): sin metástasis, IHQ negativo

pN0(i+): sin metástasis, IHQ positivo y solo CTA

pN0(mol-): sin metástasis, hallazgos moleculares negativos (RCP- TI)

pN0(mol+): sin metástasis, hallazgos moleculares positivos (RCP- TI)

pN1: metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares o en ganglios mamarios internos con enfermedad microscópica detectada mediante disección de GLC, pero que no es clínicamente aparente.

pN1mi: micrometástasis (mayor de 0,2 mm, pero no mayor de 2 mm).

pN1a: metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares (mayor de 2mm). pN1b: metástasis en ganglios mamarios internos.

pN1c: metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares y en los ganglios linfáticos mamarios internos.

pN2: metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos axilares, o en ganglios linfáticos mamarios internos clínicamente aparentes en *ausencia* de metástasis de ganglios linfáticos axilares.

pN2a: metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos axilares (por lo menos un depósito tumoral mayor de 2,0 mm)

pN2b: metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos clínicamente aparentes en *ausencia* de metástasis en ganglios linfáticos axilares

pN3: metástasis en diez o más ganglios linfáticos axilares, o en ganglios linfáticos infraclaviculares, o en ganglios linfáticos mamarios ipsilaterales clínicamente aparentes en *presencia* de uno o más ganglios linfáticos axilares positivos; o en más de tres ganglios linfáticos axilares con metástasis microscópica clínicamente negativa en los ganglios linfáticos mamarios internos; o en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales.

pN3a: metástasis en diez o más ganglios linfáticos axilares (por lo menos un depósito tumoral mayor de 2,0 mm); o metástasis en los ganglios linfáticos infraclaviculares

pN3b: metástasis en ganglios linfáticos mamarios ipsilaterales clínicamente aparentes en *presencia* de uno o más ganglios linfáticos axilares positivos; o en más de tres ganglios linfáticos axilares y en los ganglios linfáticos mamarios internos, con

enfermedad microscópica detectada mediante la disección de ganglio linfático centinela pero que no es clínicamente aparente.

pN3c: metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales

- **Grado histológico**

El grado histológico es un parámetro independiente del tamaño y de los ganglios que informa sobre la biología del tumor (44). Tiene un fuerte efecto en los resultados clínicos. El alto grado histológico se relaciona con más frecuencia de metástasis, recurrencia, muerte por enfermedad, menos intervalo libre de enfermedad y supervivencia global más corta (45). Sin embargo, su evaluación no ha sido integrada todavía en el sistema TNM (44).

El grado histológico, definido por el sistema Scarff- Bloom- Richardson y posteriormente estandarizado por el grupo Nottingham, está basado en el grado de diferenciación del tejido tumoral, es decir, en comparar tejido mamario neoplásico con tejido mamario normal. El sistema tiene en cuenta para la evaluación; la diferenciación tubular, el pleomorfismo y la actividad mitótica (44,46). A cada uno de estos ítems se les da una puntuación entre 1 y 3. En el caso de la diferenciación tubular, se asigna un valor según si hay muchos, intermedios o pocos túbulos. El valor 1 corresponde a si aparecen en el tumor estas estructuras en más de un 75%, el valor 2 cuando lo hacen entre un 10-75% y el valor 3 cuando lo hace en menos de un 10%. El pleomorfismo se valora en función el tamaño del núcleo y en función de la presencia y tamaño del nucleolo. La actividad mitótica se establece con el número de mitosis. Menos de 10 mitosis corresponde a valor 1, entre 11-20 a valor 2 y más de 21 mitosis a valor 3. Finalmente se suman los valores obtenidos en los 3 ítems y se establece el grado de diferenciación tumoral. El grado I (puntuación entre 3-5) está bien diferenciado, el grado II (entre 6 y 7) está medianamente diferenciado y el grado III (entre 8 y 9) es un tumor pobremente diferenciado (45).

- **Tipo histológico**

El tipo histológico de las neoplasias mamarias se divide según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud que establece 45 tipos de tumores infiltrantes

diferentes en función de su origen. Las neoplasias mamarias más frecuentes son las epiteliales (47). Los dos subtipos histológicos más comunes son el carcinoma de tipo no especial (antiguo carcinoma ductal) y, por detrás, el carcinoma lobulillar. El carcinoma de tipo no especial hace referencia a todos aquellos carcinomas no categorizables en los tipos histológicos definidos, lo que ocurre en un 40-75% de las ocasiones (47).

El carcinoma lobulillar representa menos del 10% de los cánceres de mama (40) y tiene un crecimiento más difuso, infiltrativo y peor circunscrito (48). A nivel molecular una de sus principales características es la pérdida de expresión de E- Cadherina (4) y supone un reto diagnóstico y terapéutico dada su frecuente presentación como carcinoma multifocal o multicéntrico (4). Además, suele ser un tumor menos quimiosensible y con ello suele presentar menor tasa de respuesta. La supervivencia a largo plazo también es peor que en el caso del carcinoma de tipo no especial (4).

Otros tipos de carcinomas especiales son el carcinoma tubular, adenoide quístico y mucinoso (con mejor pronóstico), papilar y con diferenciación neuroendocrina (pronóstico incierto), medular y metaplásico (con peor pronóstico). Cada uno presenta características histológicas distintivas que permiten su reconocimiento pero en las que no se entrará en esta ocasión (49).

Un subtipo especial es el carcinoma micropapilar infiltrante que ha sido una línea de investigación en nuestro Departamento y motivo de una tesis doctoral. Es una variedad con tendencia a una alta tasa de afectación ganglionar y por ello se le atribuye un peor pronóstico. Nuestro grupo ha visto que a largo plazo el carcinoma micropapilar infiltrante tiene un pronóstico similar al carcinoma convencional a igualdad de tamaño y afectación ganglionar (50).

- **Linfocitos intratumorales**

Generalmente el sistema inmune es capaz de reconocer y erradicar células tumorales (51). En algunos casos las células del tumor son capaces de inactivar los mecanismos para escapar del reconocimiento y la respuesta inmune.

Los linfocitos intratumorales (TILs) son células inmunitarias que infiltran el microambiente del tumor y juegan un papel importante en la respuesta inmune contra el cáncer (52). El número y la composición de células inmunes intratumorales puede determinar los resultados de la terapia contra la neoplasia mamaria (51). Se ha visto que un elevado ratio de linfocitos intratumorales se asocia con mejor pronóstico, buena respuesta a quimioterapia, menor mortalidad y menor recurrencia (51). Estudios recientes sugieren que pacientes con TILs por encima del 50% presentan un beneficio clínico, que mejora todavía más con TILs superiores al 75% (52,53).

En general, los TILs son más frecuentes en los tumores más proliferativos (HER2 positivos o triple negativos) (52) . En estos casos son considerados predictores de buena respuesta y han demostrado su valorar pronóstico tanto en adyuvancia como en neoadyuvancia (54). Los tumores luminales suelen caracterizarse por niveles bajos de TILs, típicamente por debajo del 10% (44).

Su determinación y cuantificación es importante de cara a un futuro modular las estrategias de tratamiento.

1.3.3. Marcadores inmunohistoquímicos y moleculares

- Receptores hormonales**

El tejido mamario sano presenta dos tipos de células: células luminales, en las que se produce la leche, y células basales, que tienen actividad contráctil para ayudar a la secreción de esta (55). Las células luminales de la mama presentan, entre otros, receptores de estrógenos y receptores de progesterona. De igual forma, la mayoría de los carcinomas de mama (alrededor del 75-80%) sobreexpresan estas proteínas (56). Los estrógenos juegan un papel fundamental en el crecimiento celular y en la progresión (55), por lo que su receptor constituye un importante *target* diagnóstico y terapéutico.

El método recomendado para la identificación y evaluación de los receptores es mediante inmunohistoquímica (56), aunque la consideración de positividad es controvertida. Actualmente se considera positivo si existe inmunoreactividad en más del 1% de las células neoplásicas (57).

La positividad de ambos receptores en las células tumorales es un factor predictivo de respuesta al tratamiento hormonal. Además, tiene valor pronóstico y las pacientes con tumores con receptores hormonales (RH) positivos tienen mejor pronóstico que aquellos tumores que no expresan receptores (57). En enfermedad inicial, un metaanálisis de datos individuales de 20 ensayos clínicos aleatorizados (n = 21,457) mostró que el tratamiento con tamoxifeno adyuvante de pacientes con receptores de estrógeno positivos durante aproximadamente 5 años reducía significativamente las probabilidades de recurrencia de la enfermedad a 15 años en un 39% y las probabilidades de mortalidad en un 30% (57).

- **HER2**

ErbB2/HER2 es un oncogén que codifica para el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2 (HER2). HER2 es una proteína transmembrana de la familia de los receptores de factores de crecimiento epidérmicos (EGFR) (58). Esta presenta 2 dominios; uno extracelular, que es un receptor de factores de crecimiento y otro intracelular, que tiene actividad tirosin- quinasa.

Las pacientes que tienen una alteración genética la tienen en forma de amplificación del gen ErbB2. Esto produce una sobreexpresión de la oncoproteína (puede pasar de 30.000 receptores por célula a un millón) y esto activa genes específicos que estimulan la división celular (58).

El carcinoma de mama HER2 positivo representa un 15-25% (35)(36) de las neoplasias de mama y se caracteriza por agresividad, aparición en pacientes más jóvenes, recurrencia temprana y mayor tendencia a afectar el sistema nervioso central (58). Además, se asocia con etapas más avanzadas de la enfermedad al diagnóstico. La presencia de HER2+ tiene un valor pronóstico que clásicamente ha sido adverso (59). Hoy en día se presenta como una diana terapéutica perfecta para los fármacos anti HER2 y da un valor predictivo de buena respuesta a la quimioterapia (57). El Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de administración parenteral (60) que se une directamente al receptor HER2, bloqueando el dominio 2 de las células cancerosas. Esto

impide la auto activación del receptor HER2, activa la citotoxicidad celular, inhibe la proliferación celular tumoral y promueve la degradación de HER2. El Pertuzumab bloquea el dominio 4 del receptor HER2. Los dos fármacos administrados conjuntamente producen un doble bloqueo (60).

HER2 se considera un predictor independiente de recurrencia de enfermedad y mortalidad relacionada con el cáncer. El desarrollo de terapias dirigidas anti HER2 ha mejorado sustancialmente el pronóstico de este tipo de tumores (53).

Se diagnostica mediante inmunohistoquímica con los siguientes resultados posibles:

3+: positivo.

2+: equívoco. Precisa confirmación de la amplificación de ErbB2 mediante hibridación in situ (FISH).

1+: negativo

0+: negativo.

Actualmente está cobrando importancia el diagnóstico de HER2-low que son aquellos casos de HER2 1+ y 2+ sin amplificación por FISH. También se está estudiando la categoría HER2-ultra-low (HER2 IHQ 0 pero con cierta expresión residual). Esta diferenciación va cobrando importancia porque permite la utilización de terapias diana. Los fármacos anti- HER2 ya han mostrado beneficios en la supervivencia en pacientes con tumores HER2-low (61,62).

- **Ki67**

Ki67 es una proteína nuclear que se encuentra en todas las fases activas del ciclo celular y está ausente en las células en reposo (63). Es un marcador de proliferación celular, expresado como el porcentaje de células en el ciclo celular, que se usa para discriminar tumores con fenotipos más agresivos. Se identifica por la tinción inmunohistoquímica del antígeno de ciclo celular Ki67 (64).

Múltiples estudios han demostrado que niveles elevados de Ki67 están asociados de forma independiente a peores resultados en pacientes con cáncer de mama (57). Su

relación se ha visto a pesar de la variabilidad entre laboratorios, las diferentes formas de medición y los diferentes puntos de corte.

El punto de corte para discriminar entre cáncer con mejor o peor pronóstico todavía está discutido. El metaanálisis de Petrelli *et al.* (64) objetivó que niveles altos de Ki67 (por lo menos del 10%), se asociaban con un 50% más de riesgo de muerte en pacientes con cáncer inicial y RE positivos. También objetivó una asociación con un mayor riesgo de recurrencia (64%) (64). No obstante, la cuestión de cuál es el mejor punto de corte para la práctica clínica diaria es motivo de controversia. De forma general, la mayoría de autores coinciden en que unos niveles entre 10 y 25% se consideran valores elevados (64).

Ki67 también se ha investigado como potencial factor pronóstico en terapia neoadyuvante observando asociación entre niveles elevados y buena respuesta a quimioterapia. En el caso de la terapia adyuvante la asociación es menos clara (57).

• **P53**

p53 es un factor de transcripción, codificado por el gen TP53, con un importante papel regulador en multitud de procesos celulares (65). Se le conoce como el guardián del genoma pues en presencia de estrés tóxico (como daño celular, hipoxia, deprivación de nutrientes...) p53 se activa para facilitar la reparación del DNA, regular el ciclo celular y activar la apoptosis (66). En el cáncer de mama, el tumor frecuentemente bloquea la actividad de p53 mediante la sobreexpresión de su regulador negativo MDM2. También puede bloquearse la actividad mediante la presencia de mutaciones en el factor, situación que ocurre en un 30-35% de los casos (65). La presencia de mutaciones en p53 depende mucho del subtipo molecular siendo más frecuente en tumores con receptores hormonales negativos. Los tumores luminal B están más asociados a tasas de mutaciones en p53 en comparación con tumores luminal A (29 vs 12%) (55). Los tumores basal like son los que presentan mayor frecuencia de mutaciones en este factor, hasta un 88% (65). Numerosos estudios han demostrado que tumores con TP53 mutado tenían tasas significantemente más altas de respuesta patológica completa a la

quimioterapia en comparación con tumores sin la mutación (66). Sin embargo, parece que tumores luminales con TP53 mutado son más resistentes a terapia endocrina (67).

La mutación de p53 lleva a un crecimiento rápido, progresión tumoral y metástasis y se encuentra de forma frecuente en los subtipos tumorales más agresivos, HER2 positivos y basal like. Esto hace que la proteína sea un target terapéutico muy atractivo (65) con un futuro prometedor.

- **PDL1**

Los puntos de control inmunitario (conocidos como *immune checkpoints*) son reguladores del sistema inmune y son cruciales para la autotolerancia, evitando respuestas exageradas contra células propias. PD-1 (*programmed cell death 1 protein*) es una proteína de los puestos de control inmunitario que se encuentra en las células T (60). Normalmente se encarga de evitar que estas células ataquen a otras células del organismo cuando se unen a PD-L1, otra proteína que se encuentra en algunas células normales (y algunas cancerosas). Cuando PD-1 y PD-L1 se unen, se envía una señal de apagado a las células del sistema inmune para que no destruya la célula contactada. El problema radica en que algunas células cancerosas tienen la capacidad de generar grandes cantidades de PD-L1 de manera que evitan al sistema inmune. Es decir, al entrar en contacto con PD-L1, PD-1 envía señales inhibitorias a las células T ayudando al cáncer a evadir la respuesta inmune (68). PD-1 es uno de los ejemplos junto a CTLA-4, A2AR, B7-H4 y otros (68).

La inmunoterapia está revolucionando la terapia antitumoral. Los inhibidores de puntos de control bloquean la unión de las proteínas impidiendo que se envíe la señal de apagado y de esta forma el sistema inmune pueda destruir las células malignas. Los anticuerpos monoclonales que tienen como objetivo PD-1 o PD-L1 aumentan la respuesta inmune contra el cáncer (69). Esto ha permitido el uso de inmunoterapias dirigidas, como anticuerpos contra CTLA-4 (Ipilimumab), contra PD-1 (Pembrolizumab) o contra PD-L1 (Atezolizumab) (56). Se ha visto que añadiendo anticuerpos anti PD-1 a terapia quimioterápica neoadyuvante en tumores basal like existe una mejoría en la respuesta patológica completa e incluso en supervivencia libre de enfermedad (70).

- **Subtipo molecular subrogado**

Los tumores de mama son diversos en su historia natural y en su respuesta a los diferentes tratamientos (71). Los análisis de expresión génica que utilizan tecnologías de alto rendimiento ayudan a explicar esta heterogeneidad y proporcionan nuevas clasificaciones importantes para las pacientes (72) debido a su asociación con el pronóstico y el tratamiento (73). La clasificación mediante análisis genómico es muy precisa, pero su uso rutinario es caro y no está disponible siempre. Por ese motivo se usan los subtipos moleculares subrogados. El subtipo molecular subrogado es una clasificación aproximada del tumor basada en inmunohistoquímica que intenta replicar la clasificación molecular que se obtendría por análisis genómicos complejos (74). Así el cáncer se puede clasificar en luminal A (50-60% de los casos), luminal B (10%), HER2 positivo (20%) y triple negativo (10%) (55) (3). El artículo de Perou *et al.* (71) enfatiza en que los subtipos subrogados no son exactos equivalentes a los perfiles genómicos aunque sí una buena aproximación.

La clasificación molecular ha sido usada para predecir el pronóstico, evitar el sobretratamiento e individualizar el manejo (75). El perfil molecular parece ser el factor pronóstico más importante en cuanto a supervivencia global (76). Su importancia radica en que cada subtipo responde de forma diferente a los tratamientos.

Los subtipos luminales corresponden a tumores con receptores hormonales (RH) positivos y tienen un patrón de expresión propio del epitelio luminal. El fenotipo A tiene una alta expresión de RH de estrógenos, una baja expresión de genes HER2 y una menor expresión de genes de proliferación, como el Ki67. Es el subtipo de mejor pronóstico y se beneficia de terapia hormonal (47). Por otro lado, el fenotipo luminal B tiene una expresión moderada de receptores hormonales, expresión variable de genes HER2 y alta expresión de los genes de proliferación. Implica un peor pronóstico respecto al subtipo A(77). Debido a la proliferación aumentada pueden ser candidatos a recibir quimioterapia. El tercer subtipo es el conocido como subtipo HER2 positivo, caracterizado por su alta expresión de HER2, genes de proliferación y baja expresión de genes relacionados con receptores hormonales (35). Por último, el subtipo basal like caracterizado por la escasa expresión de genes luminales y genes relacionados con

HER2. Se caracteriza por alteraciones en los genes de reparación del ADN y una alta tasa de mutación de TP53 (55). Estos tumores son más heterogéneos debido a la alta tasa de proliferación y alto grado histológico que presentan. Son lo que conllevan un peor pronóstico por las altas tasas de recurrencia local y a distancia (55).

	LUMINAL A	LUMINAL B	HER2 POSITIVO	BASAL
Proporción de casos	60%	10%	20%	10%
Expresión de RE	++	+	-	-
Expresión de RP	++	+	-	-
Ki67	Bajo	Alto/Bajo	Alto	Alto
Pronóstico	Bueno	Intermedio	Intermedio	Pobre

Figura 10: Clusan L, Ferrière F, Flouriot G, Pakdel F. A basic review on estrogen receptor signaling pathways in breast cancer. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023 Apr 6 [cited 2024 Sep 13];24(7):6834.

1.3.4. Plataformas genómicas

El tratamiento adyuvante sistémico puede disminuir la tasa de recurrencia y mejorar la supervivencia en pacientes con cáncer de mama precoz (78). La terapia endocrina adyuvante mejora la supervivencia en estadios iniciales de pacientes con carcinoma luminal (79,80). La terapia quimioterápica adyuvante en la enfermedad con receptores de estrógenos positivos y HER2 negativo se recomienda solamente en los tumores de alto riesgo. La elección de su aplicación se ha basado clásicamente en factores clínico-patológicos como la edad, tamaño tumoral, afectación axilar, grado histológico, positividad de los receptores de estrógenos y progesterona y estado HER2 (80,81). Nos encontramos en la era de la medicina personalizada y los marcadores usados clásicamente se quedan atrás. Se estima que un 70-80% de las pacientes que han recibido quimioterapia hubieran sobrevivido igualmente sin ella, con las implicaciones médicas, económicas y sociales que ello conlleva (82).

Las plataformas genómicas basadas en patrones de expresión de ADN o ARN de genes que intervienen en la patogenia tumoral aportan información pronóstica adicional.

Identifican la actividad de los genes y ayudan a predecir el pronóstico y servir de guía para la elección del tratamiento (81,83). Los resultados de estos test se expresan en niveles de riesgo o scores (80). Estas fueron diseñados como herramientas pronósticas y para predecir el beneficio de la quimioterapia adyuvante en el contexto de la enfermedad precoz luminal (80).

La introducción de esta herramienta centralizada podría llevar a recomendaciones de tratamiento adyuvante más estandarizadas (78) y a evitar el sobretratamiento (80)(84). Una puntuación alta en una firma genómica se correlaciona con tumores con alta tasa de proliferación, peor pronóstico, mayor beneficio de la quimioterapia adyuvante y mayor tasa de respuesta patológica completa tras tratamiento con quimioterapia neoadyuvante (80).

Estos test no son baratos y hay países que no pueden permitírselo (51). Sin embargo, se ha visto que son costo efectivos dado que el uso de quimioterapia es más de 5 veces el precio del test y, por ejemplo en caso de Prosigna, es necesario realizar menos de 5 veces el test para evitar la quimioterapia a 1 paciente (81).

Los paneles multigénicos son diversos en cuanto a tecnología, validación analítica y clínica y en cuanto a los genes incluidos en el algoritmo (85). Su uso podría reducir la variabilidad interinstitucional e internacional en las recomendaciones de terapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama (78).

A continuación, se ahonda en algunos de los paneles más utilizados.

- **Mammaprint®**

MammaPrint® predice el riesgo de recaída a 5 años en pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales positivos y HER2 negativo (80). Fue desarrollado como herramienta diagnóstica para predecir el riesgo de recurrencia de cáncer de mama mediante la expresión de 70 genes (83,85). Las funciones biológicas de estos genes se relacionan con los pasos esenciales para la progresión del tumor y las metástasis (83)

(51). El perfil clasifica a las pacientes en bajo riesgo o alto riesgo de desarrollar metástasis a distancia (78).

- **Oncotype DX®**

Este test evalúa la expresión de 21 genes a nivel de RNAm y calcula el riesgo de recurrencia acorde con la expresión de estos (51). Da el resultado en forma de *score* y clasifica a las pacientes en 3 categorías. Aquellas pacientes con una puntuación mayor a 30 se consideran de alto riesgo, puntuaciones entre 18 y 30 son de riesgo intermedio y menores a 18 se consideran pacientes de bajo riesgo (51). Un bajo riesgo implica un bajo riesgo de recurrencia a distancia a 10 años y predice poco beneficio en cuanto al tratamiento quimioterápico (85). Por otro lado, un alto riesgo predice significativamente un beneficio con la quimioterapia. Por lo tanto, tiene dos propósitos principales; por un lado, predecir la posibilidad de recurrencia y por otro lado, encontrar aquellas pacientes que se benefician de una quimioterapia adyuvante (51).

- **Prosigna y Endopredict**

Prosigna® y EndoPredict® predicen el riesgo de recaída a 10 años en pacientes con cáncer de mama con RE positivos y HER2 negativo (80). Prosigna mide la expresión de 50 genes permitiendo la clasificación del tumor en subtipos y aportando un riesgo de recurrencia bajo, intermedio o alto (81). Endopredict evalúa 12 genes en pacientes postmenopáusicas con tumores receptores hormonales positivos independientemente de la afectación ganglionar (85).

1.4. Evolución TNM como sistema de estadificación tumoral

El **TNM**, la clasificación de tumores por tamaño, afectación ganglionar y presencia de metástasis, es el sistema más usado para registrar la afectación local, regional y a distancia del cáncer (86). Este sistema describe la extensión anatómica del cáncer en el momento del diagnóstico (87) lo que supone, actualmente, el principal indicador pronóstico.

El **TNM** es el lenguaje común para estadificar tumores. Las opciones de tratamiento y las probabilidades de sobrevivir están relacionadas con la extensión del tumor (T), la

presencia o ausencia de tumor en los ganglios (N) y la presencia o ausencia de metástasis (M). Entre sus objetivos se encuentra ayudar al clínico en la planificación del tratamiento, dar indicaciones sobre pronóstico, asistir en la evaluación de resultados, comparar intervenciones, realizar seguimientos estadísticos y facilitar el intercambio de información. Su uso es fundamental para la investigación (82). Un punto a favor es su simplicidad a la hora de usarlo e interpretarlo, habiendo facilitado las comparaciones y comunicación entre diferentes lugares, independientemente de su estado de desarrollo (1).

Para entender de dónde surge este sistema de clasificación primero se han de conocer las organizaciones más relevantes relacionadas con la investigación y gestión oncológica.

La **UICC** (Unión Internacional contra el Cáncer), con sede en Ginebra, fue fundada en 1933 y es la principal organización dedicada a la prevención y control del cáncer. Es una organización no gubernamental, sin ánimo de lucro, apolítica y cuya misión es erradicar el cáncer. Una de sus funciones es publicar el *Manual de Oncología Clínica* y su revista oficial *The International Journal of Cancer* (88). La **AJCC** (American Joint Comission of Cancer) fue creada en 1959 para dar a conocer a la comunidad médica los sistemas de clasificación del cáncer. La clasificación tiene como finalidad seleccionar un tratamiento eficaz, determinar el pronóstico y evaluar de manera continua las medidas para control de la enfermedad. Por último, la **FIGO** (Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia) fue fundada en 1954. Reúne a las asociaciones profesionales de obstetras y ginecólogos a nivel mundial. Su misión es promover el bienestar de las mujeres y elevar los estándares de la práctica. Organiza un congreso mundial cada 3 años y publica la *Revista Internacional de Ginecología y Obstetricia (IJGO)* de carácter mensual (88).

En 1932 se habló por primera vez sobre clasificación del cáncer con la publicación del artículo *The Classification of Cancer of the Rectum* por el patólogo del St Mark's Hospital en Londres, Cuthbert E. Dukes (89).

El TNM se elaboró entre **1943- 1952** por el Profesor Pierre Denoix, un cirujano francés, en el Instituto Gustave- Roussy, Francia (88). En **1953** la UICC creó un Comité Especial para la clasificación en la etapa clínica, bajo su presidencia. En **1958** se publicaron las primeras recomendaciones para clasificación clínica de cáncer de mama y laringe (87). En **1968**, se publicó el libro de bolsillo (*Livre de Poche*), la primera versión oficial de TNM, y posteriormente en **1974** y **1982** aparecieron la segunda y tercera edición. En **1982** la FIGO desarrolló la clasificación para neoplasias ginecológicas y la AJCC otra categorización diferente.

No fue hasta **1987** que las clasificaciones de la UICC y AJCC se unificaron tras años de colaboración internacional. Esta nueva edición (la cuarta) eliminó todas las variaciones, actualizó las clasificaciones existentes y añadió capítulos de tumores antes no clasificados (86).

En la cuarta edición se habla de 2 tipos de clasificaciones. Por un lado, la **clasificación clínica**, designada como cTNM, que es previa al tratamiento y se asigna con la exploración física, pruebas de imagen y biopsia o aspiración. Por otro lado, la **clasificación patológica**, designada como pTNM, que es posterior a la cirugía. El objetivo es predecir el pronóstico del paciente (2) y determinar el tratamiento basándose en ello.

En esta cuarta edición también aparecen nuevos cambios en relación al cáncer de mama:

1. Se elimina la división por presencia o ausencia de fijación tumoral a la fascia del pectoral.
2. El carcinoma inflamatorio se clasifica como T4d. Previamente era informado a parte.
3. T3N0M0 (tumores >5cm) pasan a considerarse de un estadio IIIA a un estadio IIIB, basándose en datos de supervivencia.
4. Los tumores bilaterales simultáneos se clasifican de forma separada. En tumores ipsilaterales múltiples se usa el que presente mayor tamaño para la clasificación.
5. La afectación de ganglios supraclaviculares se considera metástasis a distancia.

En **2002** se publicó la sexta edición en 12 idiomas y en **2009** se publicó la séptima edición (88).

El estudio oncológico es un campo en rápida expansión y evolución. El conocimiento sobre cáncer incrementa exponencialmente mientras que el TNM evoluciona de forma más lenta (89). No obstante, durante los últimos 50 años se ha visto obligado a hacerlo debido a los avances en imagen, diagnóstico y tratamiento (87). Está claro que el sistema requiere de una revisión continuada. Los cambios y el momento en el que van apareciendo son el resultado de deliberaciones de un equipo multidisciplinar de expertos, entre ellos cirujanos, oncólogos, radio oncólogos, patólogos y radiólogos (90). La UICC ha desarrollado un mecanismo para llevar a cabo la continua actualización del TNM. Este consiste en una revisión estandarizada de las propuestas de cambio y de la literatura para identificar nuevos datos que sugieran la necesidad de implementar modificaciones en el sistema (91). La AJCC está comprometida a realizar revisiones más frecuentemente que cada 6 u 8 años como hasta ahora (90).

En **2017** se revisa y publica la octava edición. Esta se implementa el 1 de enero de 2018. El mayor cambio hecho por la AJCC en el cáncer de mama, es incorporar factores biológicos como los receptores de estrógenos y progesterona, el estado HER2, el grado histológico y los paneles pronósticos multigénicos(2). Se esperaba que estas actualizaciones proporcionaran precisión adicional y flexibilidad en los sistemas de estadiaje (91).

La octava edición contiene 4 categorías de clasificación. La primera, como se ha hecho referencia previamente, es la previa al tratamiento (cTNM). La segunda es el estadiaje patológico posterior al tratamiento quirúrgico (pTNM). Clasificar en función del pronóstico patológico se estima que cambia el estadio respecto al clínico en un 40% de los pacientes (90) llevando a un pronóstico más preciso. La tercera categoría es posterior a la terapia ("yp") y se aplica a pacientes que han sido tratados con terapia neoadyuvante. La cuarta corresponde a la recurrencia del evento (92).

Esta octava edición basada en factores anatómicos tradicionales puede ser modificada usando biomarcadores del paciente (receptores hormonales, HER2, grado histológico) y paneles pronósticos multifactoriales (92). Ki67 no se consideró suficientemente seguro como para añadirlo al estadiaje por su falta de reproducibilidad, sus diferencias entre laboratorios y la falta de acuerdo en su punto de corte óptimo.

Otros cambios de la octava edición: (90)(91)(92)

1. Hay dos grupos de estadiaje: Por un lado, el **estadiaje anatómico** que está basado en la extensión anatómica del cáncer definido por T, N y M. De esta forma el estadio puede ser asignado en regiones del mundo donde los biomarcadores no son obtenidos de forma habitual. Y, por otro lado, el grupo de **estadiaje pronóstico** que incluye T, N y M además del grado y los demás biomarcadores. El estadio pronóstico da información más precisa con respecto a la supervivencia que el estadio anatómico por sí solo.
2. Se elimina el carcinoma lobulillar in situ de la clasificación debido a la falta de evidencia de su malignidad y éste se clasifica como factor de riesgo (1,91,92).
3. **En cuanto a T:** Se usa el tamaño máximo del tumor invasivo. Cuando hay tumores sincrónicos se usa el tamaño del nódulo más grande para la clasificación T. Si se identifica un foco microscópico separado de la lesión principal se puede usar "m" (modifier). Los tumores satélite en la piel deben estar separados del tumor primario y ser identificados macroscópicamente para ser categorizados como T4b. Un tumor T4d es un carcinoma inflamatorio que debe presentar eritema difuso y edema (piel de naranja) involucrando al menos un tercio de la mama y presentar progresión rápida. Y, por último, un tumor que mide más de 1mm y menos de 2mm debe redondearse a 2mm (92).
4. **En cuanto a N:** No aparecen grandes cambios. El criterio para medida patológica se clarifica. Se usa el mayor depósito tumoral, igual que en el caso de T. cN0 se usa cuando la evaluación es posible y la exploración física y pruebas de imagen son negativas. cNX no se considera una categoría válida a no ser que se haya eliminado el tumor y no pueda ser examinado.
5. **En cuanto a M:** No ha habido cambios. pM0 no es una categoría válida. Cuando se confirma enfermedad metastásica por biopsia se usa categoría pM1. cM0 (i+)

se usa cuando hay evidencia molecular o microscópica de células tumores circulantes. Una biopsia benigna de una lesión sospechosa no indica pM0 porque no se puede garantizar la ausencia de metástasis en otra zona de la lesión.

6. Clasificación tras terapia neoadyuvante: Se incluye esta nueva categoría. 'ypT' se basa en el foco mayor de tumor residual. Cuando hay múltiples focos de tumor residual se incluye "m". Para 'ypN' se usa el foco mayor de tumor residual en los ganglios. Para categoría M se usa la categoría asignada antes del tratamiento (si era M1, seguirá siendo M1).

En esta última edición, la **multiplicidad** sigue siendo un término mal definido. Se define principalmente como tumores separados macroscópica y radiológicamente que se encuentran en el mismo cuadrante de la mama o en diferentes. Incluso se considera que cualquier foco microscópicamente separado debería ser clasificado como múltiple (1). Para categorizar tumores múltiples se usa el tamaño de la lesión mayor y se añade entre paréntesis "m". Por ejemplo, pT1c (m). En esta situación el sistema falla a la hora de reflejar la extensión anatómica real de enfermedad. La multiplicidad representa una mayor carga tumoral y esto podría afectar al resultado, pero esto no se tiene en cuenta en la clasificación UICC-TNM8. (1).

Los avances en biología y las mejoras tanto en diagnóstico como en tratamiento han hecho necesarios cambios en la clasificación TNM. Los avances a nivel molecular se han visto reflejados en el sistema tradicional de estadiaje siendo su integración una necesidad para la clasificación en la práctica clínica. Actualmente, en cáncer de mama, es fundamental incluir en el estadiaje la biología del tumor. Sin embargo, es importante reconocer las complejidades y limitaciones que ello conlleva. Para poder mantener su valor a nivel mundial se ha visto que el TNM debe seguir basado en factores anatómicos (91). El tratamiento del cáncer es altamente variable sobre todo dependiendo del desarrollo económico del país. Por ejemplo, Trastuzumab (anticuerpo monoclonal anti HER2) no está disponible en todos los países (89). Otra de las desventajas que presenta el cambio en el TNM, es la disminución de comparabilidad de datos a lo largo del tiempo (87). El uso del TNM anatómico permite continuidad con el pasado y de esta forma, comparar grupos de pacientes que han sido tratados durante el último medio siglo.

La incorporación de los paneles multigénicos crea sus propios problemas. Algunos clínicos pueden decidir no solicitar el examen debido a las comorbilidades de los pacientes o a su estado económico. Esto puede resultar en discrepancias en el estadiaje solamente por el estatus socio económico o por la decisión del médico (91).

Con estos datos, es difícil llegar a un consenso en cuanto a qué factores añadir y supone un gran reto conciliar el enfoque tradicional con las novedades. Lo que está claro es que el estadiaje ha de ser preciso, universal, estandarizado y lo más simple posible. Los cambios han de ser progresivos, pero los nuevos marcadores han de ser incorporados de forma gradual para mejorar la información predictiva y pronóstica.

1.5. Lesiones múltiples: Multifocalidad y multicentricidad

Dentro de los tumores de mama existen tumores unifocales, multifocales y multicéntricos que se describirán más adelante en detalle. Para facilitar la lectura y evitar la repetición de la terminología, se agrupan las lesiones multifocales y multicéntricas en el término de tumores múltiples y los tumores unifocales en únicos.

El desarrollo maligno de una única unidad terminal ducto lobulillar es lo que conocemos como neoplasia única. El cáncer multifocal es el resultado de la propagación de un solo clon de células tumorales dentro del complejo ductal desarrollándose posteriormente enfermedad en varias localizaciones (93). En cambio la multicentricidad requiere la transformación independiente de dos grupos de células separadas y por ello es menos común (94).

Se habla de **multifocalidad** (MF) cuando se encuentran múltiples lesiones neoplásicas en el mismo cuadrante mamario (40)(95). Se habla de **multicentricidad** (MC) cuando se encuentran múltiples lesiones en diferentes cuadrantes de la misma mama o las lesiones se encuentran separadas por más de 4-5cm (96). El uso del cuadrante para clasificar no es del todo apropiado teniendo en cuenta que se basa en una definición arbitraria que no considera la anatomía linfática de la mama (97). Además, la definición de cuadrante no está bien establecida en la mayoría de los estudios y por ello la definición de MF y

MC sigue siendo controvertida (98). Existen discrepancias sobre la distancia mínima que ha de existir entre las lesiones para considerar un tumor como multifocal. Algunos autores dicen que deberían ser mínimo 2cm (99), otros sugieren que 1mm sería suficiente. En algunas ocasiones se propone que sea aquella distancia visible por el ojo humano o aquellas lesiones que se encuentren separadas por tejido sano (96).

La incidencia de multifocalidad y multicentricidad varía mucho en la literatura, encontrando datos entre un 6-60% (94)(100)(101) y presentándose más comúnmente en carcinomas lobulillares(95). La incidencia depende del método usado para la evaluación patológica (102) y de las técnicas de imagen, siendo cada vez mayor debido posiblemente a la mejora de estas. Este rango tan amplio y dispar de la incidencia es un reflejo de la falta de definición estandarizada para estas dos entidades separadas que se usan en muchas ocasiones de forma indistinta (97,103). Esto provoca dificultades para estudiar la influencia de la multiplicidad en el pronóstico del cáncer (93).

Para estadificar tumores multifocales se usa el tamaño del foco mayor, añadiendo "m" cuando son múltiples, sin tener la multiplicidad ningún impacto en las categorías de estadiaje del TNM (103). La tendencia de los tumores a metastatizar es un reflejo de su carga tumoral total. El tamaño es un importante factor pronóstico de afectación ganglionar y de supervivencia (102). Si se producen errores midiendo la carga tumoral se puede infraestimar la enfermedad (104). La actual clasificación de tumores (8^a edición) solo usa el tamaño, el grado histológico y otras características patológicas del nódulo mayor, ignorando la posible heterogeneidad de las diferentes lesiones (54,98,105). Hay que tener en cuenta que en ocasiones el foco mayor no es el más agresivo (96). Esto podría contribuir de forma negativa en la oportunidad de aplicar terapias dirigidas a pacientes con tumores múltiples (95,103,104).

El estado de los ganglios axilares es uno de los indicadores más importantes de pronóstico en cáncer de mama. Ha existido controversia durante años sobre el uso de la biopsia selectiva del ganglio centinela en tumores multifocales y multicéntricos (106). Este tipo de tumores parecen tener mayor incidencia de metástasis ganglionar y además se pensaba que diferentes cuadrantes podían drenar a ganglios centinela distintos. Por

ello, se pensaba que en estos casos había más tasa de falsos negativos y se consideraba una contraindicación. Posteriormente se demostró que todos los cuadrantes drenaban a un ganglio centinela común (106). Actualmente, la biopsia selectiva del ganglio centinela en tumores múltiples de la mama se considera un procedimiento seguro y preciso y su uso está aceptado (107).

Se ha reportado que las mujeres con tumores de mama múltiples tienen una mayor probabilidad de afectación ganglionar y peor supervivencia que aquellas con tumores únicos (95)(97)(93). Combinando varios estudios se estima un 20% más de riesgo de afectación ganglionar en situación de multiplicidad (93). El tamaño tumoral ha sido reconocido como un fuerte predictor de recurrencia locorregional y sería lógico pensar que la presencia sincrónica de más de un tumor implica un riesgo mayor. Sin embargo, los resultados no son concluyentes (101) (94).

Es controvertido si la agresividad de tumores múltiples se debe a características biológicas especiales o a la alta carga tumoral. Parece que los tumores multifocales adquieren diferentes mutaciones oncogénicas lo que podría conllevar también a un comportamiento más maligno (95). Se ha visto que la multiplicidad se asocia a pacientes más jóvenes, con tumores de mayor tamaño, más afectación ganglionar y pacientes premenopáusicas. Controlando estos factores y realizando un análisis multivariante la mayoría de estudios no encontraron un efecto independiente de la multiplicidad en la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad (96). Según Tressera *et al.* (102), comparando el nódulo más grande en tumores multifocales con tumores únicos del mismo diámetro la probabilidad de afectación ganglionar parece ser la misma (102).

Existen limitaciones en el estudio de este tema debido al carácter retrospectivo de muchos estudios, la heterogeneidad entre ellos y la falta de una definición consistente de multifocalidad y multicentricidad (96).

2. Hipótesis de trabajo

Los tumores de mama pueden ser únicos o múltiples. Dentro de estos últimos pueden clasificarse en multifocales, cuando afectan a un solo cuadrante de la mama, o multicéntricos, cuando afectan a más de un cuadrante. Se ha reportado que las pacientes con tumores de mama múltiples tienen una mayor probabilidad de afectación ganglionar y una peor supervivencia en comparación con aquellas con tumores únicos.

La hipótesis de trabajo del presente estudio es que las pacientes con tumores múltiples, al mostrar mayor carga tumoral, podrían presentar una mayor afectación ganglionar y peor supervivencia global que las pacientes con tumores únicos.

3. Objetivos

Objetivo principal:

- Analizar si la afectación ganglionar de los tumores múltiples es distinta a la de tumores únicos.
- Analizar si la supervivencia global y libre de enfermedad de tumores múltiples es distinta a la de tumores únicos.

Objetivos secundarios:

- Analizar el efecto de la clasificación TNM al solo considerar el tamaño del diámetro de la lesión infiltrante mayor en el estadiaje de tumores múltiples
- Analizar la correlación del tamaño patológico con las diferentes técnicas de imagen usadas en el estudio del cáncer de mama (ecografía mamaria, mamografía y resonancia magnética).

4. Material y métodos

4.1. Selección de la población del estudio

4.1.1. Contexto del estudio

Se ha llevado a cabo un estudio retrospectivo, observacional con un total de 649 mujeres diagnosticadas en nuestro centro entre enero de 1990 y diciembre de 2023: 286 forman parte del grupo de estudio que muestran tumores múltiples. El grupo control lo integran 363 pacientes con tumores únicos. Las pacientes del grupo control han sido seleccionadas de forma aleatoria y pareada por año respecto a la fecha del diagnóstico de los carcinomas multifocales para homogeneizar tratamientos y tiempo de seguimiento. Las pacientes no han sido pareadas por edad.

Los datos se han obtenido a partir de la historia clínica de cada paciente y el seguimiento en los casos que fue necesario se llevó a cabo vía telefónica. Se han recogido de forma anónima sin ningún identificador personal o codificador que pueda identificar a la paciente en una base de datos online REDCap (*Research Electronic Data Capture*).

4.1.2. Criterios de inclusión

Se consideraron para este estudio mujeres diagnosticadas y tratadas de carcinoma multifocal en la Unidad de Patología Mamaria del Hospital Universitario Dexeus que hubieran recibido tratamiento quirúrgico primario.

4.1.3. Criterios de exclusión

Se excluyeron:

- Pacientes de sexo masculino.
- Recidivas tumorales.
- Tumores que hubieran recibido tratamiento neoadyuvante.
- Tumores múltiples en los que no se hubiera determinado el tamaño patológico en todos los focos.

4.1.4. Variables a considerar

Las variables a estudio han sido seleccionadas previamente teniendo en cuenta los objetivos del estudio y la información ha sido extraída de la historia clínica, con una recogida anónima e introducida en una base de datos online.

Por un lado, se han seleccionado características generales de la paciente: la fecha del diagnóstico, la edad al diagnóstico, la lateralidad de la neoplasia, el IMC y si la paciente presentaba antecedentes neoplásicos o no.

En cuanto a la anatomía patológica, se ha recogido si la pieza se había obtenido mediante tumorectomía o mastectomía, si el carcinoma tenía componente *in situ*, si había presencia de tumor múltiple: precisando si se trataba de un tumor multifocal, multicéntrico o desconocido. También se ha tenido en cuenta el tipo y grado histológico de la neoplasia. También se ha considerado si se había realizado la técnica de la biopsia selectiva del ganglio centinela o la exéresis de más ganglios mediante la realización de una linfadenectomía y su resultado: negativo, con presencia de células tumorales aisladas, micrometástasis o macrometástasis. Por último, en esta categoría se añade el resultado de la citología en el momento del diagnóstico inicial.

En cuanto a la medición del tamaño tumoral, se ha incluido el tamaño de todos los focos tumorales hallados en mm y con un único decimal mediante estudio patológico y tres técnicas de imagen: mamografía, precisando además si la lesión era tipo nodular o tipo distorsión, ecografía, diferenciando las lesiones entre nódulo o masa en función de si superaban los 50mm y resonancia magnética.

También se han tenido en cuenta las características inmunohistoquímicas de la neoplasia; si había expresión de receptores hormonales, positividad para HER2 y los niveles de p53 y Ki67. Todos estos datos han sido adquiridos del informe de anatomía patológica realizado en el Hospital Universitario Dexeus.

Respecto al tratamiento, se ha tenido en cuenta si la cirugía mamaria realizada había sido conservadora o radical y el tipo de cirugía axilar: exéresis de ganglio centinela o linfadenectomía. Se ha añadido el tratamiento adyuvante en caso de haberlo realizado: hormonoterapia, radioterapia o quimioterapia.

Finalmente, se ha estudiado la evolución de las pacientes. Si habían presentado recidiva loco regional, metástasis a distancia, si se encontraban con o sin enfermedad y si habían fallecido o no. De todos estos eventos se ha tenido en cuenta la fecha. Para recoger

estos datos se ha buscado la información en la historia clínica de la paciente. En caso de no disponer de la información de una visita a la paciente en el último año se ha contactado con ella vía telefónica para conocer su estado evolutivo actual.

Generales	Biopsia	Numérico. Fecha.
	Edad	Numérico
	Lateralidad	D/I/Bilateral
	IMC	Numérico
	Antecedentes neoplasia	SI/NO
AP	Especimen	Tumorectomía/Mastectomía
	In situ	NO/SI/extenso
	Multifocal	SI/NO
	Tipo de multifocalidad	Multifocal/multicéntrico/desconocido
	Tipo histológico	Ductal/lobulillar/otros
	Grado histológico	1/2/3
	Ganglio centinela	No realizado/ negativo/ CTA/ micrometastasis/macrometastasis
	Otros ganglios no Cent	NR/ negativo/CTA/micrometastasis/macrometastasis
	Resultado citología	Positiva/sospechosa/Negativa
Tamaño		
AP	Número de focos (AP)	Numérico entero
	Tamaño patológico	T1/T2/T3/T4/T5. Numérico 1 decimal.
MAMOGRAFÍA	Presentación mamográfica	Nódulo/distorsión
	Número de focos (mamo)	Numérico entero
	Tamaño mamográfico	T1/T2/T3/T4/T5. Numérico 1 decimal.
ECOGRAFÍA	Presentación ecográfica	Nódulo/masa
	Números de focos	Numérico entero
	Tamaño ecográfico	T1/T2/T3/T4/T5. Numérico 1 decimal.
RM	Número de focos	Numérico entero
	Tamaño resonancia	T1/T2/T3/T4/T5. Numérico 1 decimal.

Factores pronósticos	R. Estrógenos	Positivo/negativo
	R. Progesterona	Positivo/Negativo
	P53	Numérico
	Ki67	Numérico
	HER2	0/1
	Her2-FISH	No amplificado/amplificado
Tratamiento	Cirugía mamaria	Conservadora/radical
	Cirugía axilar	GC/ linfadenectomía I nivel/ linfadenectomía axilar
Tratamiento adicional	Hormonoterapia	SI/NO
	Radioterapia	SI/NO
	QTA adyuvante	SI/NO
Evolución	Recidiva loco regional	SI/NO. Mama/ axila. Fecha
	Metástasis a distancia	SI/NO/desconocido. Lugar. Fecha.
	Exitus	SI/NO. Fecha
	Sin enfermedad	SI/NO. Fecha
	Fecha de último control bien	Fecha

Figura 11: Variables estudiadas.

4.2. Estudio histológico

4.2.1. Tamaño del tumor

En tumores únicos, se consideró la máxima dimensión del foco de lesión infiltrante obtenida microscópicamente. En tumores múltiples se consideraron las máximas dimensiones de la lesión infiltrante en cada uno de los focos. Los tumores resecados fueron medidos en milímetros en dos dimensiones con una regla calibrada antes de fijarlo en formaldehido. El tamaño del tumor también se midió en las secciones histológicas. Solo se usó el diámetro mayor obtenido por alguno de los métodos.

4.2.2. Tipo histológico

El tipo histológico se asignó de acuerdo con la clasificación de la OMS de los tumores de mama en su edición de 2019 (47,108).

WHO classification of epithelial tumours of the breast

Benign epithelial proliferations and precursors	Invasive breast carcinoma
Usual ductal hyperplasia	8500/3 Infiltrating duct carcinoma NOS
Columnar cell lesions, including flat epithelial atypia	8290/3 Oncocytic carcinoma
Atypical ductal hyperplasia	8314/3 Lipid-rich carcinoma
Adenosis and benign sclerosing lesions	8315/3 Glycogen-rich carcinoma
Sclerosing adenosis	8410/3 Sebaceous carcinoma
8401/0 Apocrine adenosis	8520/3 Lobular carcinoma NOS
Microglandular adenosis	8211/3 Tubular carcinoma
8503/0 Radial scar / complex sclerosing lesion	8201/3 Cribriform carcinoma NOS
Adenomas	8480/3 Mucinous adenocarcinoma
8211/0 Tubular adenoma NOS	8470/3 Mucinous cystadenocarcinoma NOS
8204/0 Lactating adenoma	8507/3 Invasive micropapillary carcinoma of breast
8503/0 Duct adenoma NOS	8401/3 Apocrine adenocarcinoma
Epithelial-myoepithelial tumours	8575/3 Metaplastic carcinoma NOS
8940/0 Pleomorphic adenoma	Rare and salivary gland-type tumours
8983/0 Adenomyoepithelioma NOS	8550/3 Acinar cell carcinoma
8983/3 Adenomyoepithelioma with carcinoma	8200/3 Adenoid cystic carcinoma
8562/3 Epithelial-myoepithelial carcinoma	Classic adenoid cystic carcinoma
Papillary neoplasms	Solid-basaloid adenoid cystic carcinoma
8503/0 Intraductal papilloma	Adenoid cystic carcinoma with high-grade transformation
8503/2 Ductal carcinoma in situ, papillary	8502/3 Secretory carcinoma
8504/2 Encapsulated papillary carcinoma	8430/3 Mucoepidermoid carcinoma
8504/3 Encapsulated papillary carcinoma with invasion	8525/3 Polymorphous adenocarcinoma
8509/2 Solid papillary carcinoma in situ	8509/3 Tall cell carcinoma with reversed polarity
8509/3 Solid papillary carcinoma with invasion	Neuroendocrine neoplasms
8503/3 Intraductal papillary adenocarcinoma with invasion	8240/3 Neuroendocrine tumour NOS
Non-invasive lobular neoplasia	8240/3 Neuroendocrine tumour, grade 1
Atypical lobular hyperplasia	8249/3 Neuroendocrine tumour, grade 2
8520/2 Lobular carcinoma in situ NOS	8246/3 Neuroendocrine carcinoma NOS
Classic lobular carcinoma in situ	8041/3 Neuroendocrine carcinoma, small cell
Florid lobular carcinoma in situ	8013/3 Neuroendocrine carcinoma, large cell
Lobular carcinoma in situ, pleomorphic	
Ductal carcinoma in situ (DCIS)	
8500/2 Intraductal carcinoma, non-infiltrating, NOS	
DCIS of low nuclear grade	
DCIS of intermediate nuclear grade	
DCIS of high nuclear grade	

These morphology codes are from the International Classification of Diseases for Oncology, third edition, second revision (ICD-O-3.2) (921). Behaviour is coded /0 for benign tumours; /1 for unspecified, borderline, or uncertain behaviour; /2 for carcinoma in situ and grade III intraepithelial neoplasia; /3 for malignant tumours, primary site; and /6 for malignant tumours, metastatic site. Behaviour code /6 is not generally used by cancer registries.

This classification is modified from the previous WHO classification, taking into account changes in our understanding of these lesions.

Figura 12: Clasificación de tumores mamarios según WHO (2019).

4.2.3. Grado histológico

Para determinar el grado histológico se utilizó el sistema de Scarff-Bloom Richardson posteriormente estandarizado por el grupo Nottingham. Este sistema está basado en el grado de diferenciación del tejido tumoral, es decir, en comparar tejido mamario neoplásico con tejido mamario normal. Para la evaluación se tiene en cuenta; la diferenciación tubular, el pleomorfismo y la actividad mitótica (44). A cada uno de estos ítems se les asigna una puntuación entre 1 y 3.

Formación tubular

Score 1: Más del 75% del área tumoral forma glándulas o túbulos.

Score 2: Entre un 10 y un 75% del tumor forma glándulas o túbulos.

Score 3: Menos del 10% del área tumoral forma glándulas o túbulos.

Pleomorfismo nuclear:

Score 1: Núcleos pequeños, regulares con cromatina dispersa y nucleolo indistinto, con tamaño similar o discretamente superior al de las células epiteliales del tejido mamario normal.

Score 2: Moderada variación de tamaño nuclear (1.5-2 veces el tamaño normal) con núcleos vesiculosos y nucleolo visible

Score 3: Marcada variación de tamaño nuclear y nucleolo muy prominente

Actividad mitótica

Refleja el índice proliferativo tumoral. Sólo hay que contar las figuras mitóticas claras y obviar imágenes dudosas. El contaje se realiza en 10 campos consecutivos de 400 aumentos en el área con más índice proliferativo.

Score 1: 10 o menos mitosis por mm^2

Score 2: Entre 11-20 mitosis por mm^2

Score 3: 21 o más mitosis por mm^2

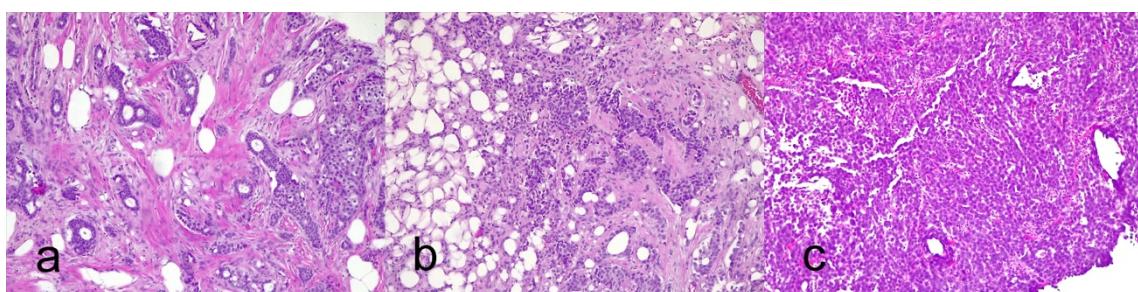


Figura 13: Grado tubular. **(a) Grado 1:** tumor muy bien diferenciado que forma túbulos de forma mayoritaria. **(b) Grado 2:** lesión con menor formación de túbulos. **(c) Grado 3:** tumor con patrón de crecimiento sólido y sin formación de túbulos.

Finalmente se suman los valores obtenidos en los 3 ítems y se establece el grado de diferenciación tumoral. El grado I (puntuación entre 3-5) es un tumor bien diferenciado, el grado II (entre 6 y 7) está medianamente diferenciado y el grado III (entre 8 y 9) es un tumor pobremente diferenciado.

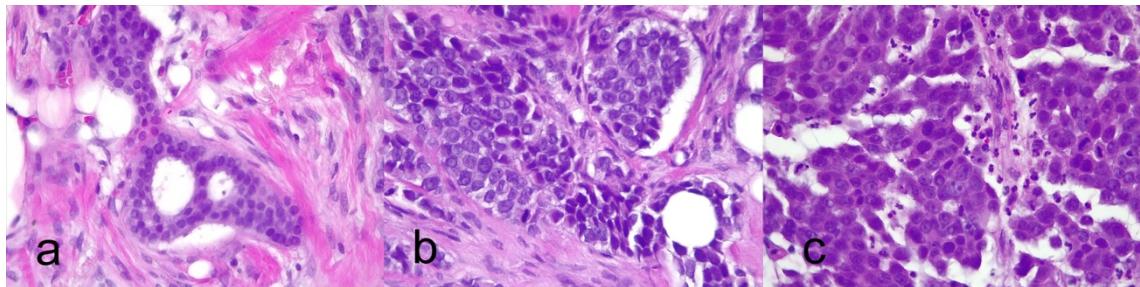


Figura 14: Grado nuclear. **(a) Grado 1:** tumor constituido por células con núcleos monomorfos y de pequeño tamaño. **(b) Grado 2:** tumoración células con características nucleares entre las dos lesiones anteriores. **(c) Grado 3:** tumor con células de núcleos muy irregulares y de gran tamaño.

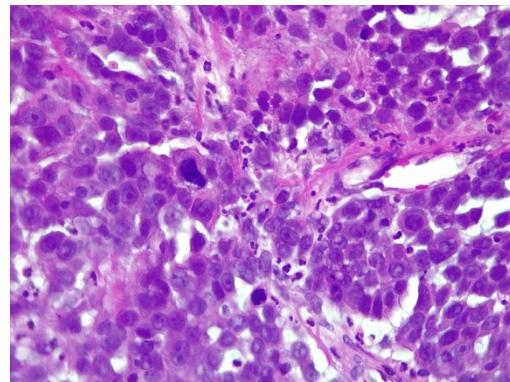


Figura 15: Grado mitótico: tumor pobremente diferenciado con abundantes figuras de mitosis atípicas (45).

4.2.4. Estudio del ganglio centinela

Para estudiar histológicamente el ganglio centinela se realizaron cortes seriados y un estudio inmunohistoquímico mediante métodos automatizados (Bond Max, Menarini Diagnostics o BenchMark Ultra, Ventana, Roche) para determinar la presencia de citoqueratinas AE1/AE3 (Novocastra, AE1/AE3 o Diagnostic Biosistems, E1/AE3). A pesar de las variaciones según el año del diagnóstico, de cada ganglio centinela se han estudiado, como mínimo, cuatro secciones teñidas con hematoxilina-eosina y dos con inmunohistoquímica.

La clasificación del estudio del ganglio centinela se llevó a cabo siguiendo la clasificación TNM de los tumores de mama.

- **Negativo:** ausencia de células tumorales en las secciones estudiadas.
- **Células tumorales aisladas:** presencia de células sueltas, en grupos de menos 0.2 mm de extensión máxima o de menos de 200 células. La detección puede ser por hematoxilina eosina o vía inmunohistoquímica.
- **Micrometástasis:** presencia de un agregado de células tumorales mayor a 0.2 mm pero inferior a 2mm y/o más de 200 células
- **Macrometástasis:** presencia de un agregado de células tumorales en el ganglio linfático mayor a 2 mm.

4.2.5. Componente intraductal

Se tuvo en cuenta la presencia o no de componente intraductal acompañando a la lesión infiltrante. Se consideró componente intraductal extenso cuando era más del 25% de la lesión infiltrante y presencia de carcinoma intraductal si se encontraba en la periferia de la lesión o bien en aquellas lesiones predominantemente intraductales con pequeños focos infiltrantes en medio (109).

4.2.6. Multifocalidad y multicentricidad

Se habla de tumores de mama múltiples cuando existe más de un foco tumoral. Se habla de **multifocalidad** (MF) cuando se encuentran múltiples lesiones neoplásicas en el mismo cuadrante mamario (40,95). Se habla de **multicentricidad** (MC) cuando se encuentran múltiples lesiones en diferentes cuadrantes de la misma mama o las lesiones se encuentran separadas por más de 4-5cm (96). Existen discrepancias sobre la distancia mínima que ha de existir entre las lesiones para considerar un tumor como multifocal. Algunos autores dicen que deberían ser mínimo 2cm (99), otros sugieren que 1mm sería suficiente. En algunas ocasiones se propone que sea aquella distancia visible por el ojo humano o aquellas lesiones que se encuentren separadas por tejido sano (96).

4.3. Determinación de factores pronósticos

4.3.1. Determinación de receptores hormonales

Para determinar el estado de los receptores hormonales de estrógenos y progesterona se realizaron técnicas de inmunohistoquímica. Para el receptor de estrógenos se utilizaron anticuerpos Abbot ER-ICA monoclonal o Ventana SP1 y para el receptor de

progesterona Abbot PgR-ICA monoclonal o Ventana SP11. Las dos determinaciones se realizaron con métodos automatizados (Bond Max, Menarini Diagnostics o BenchMark Ultra, Ventana, Roche). Para interpretar el resultado se estableció el porcentaje de células que expresaban el receptor a través de la tinción nuclear. Se indicó la intensidad de la tinción en toda el área tumoral clasificándola en débil, moderada o intensa. Para considerar un resultado como positivo, tenía que haber tinción en más del 1% de las células. Por debajo del 1% de células se consideraba negativo independientemente de la intensidad (110).

4.3.2. Determinación de HER2/Neu

Para determinar el estado de HER2 se usaron técnicas de inmunohistoquímica (Ventana 4B5 o Novocastra CB11) con métodos automatizados (Bond Max, Menarini Diagnostics o BenchMark Ultra, Ventana, Roche). En determinados casos fue necesario el estudio mediante FISH (hibridación *in situ* fluorescente). En los dos métodos se siguieron protocolos estandarizados. Los resultados se interpretan de la siguiente manera (111):

- **POSITIVO**
 - Inmunohistoquímica (3+): Tinción circunferencial de membrana, completa e intensa en más de un 10% de las células tumorales (*).
 - Hibridación *in situ*:
 - Sonda única con un promedio de copias de HER2 ≥ 6.0 señales por célula en una población homogénea y continua.
 - Sonda dual HER2/CEP17 ratio ≥ 2.0 con un promedio de copias de HER2 ≥ 4.0 señales por célula en una población homogénea y continua. Si el promedio de copias es < 4.0 señales por célula en una población homogénea y continua.
 - Sonda dual HER2/CEP17 ratio < 2.0 con un promedio de copias de HER2 ≥ 6.0 señales por célula en una población homogénea y continua.
- **EQUÍVOCO**
 - Inmunohistoquímica (2+): Tinción circunferencial de membrana, incompleta y/o (completa) con intensidad leve y/o moderada, en más de un 10% de las células

tumorales (*). O tinción circunferencial de membrana completa e intensa en ≤ 10% de las células tumorales (*).

- Hibridación in situ:

- Sonda única con un promedio de copias de HER2 ≥ 4.0 y < 6.0 señales por célula en una población homogénea y continua.
- Sonda dual HER2/CEP17 ratio < 2.0 con un promedio de copias de HER2 ≥ 4.0 y < 6.0 señales por célula en una población homogénea y continua.

- **NEGATIVO**

- Inmunohistoquímica (1+): Tinción incompleta de membrana prácticamente imperceptible en más de un 10% de las células tumorales (*).
- Inmunohistoquímica (0): No se observa tinción o tinción incompleta de membrana prácticamente imperceptible en un 10% o menos de las células tumorales.
- Hibridación in situ:

- Sonda única con un promedio de copias de HER2 < 4 señales por célula.
- Sonda dual HER2/CEP17 ratio < 2.0 con un promedio de copias de HER2 < 4.0 señales por célula en una población homogénea y continua.

(*) Tinción apreciable con un objetivo de poco aumento en una población de células infiltrantes homogénea y continua.

- **INDETERMINADO**

Cuando ha habido algún problema técnico, artefacto o con dificultades de interpretación. En este caso deberá de repetirse el análisis en otra muestra.

4.3.3. Determinación de Ki67

Para determinarlo se midió la tinción del núcleo con técnicas de inmunohistoquímica (Visionbiosistems Bond MM1 o Ventana, anti-Ki67) con métodos automatizados (Bond Max, Menarini Diagnostics o BenchMark Ultra, Ventana, Roche). Se tiene registrado el valor de Ki67 a partir del año 2008. Para interpretar el resultado se estudió el porcentaje de células que se tenían entre el total de células evaluadas.

La evaluación fue llevada a cabo en función de cuán homogénea era la tinción (112):

- Tinción homogénea en el área tumoral: Se contaron como mínimo las células positivas en tres campos de mayor aumento.
- Tinción heterogénea en el área tumoral:
 - Gradiente que se incrementa entre la periferia y el centro: Se contaron tres campos en la periferia del tumor porque la periferia se considera el área más activa del tumor.
 - Puntos calientes: Se estableció una aproximación al promedio de todo el tumor.

4.4. Pruebas de imagen

4.4.1. Determinación de tamaño por mamografía

Las lesiones se han estudiado en el Hospital Universitario Dexeus Barcelona hasta 2007 con mamógrafos GE 500 con digital indirecta de Agfa. A partir de ese año se cambió por el Sectra (digital directa) luego llamado Philips con una dosis de radiación variable en cada paciente y con actualizaciones que se han ido haciendo hasta la actualidad. El detector cuenta los fotones emitidos por el tubo de rayos X que llegan a la mama y determina la dosis óptima para obtener imágenes de alta definición con la menor dosis posible, habitualmente 10-15mAs, equivalente a 0,4-0,5mGy. Las pacientes son colocadas en bipedestación y la mama se coloca entre el detector y la paleta de compresión para poder realizar las imágenes en 2 proyecciones: cráneo-caudal y oblicuo-medio-lateral. La densidad mamaria se clasifica según la clasificación BIRADS en 4 categorías (113): a, b, c y d. A partir de la categoría c se indica realizar una ecografía mamaria para complementar la exploración. Los hallazgos más frecuentes se clasifican en microcalcificaciones, nódulos o distorsión y se constata el tamaño del diámetro mayor de la lesión o lesiones en mm.

4.4.2. Determinación de tamaño por ecografía

Las imágenes han sido obtenidas mediante el modelo de ecógrafo Antares Ultrasound System (Siemens) con un transductor multifrecuencia (VFX 13-5) y posteriormente mediante un Samsung V8 y un Canon Medical Systems con un transductor de matriz lineal con una emisión de frecuencia central de 7 MHz en el centro Hospital Universitario Dexeus Barcelona. Las pacientes son colocadas en decúbito supino, con las

extremidades superiores levantadas y colocando la sonda ortogonal a la piel. La lesión se mide con ayuda de los cílios electrónicos del aparato en su diámetro mayor. Se aplica también el estudio PW Doppler color. Se estableció en 50mm el punto de corte para categorizar la lesión como masa de acuerdo a la clasificación BIRADS (114). En caso de presentar más de una lesión, se clasificó como tumor múltiple y se midió el tamaño de cada lesión en mm.

4.4.3. Determinación de tamaño por resonancia magnética

Se han usado máquinas de 1,5T y de 3T, con gradientes lo suficientemente potentes para permitir la alta definición morfológica y rápida adquisición de secuencias temporales necesarias para determinar la medida correcta del tamaño por resonancia magnética. La mayoría de las lesiones fueron estudiadas mediante una resonancia magnética Signa HDxt 3T General Electric en el centro Hospital Universitario Dexeus Barcelona. Para realizar la prueba se utiliza una bobina específica para estudios de la mama. Las pacientes son colocadas en decúbito prono con cada mama péndula dentro de la bobina por comodidad y para evitar la compresión de la mama al obtener las imágenes. Las secuencias usadas son: 3 Plane Loc SSFSE, secuencia en tres planos (axial, sagital, coronal), que se utiliza para programar el estudio. Seguidamente se realiza un Calibration Scan, que permite ajustar parámetros para obtener mayor calidad diagnóstica. También se adquieren secuencias Axial Cube T2 que obtiene imágenes de alta resolución y la secuencia Axial DWI STIR B 800 que es la secuencia de difusión que permite valorar la restricción al movimiento del agua de los tejidos, aportando mucha información en caso de neoplasia. La secuencia más importante es Axial Vibrant Dynamic: es aquella que permite ver la distribución del gadolinio y su efecto sobre el tejido mamario. Se analizan la morfología y las curvas de captación del gadolinio especialmente en las zonas hipercaptantes con refuerzo temprano, propio de la neovascularización. El Gadolinio cambia los valores T1 del tejido, especialmente en las áreas con mayor neovascularización, que por ser vasos de paredes permeables permiten mayor difusión del mismo en la lesión. Finalmente, la secuencia Coronal 3D Merge es la que nos aporta un segundo plano T2 para ver la extensión real de la lesión. Las lesiones pueden ser tipo masa (nódulos, distorsiones) o tipo no masa (refuerzo segmentario del patrón ductal). Para determinar el tamaño de la lesión se registra la medición mayor del

borde de la lesión justo en la transición entre el tumor y el tejido sano circundante en las imágenes tipo masa, y de la mayor extensión de la imagen no masa, generalmente orientada hacia el pezón. Esto se realiza habitualmente en una estación de trabajo con programa específico y usando generalmente la primera secuencia temporal tras la administración de gadolinio que mejor refleja la extensión de la lesión. En situaciones de control de neoadyuvancia se miden los valores según la normativa RESIST.

La resonancia mamaria no se empezó a hacer como prueba sistemática antes de la cirugía hasta 2002 por lo que no disponemos de esta prueba en todos los casos.

4.5. Métodos estadísticos

Las variables continuas se han descrito mediante el uso de la media y la desviación típica, mientras que en las variables categóricas se han utilizado porcentajes y distribuciones de frecuencias.

Para la comparación de medias se ha utilizado el análisis de la varianza de una vía. Cuando se han comparado proporciones entre los distintos grupos las pruebas utilizadas han sido la prueba exacta de Fisher o la prueba Ji-Cuadrado.

La estimación de la supervivencia global o la supervivencia libre de enfermedad se ha realizado mediante el uso de las curvas de Kaplan-Meier. Para la supervivencia global se ha contabilizado el tiempo entre el diagnóstico y el fallecimiento de la paciente por cualquier causa. Para la supervivencia libre de enfermedad se ha tenido en cuenta el tiempo transcurrido entre el diagnóstico y la progresión de la enfermedad tanto local como a distancia y el fallecimiento de la paciente, lo primero que ocurriera. Los datos se han censurado a la fecha del último contacto con la paciente.

Para estudiar los factores asociados a la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad, se han ajustados modelos de Cox multivariados. Dichos modelos se han replicado utilizando el tamaño de la lesión como suma de todas las lesiones y con el diámetro máximo de ellas. Los modelos se han comparado utilizando el criterio de AKAIKE.

Para analizar la concordancia respecto al tamaño de las lesiones y las distintas pruebas diagnósticas utilizadas se han utilizado la correlación de Pearson, el índice Kappa y gráficos de Bland-Altman.

Todos los análisis estadísticos se han realizado utilizando el paquete estadístico R (115), con un nivel de significación alpha fijado en el 5%.

Para el análisis de supervivencia se ha utilizado el paquete survival (116) y para el cálculo de kappa el paquete vcd (117).

No se ha realizado ninguna imputación para los valores perdidos ni ningún ajuste por comparaciones múltiples.

4.6. Comité de Ética

El estudio cuenta con la aprobación del comité ético de investigación con medicamentos del Grupo Hospitalario Quirón Salud Barcelona con registro 2023/07-GIN-DEX y fecha 28/02/2023 (Acta no 05/2023). Ver anexo.

5. Resultados

5.1. Intercomparación entre el grupo de pacientes con tumores múltiples y el grupo control

Se han estudiado un total de 632 casos. De estos, 286 pacientes presentaban tumores múltiples, es decir con más de un foco tumoral. Los 346 casos restantes fueron el grupo de pacientes control con un solo foco tumoral. Estos casos se han estudiado desde diciembre de 1990 hasta diciembre de 2023. Durante este periodo, se han diagnosticado un total de 5272 pacientes con tumores infiltrantes de la mama en nuestro centro, por lo que la incidencia de tumores múltiples es del 5.4 % en nuestro medio. Probablemente con el uso de la RM la incidencia sea mayor.

La comparación de los resultados de las distintas variables observadas entre ambos grupos se muestra en la siguiente tabla.

Características	N	Únicos (1)	Múltiples (1)	p-valor (2)
		N = 346	N = 286	
Generales				
Edad	632	54.91 (12.14)	52.58 (11.82)	0.015
IMC	410	25.05 (4.23)	25.52 (5.36)	0.33
Lateralidad	632			<0.001
Derecha		168 / 346 (49%)	119 / 286 (42%)	
Izquierda		175 / 346 (51%)	136 / 286 (48%)	
Bilateral		3 / 346 (0.9%)	31 / 286 (11%)	
Antecedentes neoplasia	586	25 / 323 (7.7%)	12 / 263 (4.6%)	0.12
Patológicas				
Tipo de espécimen	632			<0.001
Mastectomía		65 / 346 (19%)	152 / 286 (53%)	
Tumorectomía		281 / 346 (81%)	134 / 286 (47%)	
In Situ	632			0.32
No		329 / 346 (95%)	270 / 286 (94%)	
Si		6 / 346 (1.7%)	2 / 286 (0.7%)	
Extenso		11 / 346 (3.2%)	14 / 286 (4.9%)	

Tipo histológico	632		<0.001	
Ductal	285 / 346 (82%)	206 / 286 (72%)		
Lobulillar	38 / 346 (11%)	71 / 286 (25%)		
Otros	23 / 346 (6.6%)	9 / 286 (3.1%)		
Grado histológico	632		0.31	
I	192 / 346 (55%)	142 / 286 (50%)		
II	123 / 346 (36%)	118 / 286 (41%)		
III	31 / 346 (9.0%)	26 / 286 (9.1%)		
Ganglio centinela	632		<0.001	
Negativo	191 / 346 (55%)	115 / 286 (40%)		
CTA	14 / 346 (4.0%)	2 / 286 (0.7%)		
Micrometástasis	5 / 346 (1.4%)	15 / 286 (5.2%)		
Macrometástasis	21 / 346 (6.1%)	26 / 286 (9.1%)		
No realizado	115 / 346 (33%)	128 / 286 (45%)		
Otros ganglios	632		<0.001	
Negativo	69 / 346 (20%)	71 / 286 (25%)		
CTA	0 / 346 (0%)	0 / 286 (0%)		
Micrometástasis	5 / 346 (1.4%)	3 / 286 (1.0%)		
Macrometástasis	49 / 346 (14%)	71 / 286 (25%)		
No realizado	223 / 346 (64%)	141 / 286 (49%)		
Afectación ganglionar	632	76 / 346 (22%)	109 / 286 (38%)	<0.001
Resultado citología	632		0.45	
Positiva	308 / 346 (89%)	263 / 286 (92%)		
Sospechosa	16 / 346 (4.6%)	9 / 286 (3.1%)		
Negativa	22 / 346 (6.4%)	14 / 286 (4.9%)		

Factores pronósticos y predictivos

Receptor de estrógenos	628		0.076
Positivo	305 / 344 (89%)	238 / 284 (84%)	
Negativo	39 / 344 (11%)	46 / 284 (16%)	
Receptor de progesterona	628		0.020

Positivo		282 / 344 (82%)	211 / 284 (74%)	
Negativo		62 / 344 (18%)	73 / 284 (26%)	
Ki67	351	15.21 (14.95)	16.18 (16.31)	0.56
HER2	544			0.024
0		198 / 300 (66%)	143 / 244 (59%)	
1+		39 / 300 (13%)	26 / 244 (11%)	
2+		39 / 300 (13%)	56 / 244 (23%)	
3+		24 / 300 (8.0%)	19 / 244 (7.8%)	
HER2-FISH (en 2+)	72			0.074
No amplificado		22 / 31 (71%)	36 / 41 (88%)	
Amplificado		9 / 31 (29%)	5 / 41 (12%)	
Perfil molecular	517			0.14
Luminal A		216 / 292 (74%)	154 / 225 (68%)	
Luminal B HER2 negativo		5 / 292 (1.7%)	10 / 225 (4.4%)	
Luminal B HER2 positivo		19 / 292 (6.5%)	19 / 225 (8.4%)	
Triple negativo		20 / 292 (6.8%)	23 / 225 (10%)	
HER2		32 / 292 (11%)	19 / 225 (8.4%)	

Tratamiento

Tipo de tratamiento quirúrgico	632			<0.001
Conservador		279 / 346 (81%)	130 / 286 (45%)	
Radical		67 / 346 (19%)	156 / 286 (55%)	
Cirugía axilar	620			<0.001
Ganglio centinela		219 / 338 (65%)	136 / 282 (48%)	
Linfadenectomía		119 / 338 (35%)	146 / 282 (52%)	

Tratamiento adicional

Quimioterapia adyuvante	623	151 / 340 (44%)	167 / 283 (59%)	<0.001
Hormonoterapia	627	296 / 344 (86%)	238 / 283 (84%)	0.49
Radioterapia	628	293 / 344 (85%)	178 / 284 (63%)	<0.001

Evolución

Recidiva locoregional	632			0.024
Si		39 / 346 (11%)	17 / 286 (5.9%)	

No	307 / 346 (89%)	269 / 286 (94%)	
Metástasis	632		0.86
Si	19 / 346 (5.5%)	17 / 286 (5.9%)	
No	327 / 346 (95%)	269 / 286 (94%)	
Exitus	632	16 / 346 (4.6%)	12 / 286 (4.2%)
			0.79

Figura 16: Comparación de variables observadas entre ambos grupos.

(1) Media (DE); n / N (%)

(2) One-way analysis of means (not assuming equal variances); Pearson's Chi-squared test.

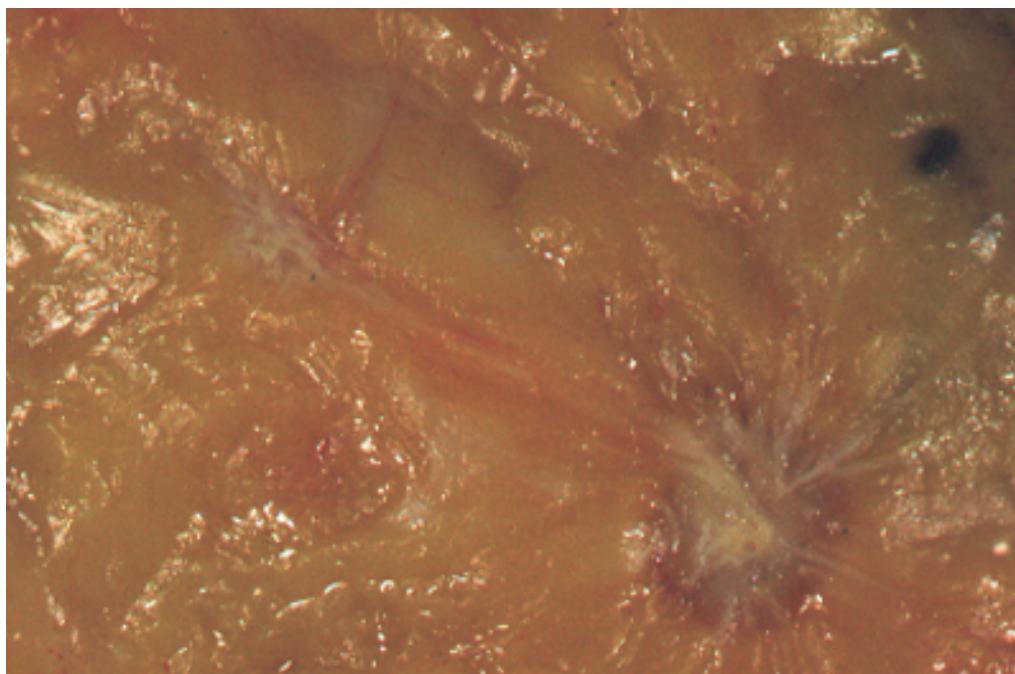


Figura 17: Aspecto macroscópico de un carcinoma bifocal.

Variables generales

La edad media de las pacientes entre del grupo de lesiones múltiples fue de 52.58 ± 11.82 (rango de 26 a 86) años, siendo algo menor respecto al grupo control en el que era de 54.91 ± 14.14 (rango de 29 a 94) años. La diferencia en la edad fue estadísticamente significativa ($p=0.015$).

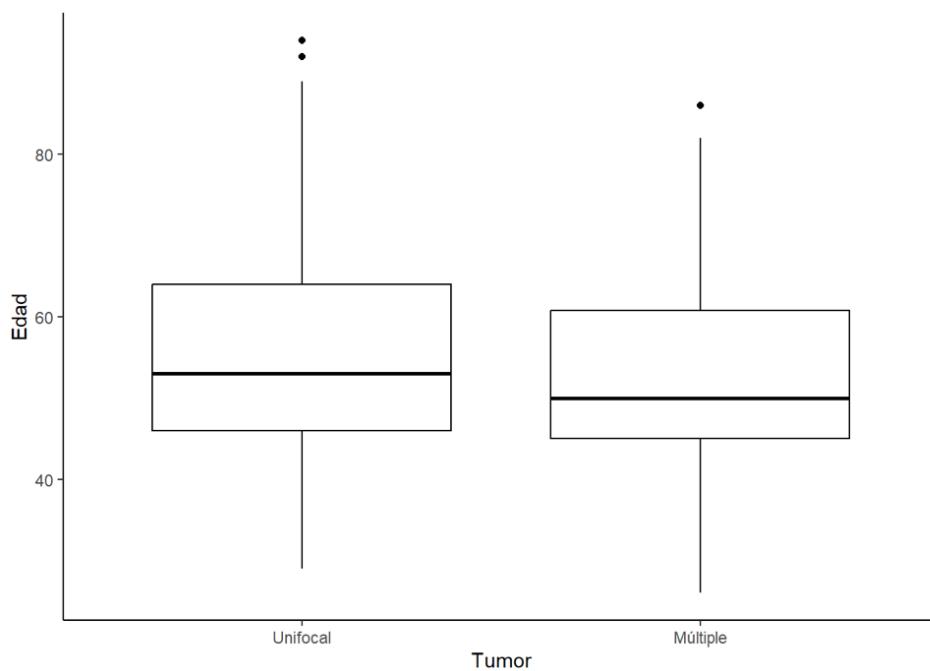


Figura 18: Diagrama de cajas simple de edad por multiplicidad o no del tumor

El índice de masa corporal (IMC) fue similar en ambos grupos, siendo de 25.52 ± 5.36 (rango 3 a 44) en el grupo de lesiones múltiples y de 25.05 ± 4.23 (rango de 15 a 42) en el grupo control. La diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0.33$).

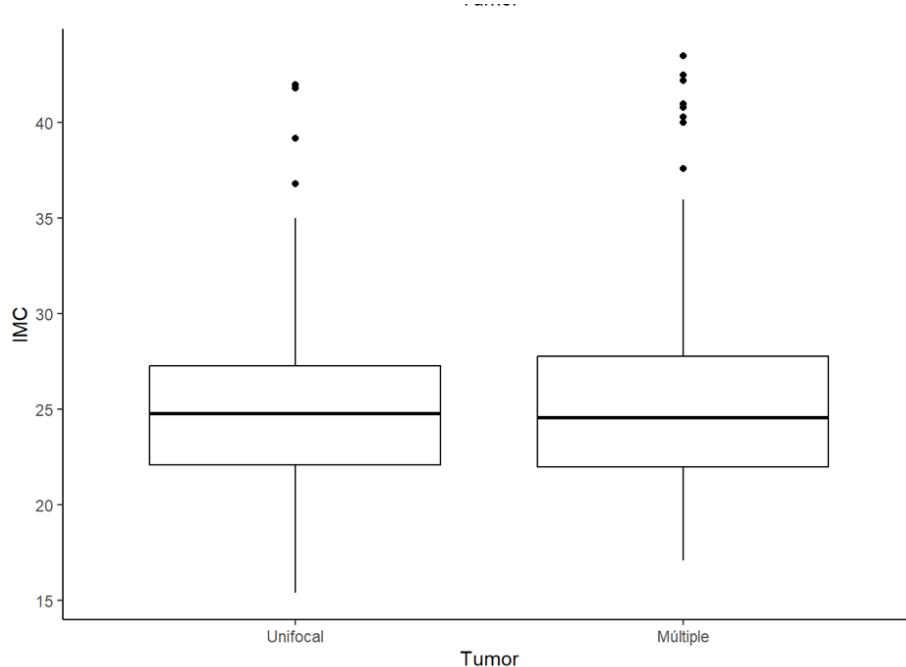
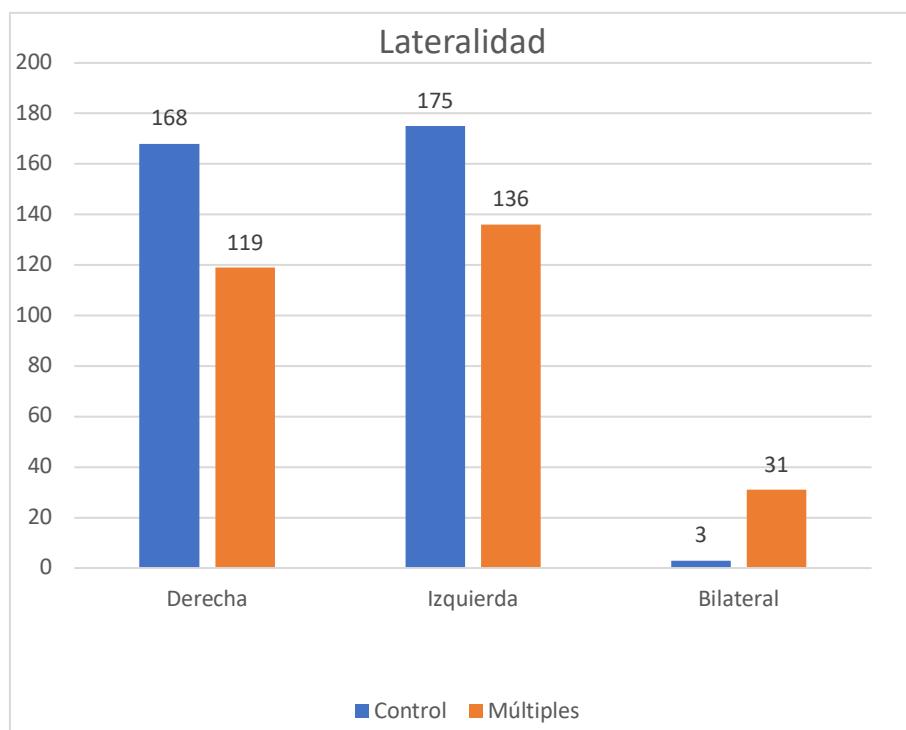


Figura 19: Diagrama de cajas simple de IMC por multiplicidad o no del tumor

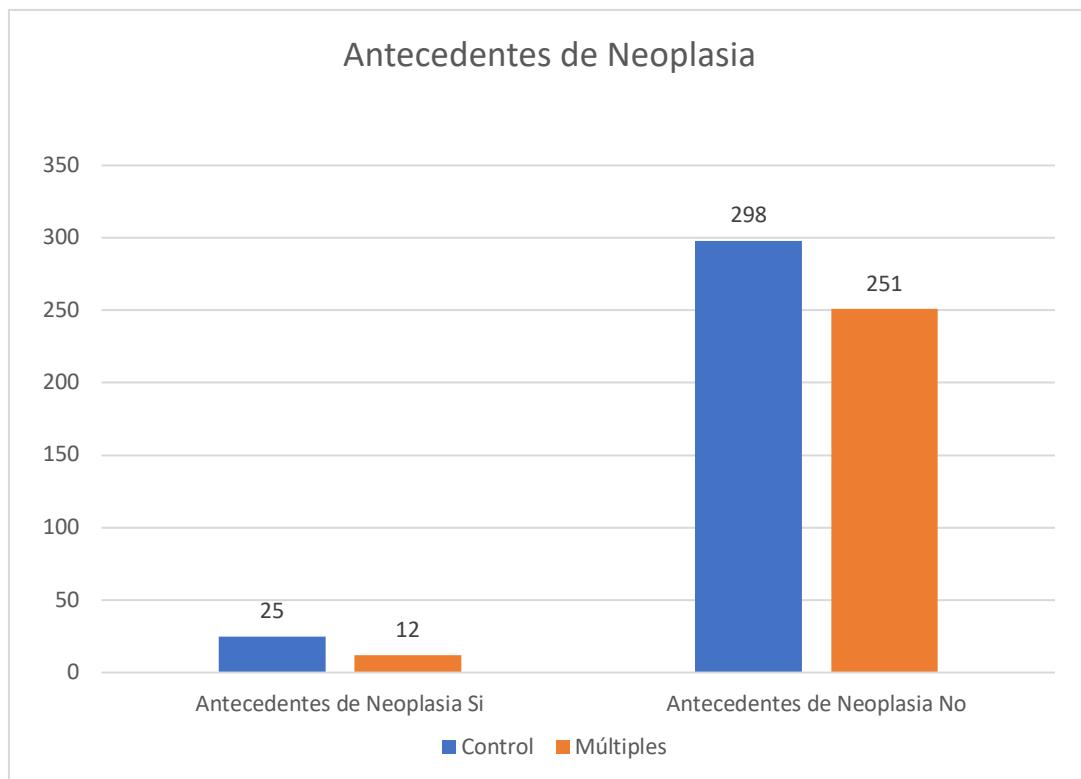
Respecto a la lateralidad, fue similar entre ambos grupos. En el grupo de lesiones múltiples, 119 (42%) pacientes tenían la lesión en la mama derecha y 136 (48%) en la izquierda, en el grupo control, 168 (49%) de las lesiones estaban en la mama derecha y 175 (51%) en la mama izquierda. No obstante, la presencia de lesiones únicas o múltiples de forma bilateral sí que fue distinta entre ambos grupos, siendo la bilateralidad más frecuente en el grupo de pacientes con lesiones múltiples en las que había 31 (11%) pacientes respecto a las 3 (0.9%) del grupo control. Esta diferencia fue estadísticamente significativa, $p<0.001$).



	Control		Múltiples		Total
	N	%	N	%	
Derecha	168	49%	119	42%	287
Izquierda	175	51%	136	48%	311
Bilateral	3	1%	31	11%	34
Total	346		286		632

Figura 20: Diagrama de barras de lateralidad por multiplicidad o no

Los antecedentes familiares de neoplasia fueron similares en ambos grupos. Se constataron en 12 (4.6%) pacientes del grupo de lesiones múltiples y en 25 (7.7%) del grupo control. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0.12$).



	Control		Múltiples		Total
	N	%	N	%	
Antecedentes de Neoplasia					
Si	25	8%	12	5%	37
Antecedentes de Neoplasia					
No	298	92%	251	95%	549
Total	323		263		586

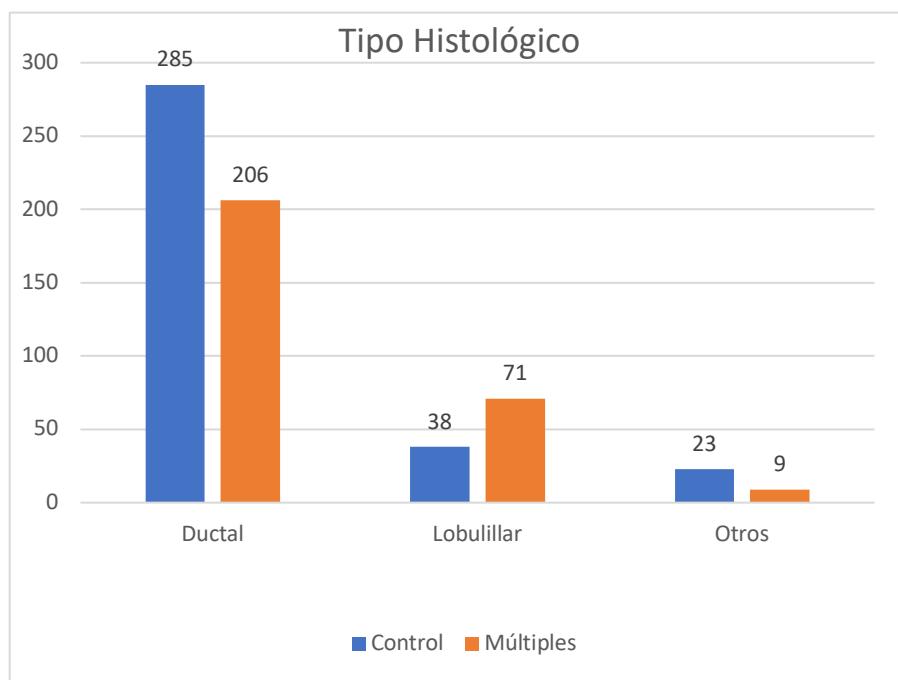
Figura 21: Diagrama de barras de antecedentes de neoplasia por multiplicidad o no

Variables patológicas

Respecto a las variables patológicas, se consideraron: tipo histológico, grado histológico, presencia de componente intraductal, afectación ganglionar, realización de la técnica

del ganglio centinela y estatus de este, estatus de otros ganglios no centinela y finalmente el resultado del estudio citológico cuando este se llevó a cabo.

El tipo histológico más frecuente en ambos grupos fue el carcinoma infiltrante no especial (Ductal, NOS) (CDI): 206 (72%) casos en el grupo de lesiones múltiples y 285 (82%) en el grupo control. El carcinoma lobulillar infiltrante (CLI) se diagnosticó en 71 (25%) casos del grupo de lesiones múltiples y en 38 (11%) casos del grupo control. En 9 (3.1%) casos del grupo de lesiones múltiples y en 23 (6.6%) de casos del grupo control se diagnosticaron tumores de otro tipo histológico (micropapilar, mucinoso, tubular...). Se observó una mayor frecuencia de carcinoma lobulillares en el grupo de lesiones múltiples con una diferencia estadísticamente significativa ($p<0.001$).



	Control		Múltiples		Total
	N	%	N	%	
Ductal	285	82%	206	72%	491
Lobulillar	38	11%	71	25%	109
Otros	23	7%	9	3%	32
Total	346		286		632

Figura 22: Diagrama de barras de tipo histológico por multiplicidad o no

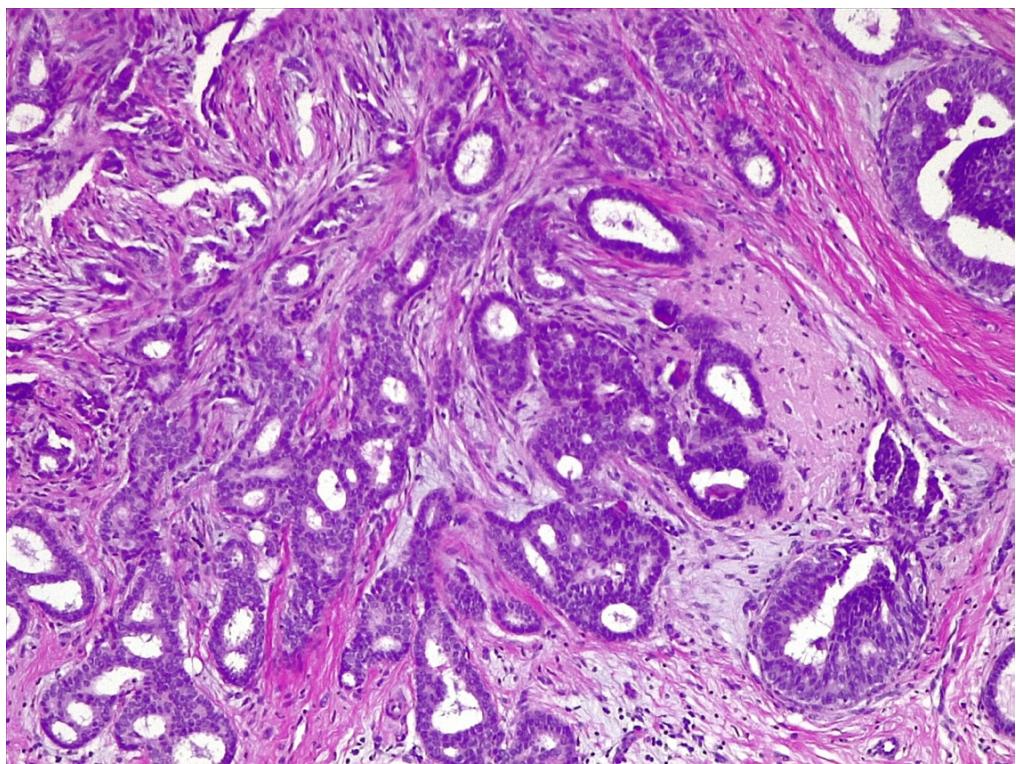


Figura 23: Carcinoma infiltrante de tipo no especial (Ductal, NOS). Lesión constituida por una proliferación de glándulas que infiltran en estroma.

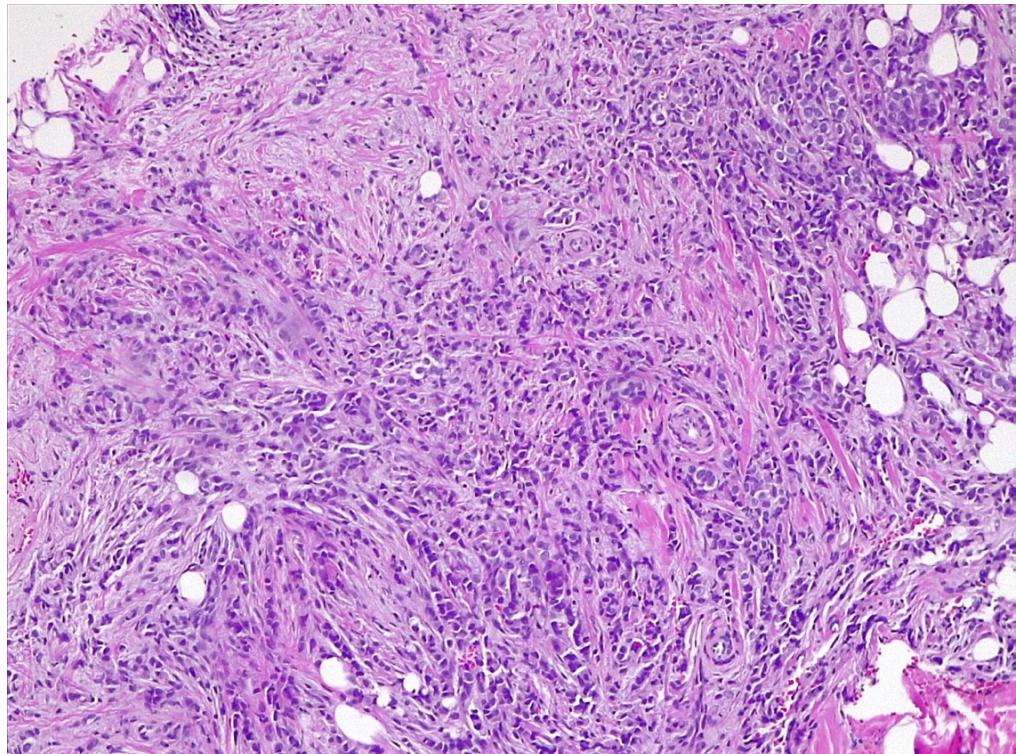


Figura 24: Carcinoma lobulillar infiltrante. Lesión formada por hileras de células atípicas que infiltran en estroma.

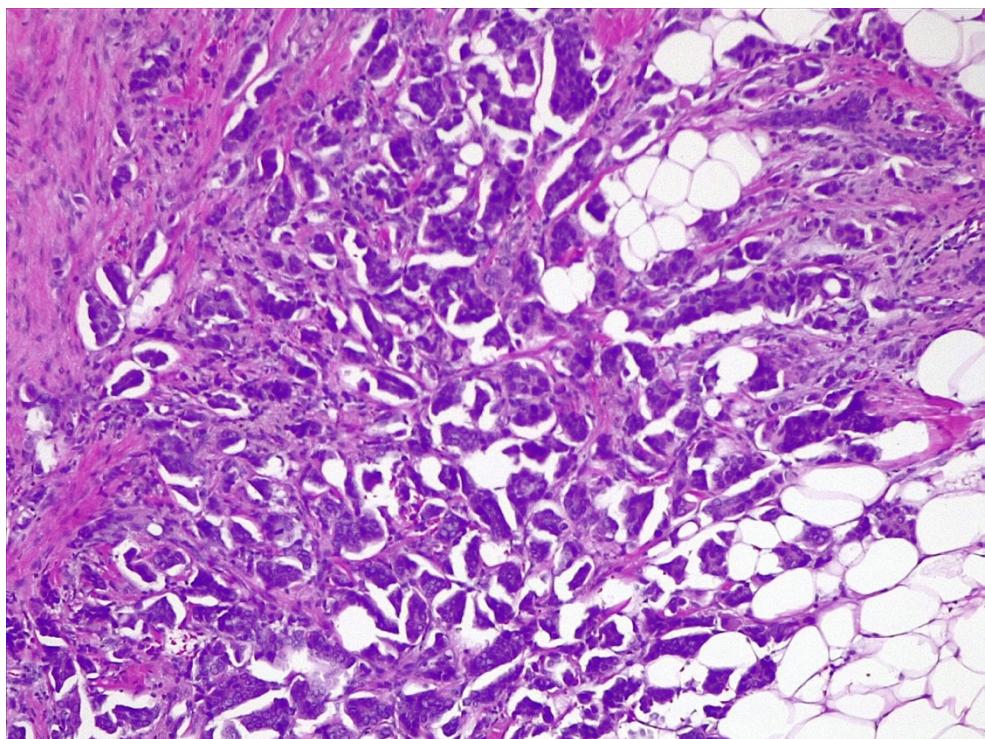


Figura 25: Carcinoma micropapilar infiltrante. Lesión formada por pequeños nidos pseudopapilares en un espacio ópticamente vacío.

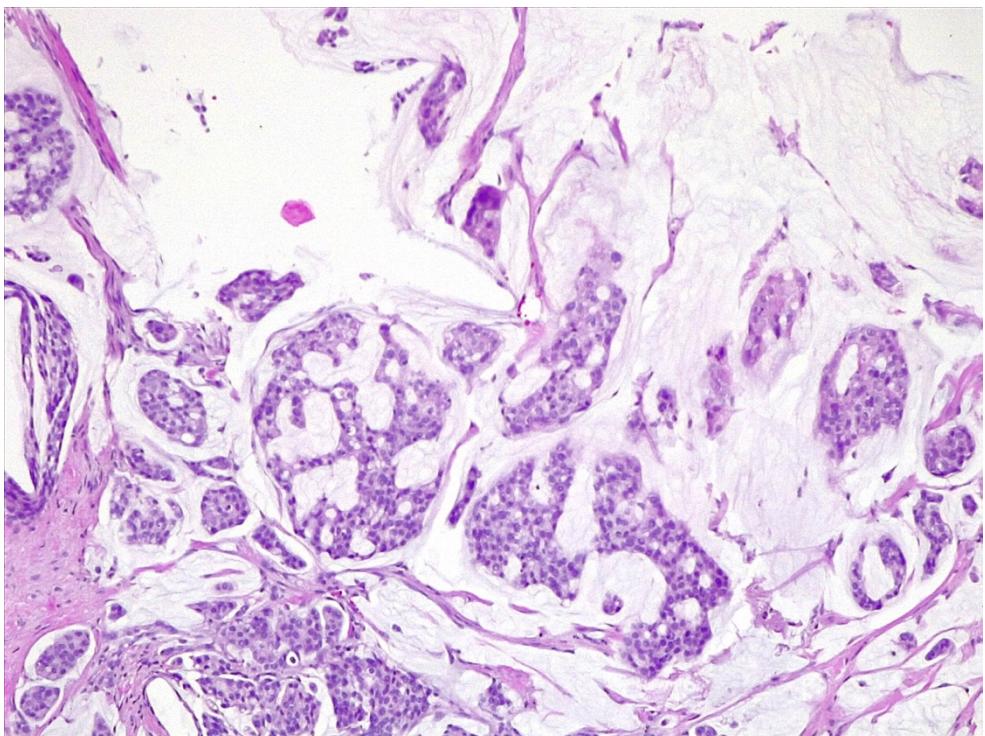


Figura 26: Carcinoma mucinoso. Nidos de células epiteliales con escasa atipia en lagos de mucina.

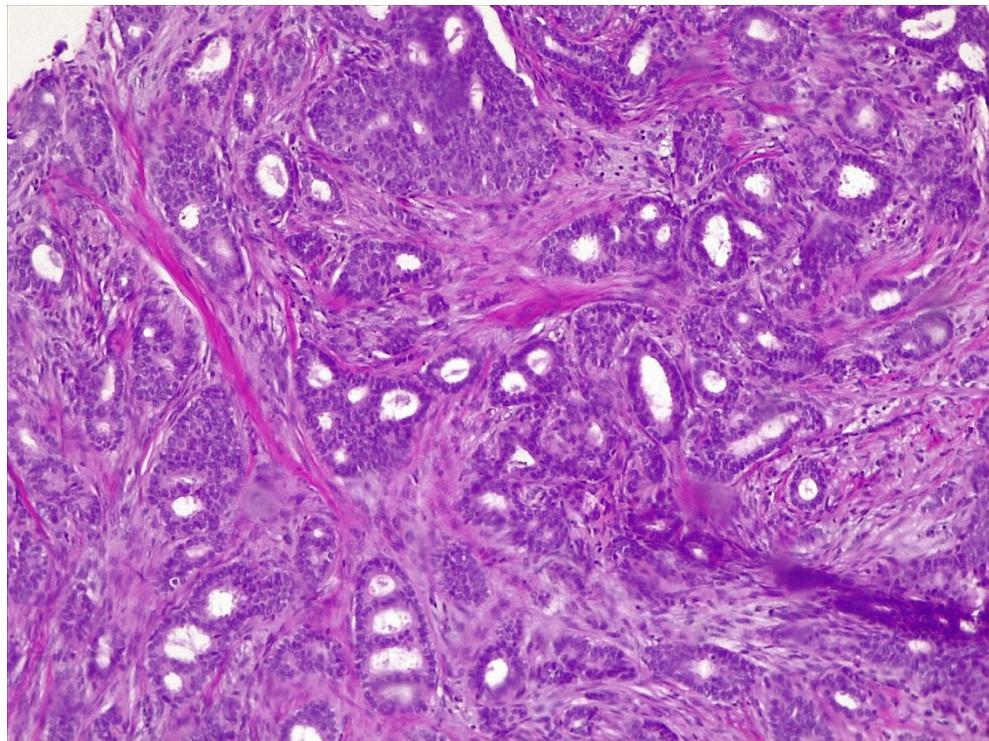
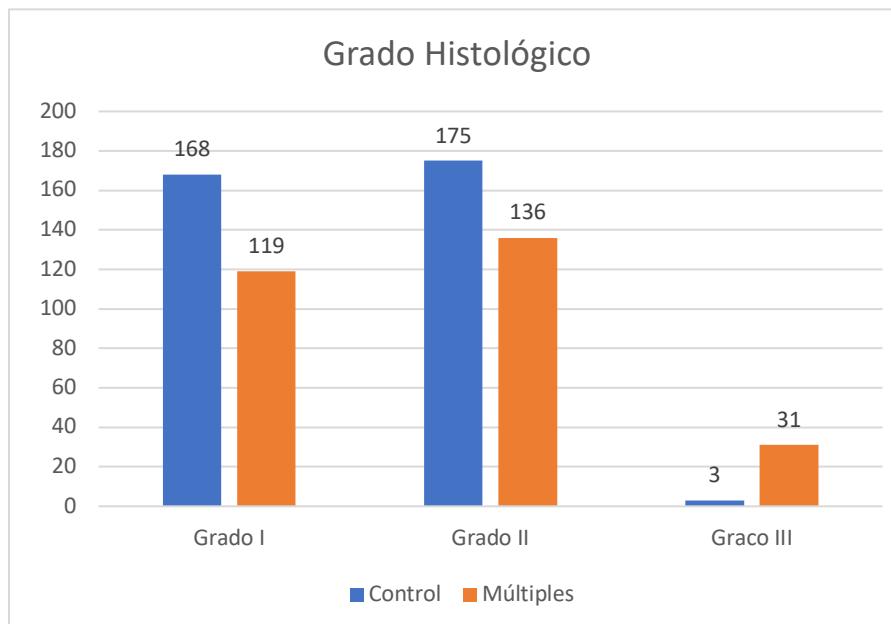


Figura 27: Carcinoma tubular. Lesión de patrón infiltrante con formación de túbulos. Alguno de ellos con forma espiculada.

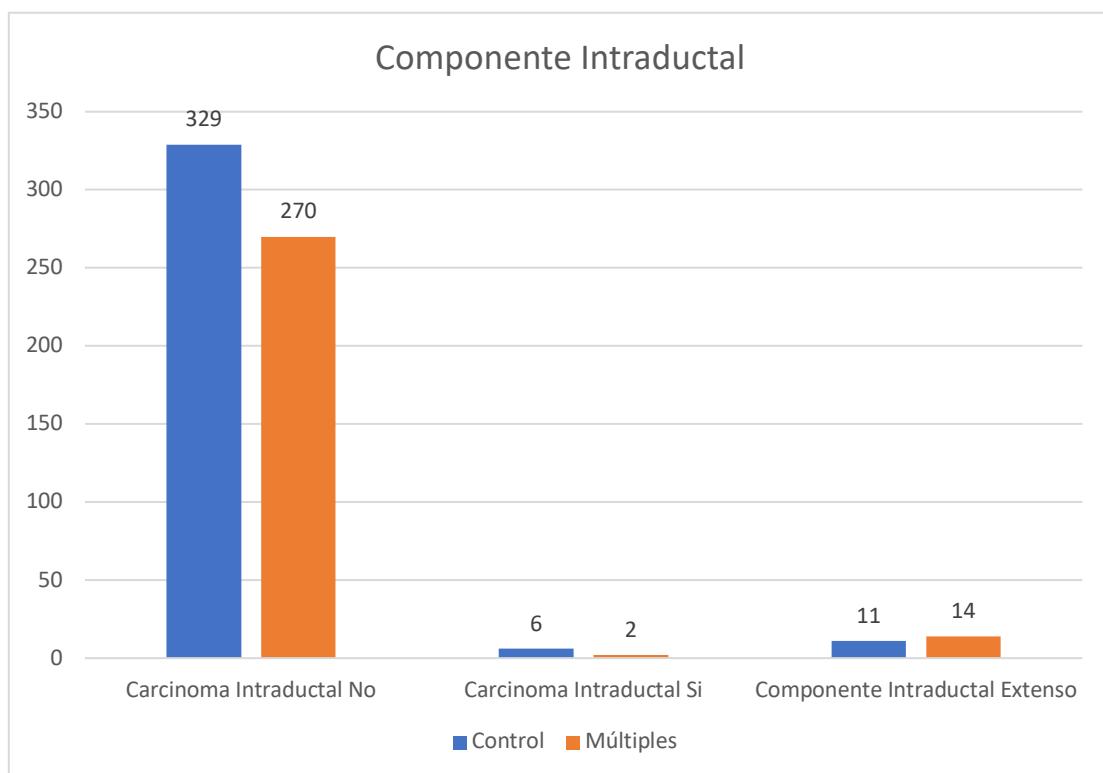
Respecto al grado histológico, en el grupo de lesiones múltiples, 142 (50%) casos fueron grado I, 118 (41%) fueron grado II y 26 (9.1%) casos fueron grado III. En el grupo control, 192 (55%) casos fueron grado I, 123 (36%) fueron grado II y 31 (9.0%) casos fueron grado III. En ambos grupos, el grado I fue el más frecuente, no observándose diferencias estadísticamente significativas ($p=0.31$).



	Control		Múltiples		Total
	N	%	N	%	
Grado I	168	49%	119	42%	287
Grado II	175	51%	136	48%	311
Grado III	3	1%	31	11%	34
Total	346		286		632

Figura 28: Diagrama de barras de grado histológico por multiplicidad o no

En el grupo de lesiones múltiples, 270 (94%) de los casos no presentaban carcinoma intraductal asociado a las lesiones infiltrantes. En el grupo control, 329 (95%) casos no mostraban carcinoma intraductal asociado. En 2 (0.7%) casos del grupo de lesiones múltiples y en 6 (1.7%) del grupo control se detectó carcinoma intraductal asociado. En 14 (4.9%) casos del grupo de lesiones múltiples y en 11 (3.2%) del grupo control era un componente intraductal extenso. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=0.32$).



	Control		Múltiples		Total
	N	%	N	%	
Carcinoma Intraductal No	329	95%	270	94%	599
Carcinoma Intraductal Si	6	2%	2	1%	8
Componente Intraductal					
Extenso	11	3%	14	5%	25
Total	346		286		632

Figura 29: Diagrama de barras de componente intraductal por multiplicidad o no

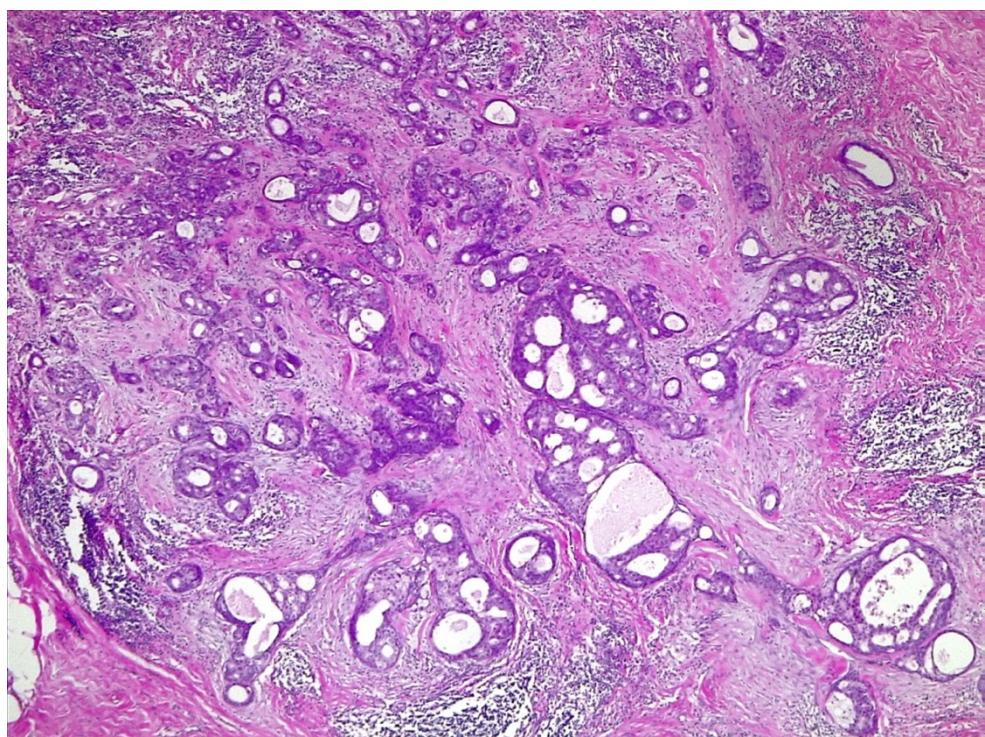
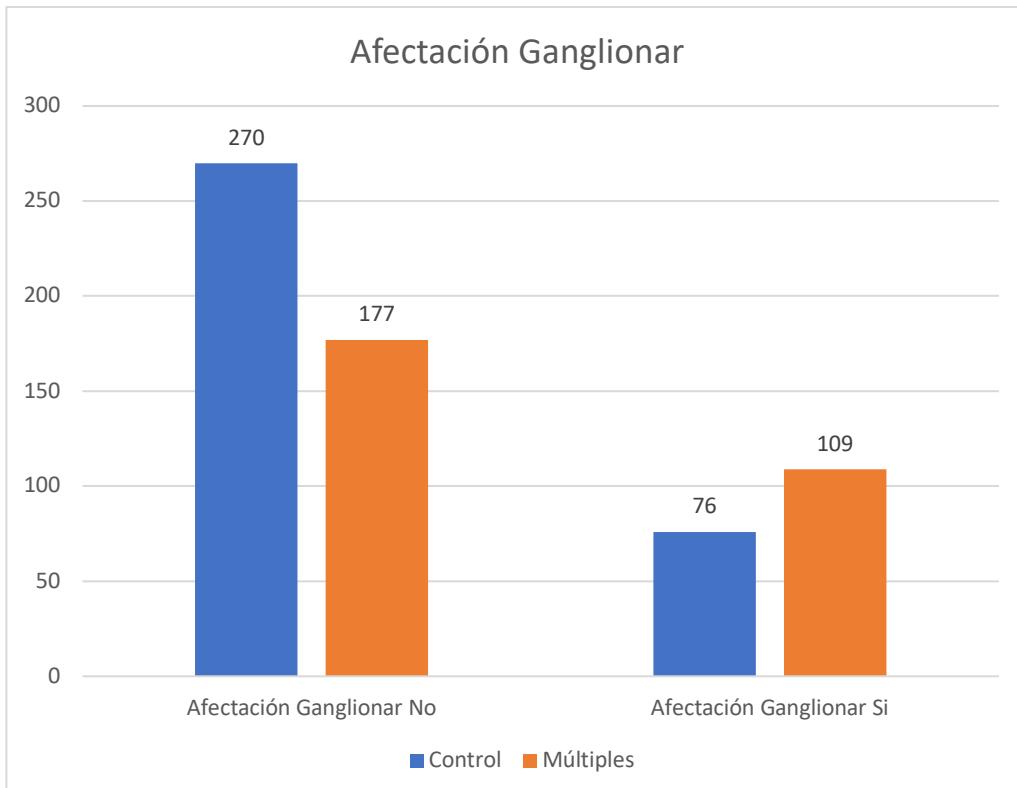


Figura 30: Componente intraductal extenso. Lesión infiltrante con componente intraductal entre medio y en la periferia.

En el grupo de pacientes con lesiones múltiples había 109 (38%) pacientes con metástasis ganglionares axilares, mientras que en el grupo control eran 76 (22%) las pacientes con afectación ganglionar. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p<0.001$).



	Control		Múltiples		Total
	N	%	N	%	
Afectación Ganglionar					
No	270	78%	177	62%	447
Afectación Ganglionar					
Si	76	22%	109	38%	185
Total	346		286		632

Figura 31: Diagrama de barras de afectación ganglionar por multiplicidad o no

Respecto al sistema de estadificación ganglionar, pudo llevarse a cabo la técnica de la biopsia selectiva del ganglio centinela en 158 (55%) casos del grupo de lesiones múltiples y en 231 (67%) del grupo control. De forma estadísticamente significativa ($p<0.05$), la biopsia selectiva del ganglio centinela no se pudo realizar en el grupo de lesiones múltiples. Atendiendo al tipo de afectación del ganglio centinela, en el grupo de lesiones múltiple en 115 (73%) era negativo, 2 (1%) células tumorales aisladas, 15 (9%) micrometástasis y 26 (16%) macrometástasis. En el grupo control, 191 (63%) era negativo, 14 (6%) células tumorales aisladas, 5 (2%) micrometástasis y 21 (9%) macrometástasis.

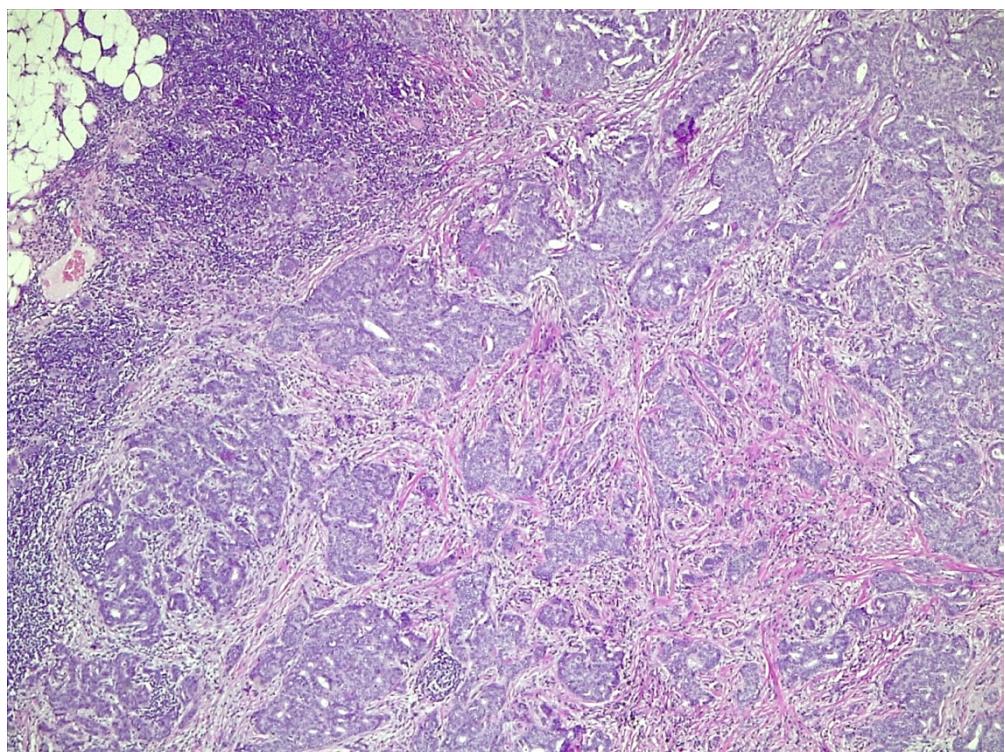


Figura 32: Macrometástasis. Infiltración del ganglio linfático por células neoplásicas que mide más de 2 mm.

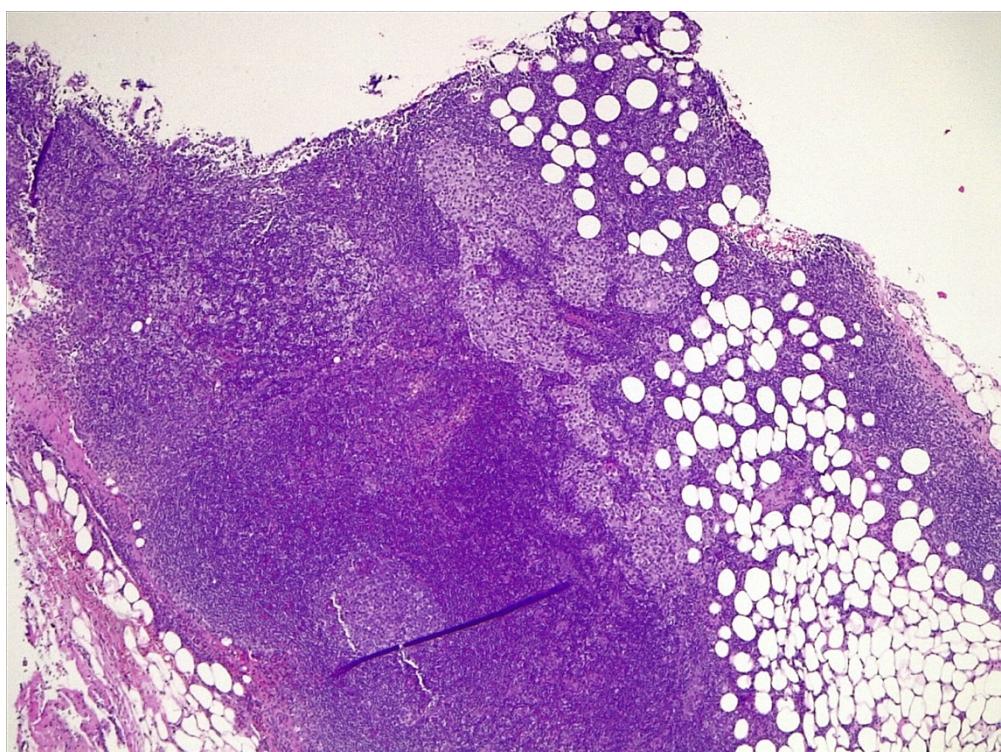


Figura 33: Micrometástasis. Infiltración del ganglio linfático por células neoplásicas que mide menos de 2 mm.

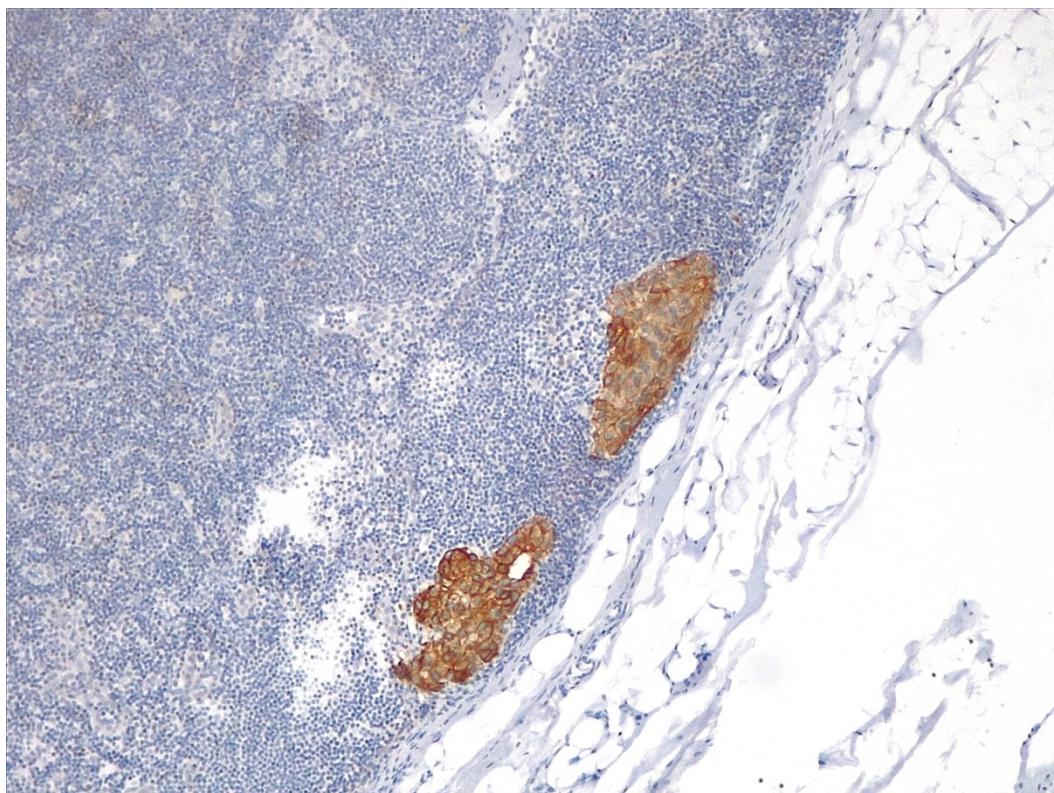
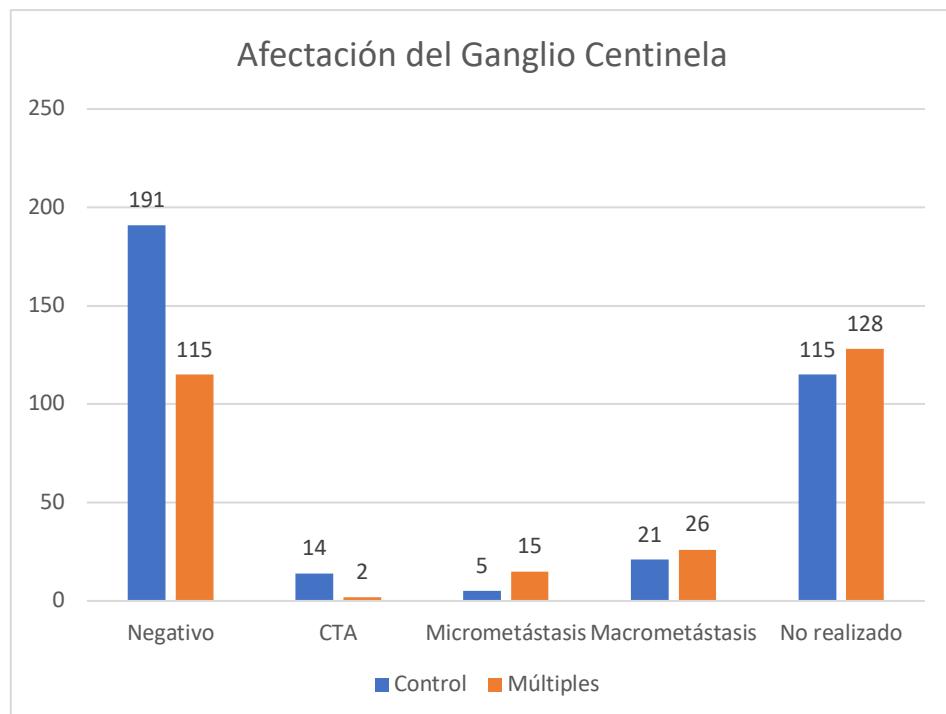


Figura 34: Células tumorales aisladas. Infiltración del ganglio linfático por células neoplásicas que mide menos de 0.2 mm.

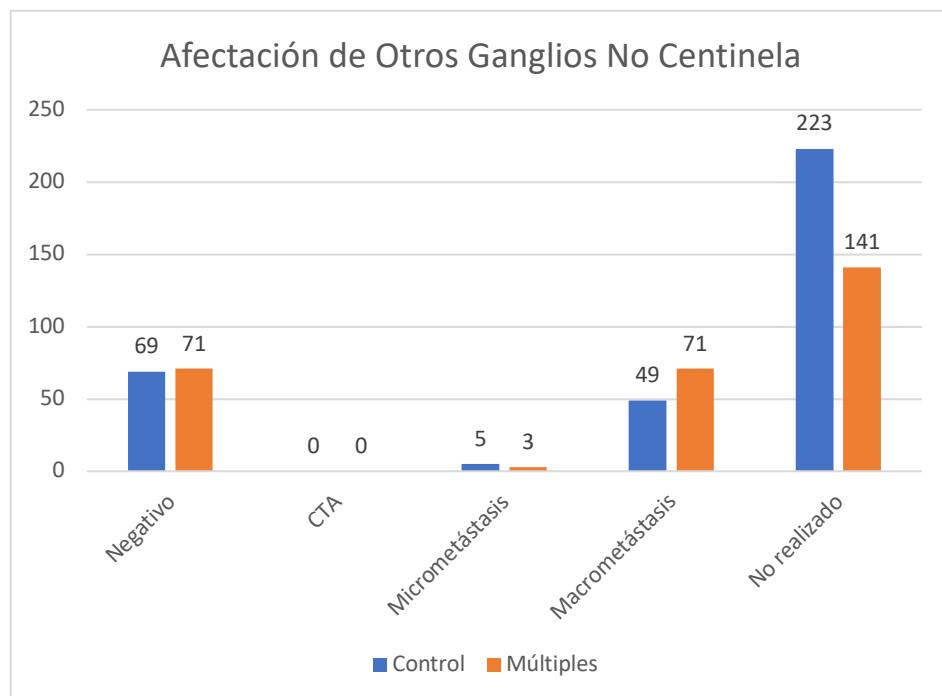


	Control		Múltiples		Total
	N	%	N	%	
Negativo	191	55%	115	40%	306

CTA	14	4%	2	1%	16
Micrometástasis	5	1%	15	5%	20
Macrometástasis	21	6%	26	9%	47
No realizado	115	33%	128	45%	243
Total	346		286		632

Figura 35: Diagrama de barras de afectación del ganglio centinela por multiplicidad o no

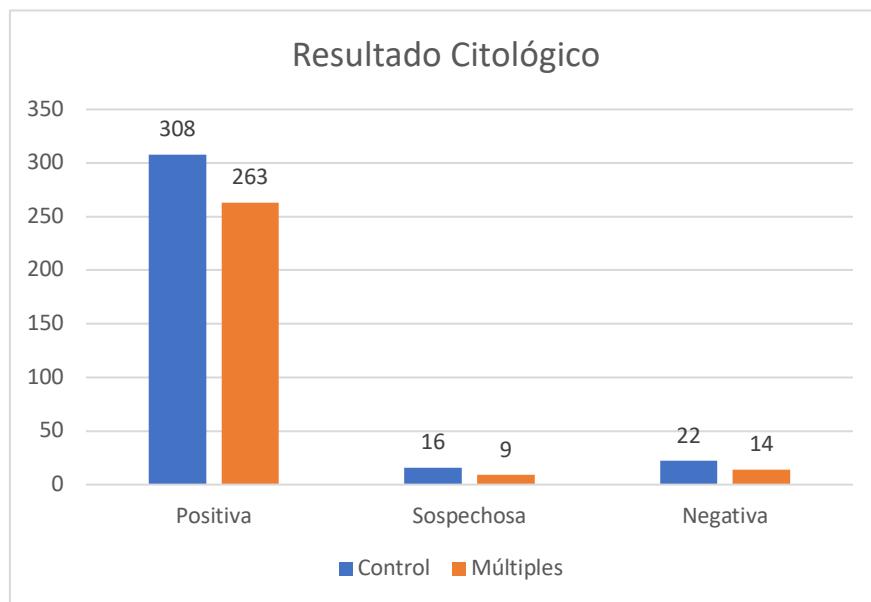
En aquellos casos en los que se practicó linfadenectomía axilar, de forma directa, en la fase de validación de la técnica de la biopsia selectiva del ganglio centinela o por afectación del ganglio centinela, el estado de otros ganglios linfáticos fue en el grupo de lesiones múltiples negativo en 71 (25%) casos, micrometástasis en 3 (1%) casos, y macrometástasis en 71 (25%) casos. En el grupo control el estatus fue negativo en 69 (20%) casos, micrometástasis en 5 (1%) casos y macrometástasis en 49 (14%). No hay diferencia estadísticamente significativa en cuanto al tipo de afectación de otros ganglios no centinela ($p=0.05$).



	Control		Múltiples		Total
	N	%	N	%	
Negativo	69	20%	71	25%	140
CTA	0	0%	0	0%	0
Micrometástasis	5	1%	3	1%	8
Macrometástasis	49	14%	71	25%	120
No realizado	223	64%	141	49%	364
Total	346		286		632

Figura 36: Diagrama de barras de afectación de otros ganglios no centinela por multiplicidad o no

El estudio citológico de la lesión primaria fue positiva en 263 (92%) y sospechosa en 9 (3%) de los casos de lesiones múltiples, y positivo en 308 (89%) y sospechosa en 16 (5%) de los casos del grupo control. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0.45$).



	Control		Múltiples		Total
	N	%	N	%	
Positiva	308	89%	263	92%	571
Sospechosa	16	5%	9	3%	25

Negativa	22	6%	14	5%	36
Total	346		286		632

Figura 37: Diagrama de barras de resultado citológico por multiplicidad o no

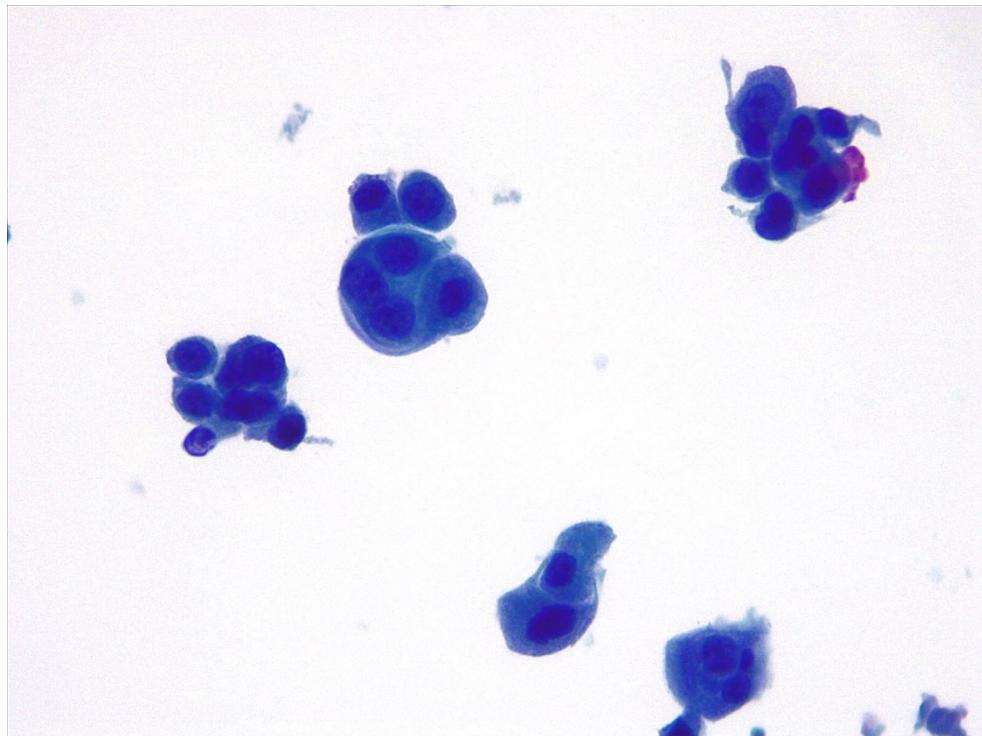
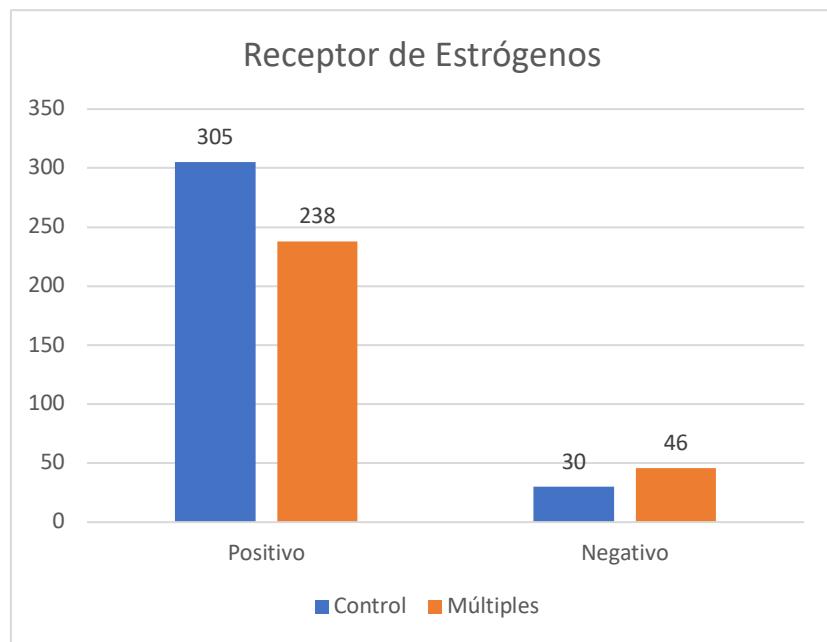


Figura 38: Citología. Grupos de células con núcleo aumentado de tamaño, irregular e hipercromático con escaso citoplasma sugestivos de proceso maligno.

Factores pronósticos y predictivos

En el apartado de factores pronósticos se evaluaron los receptores de estrógenos, progesterona, HER2, Ki67 y el perfil molecular subrogado.

El estatus de receptores estrogénicos en el grupo de lesiones múltiples fue positivo en 238 (84%) casos y en el grupo control en 305 (89%). Esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0.076$).



	Control		Múltiples		Total
	N	%	N	%	
Positivo	305	91%	238	84%	543
Negativo	30	9%	46	16%	76
Total		335	284	619	

Figura 39: Diagrama de barras de receptores estrogénicos por multiplicidad o no

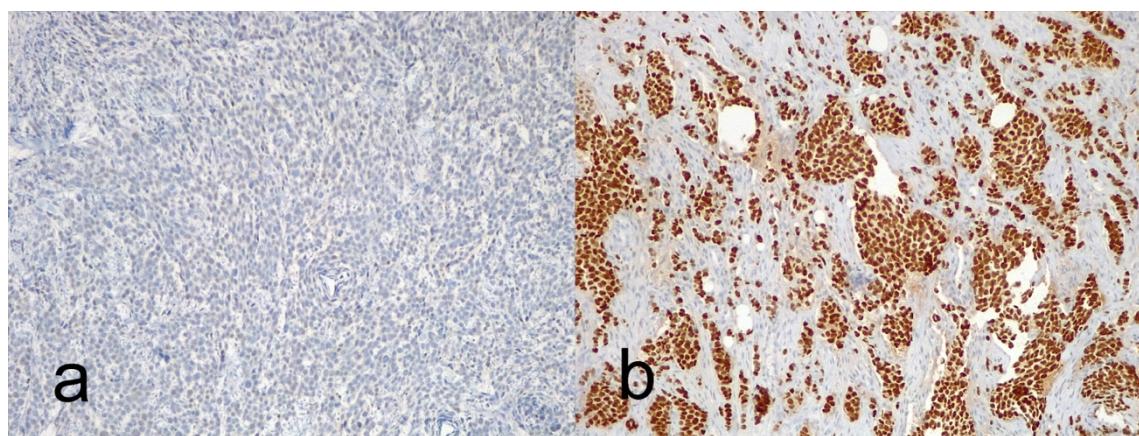
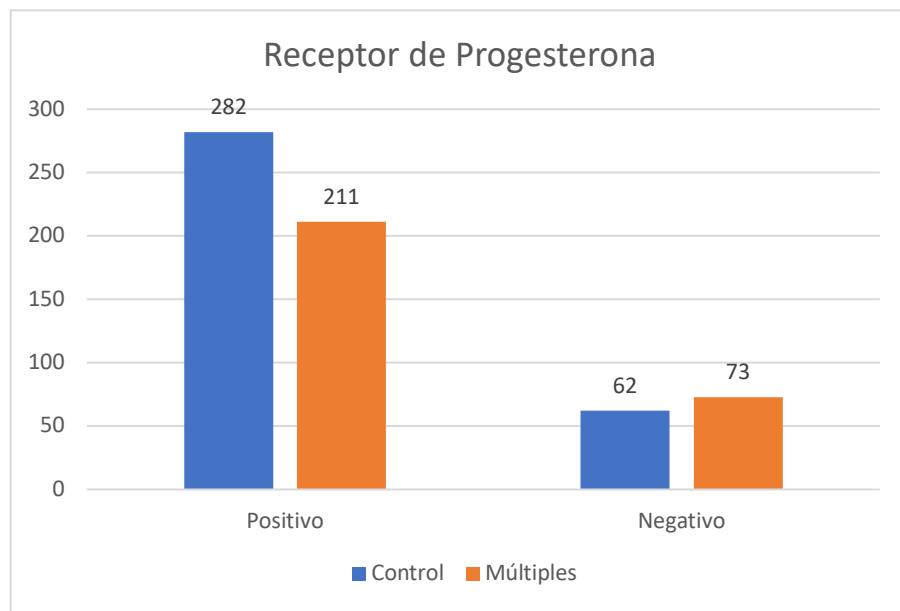


Figura 40: Expresión de receptor de estrógenos. **(a)** Expresión negativa **(b)** Positividad nuclear en más del 90% de núcleos de células tumorales.

El estatus de receptor de progesterona en el grupo de lesiones múltiples fue positivo en 211 (74%) casos y en el grupo control en 282 (82%). Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p<0.05$) de forma que el grupo de lesiones múltiples presentó con mayor frecuencia lesiones con receptor de progesterona negativo.



	Control		Múltiples		Total
	N	%	N	%	
Positivo	282	82%	211	74%	493
Negativo	62	18%	73	26%	135
Total	344		284		628

Figura 41: Diagrama de barras de receptores de progesterona por multiplicidad o no

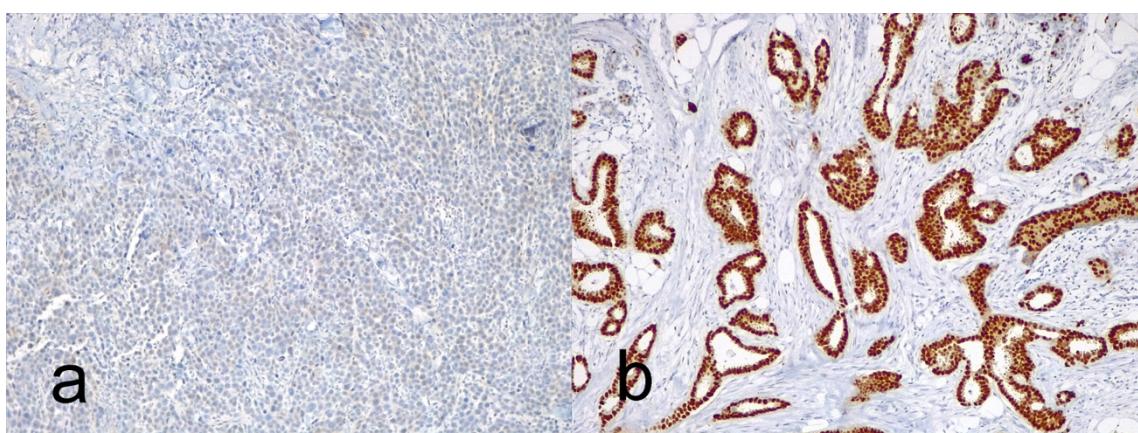
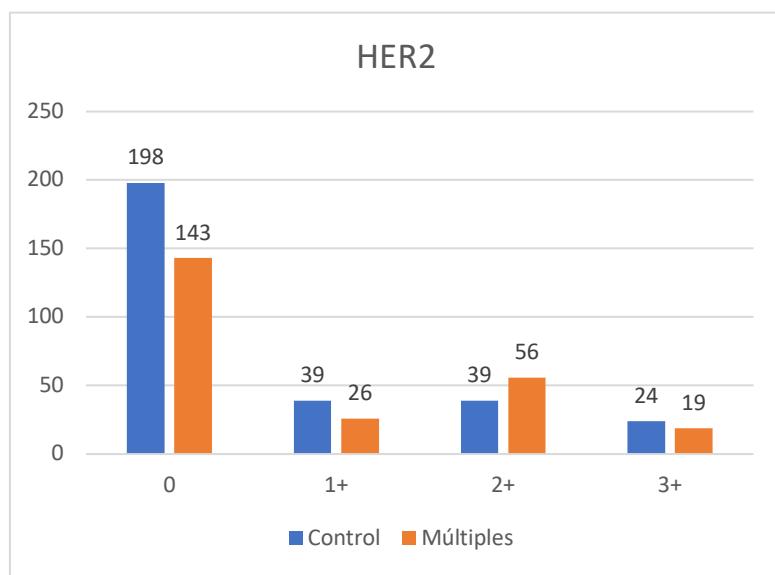


Figura 42: Expresión de receptor de progesterona. (a) Expresión negativa (b) Positividad nuclear en más del 90% de núcleos de células tumorales.

El estatus de HER2 fue en el grupo de lesiones múltiples 0 en 143 (59%) de casos, 1+ en 26 (11%) de casos, 2+ en 56 (23%) y 3+ en 19 (8%) de casos. En el grupo control fue 0 en 198 (66%) de casos, 1+ en 39 (13%) de casos, 2+ en 39 (13%) y 3+ en 24 (8%) de casos. Esta distribución en cuanto a la negatividad (0 y 1+) y positividad (3+), no fue estadísticamente significativa ($p=0.7$).

En los casos HER 2 2+ en se efectuó FISH en 41 casos del grupo de lesiones múltiples y estuvo amplificado en 5 (12%) casos. En el grupo control se realizó FISH en 31 casos y estuvo amplificado en 9 (29%).



	Control		Múltiples		Total
	N	%	N	%	
0	198	66%	143	59%	341
1+	39	13%	26	11%	65
2+	39	13%	56	23%	95
3+	24	8%	19	8%	43
Total	300		244		544

Figura 43: Diagrama de barras de HER2 por multiplicidad o no

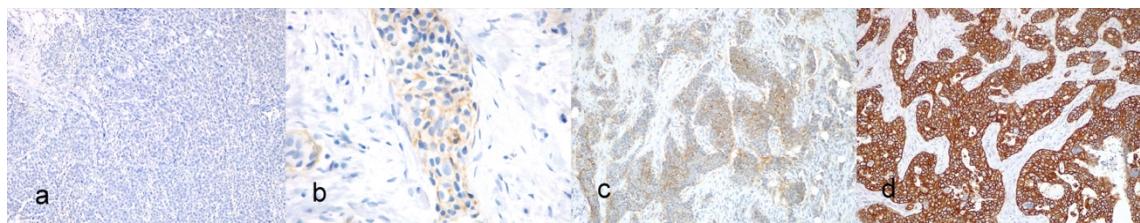


Figura 44: Expresión de HER2. (a) Negativo 0, (b) Negativo 1+, (c) Equívoco 2+ y (d) Positivo 3+.

En relación con el valor del índice proliferativo medido con Ki67 fue 16.18 ± 16.31 (rango 2-90) % y en el grupo control de 15.21 ± 14.95 (rango 1-80) %. La diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0.56$)

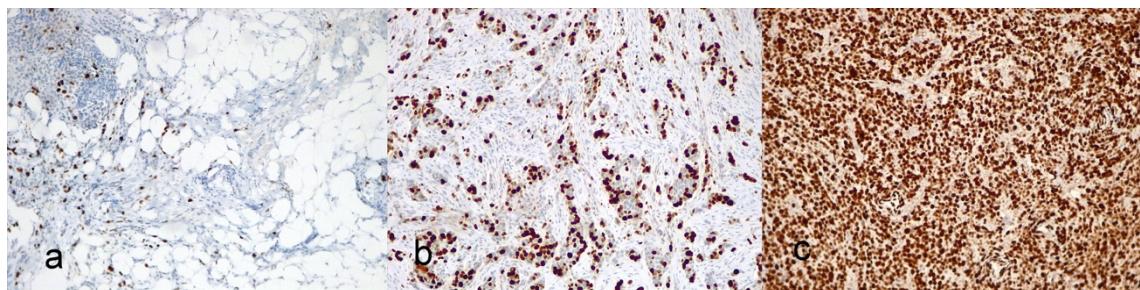


Figura 45: Expresión de Ki67. (a) Tinción nuclear positiva en un 10% de los núcleos. (b) Tinción nuclear positiva en un 40% de los núcleos. (c) Tinción nuclear positiva en más del 90% de los núcleos.

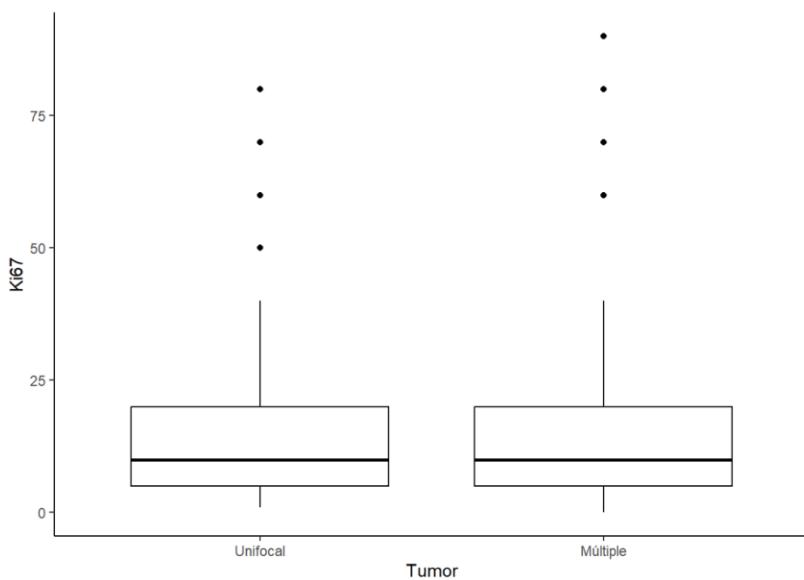
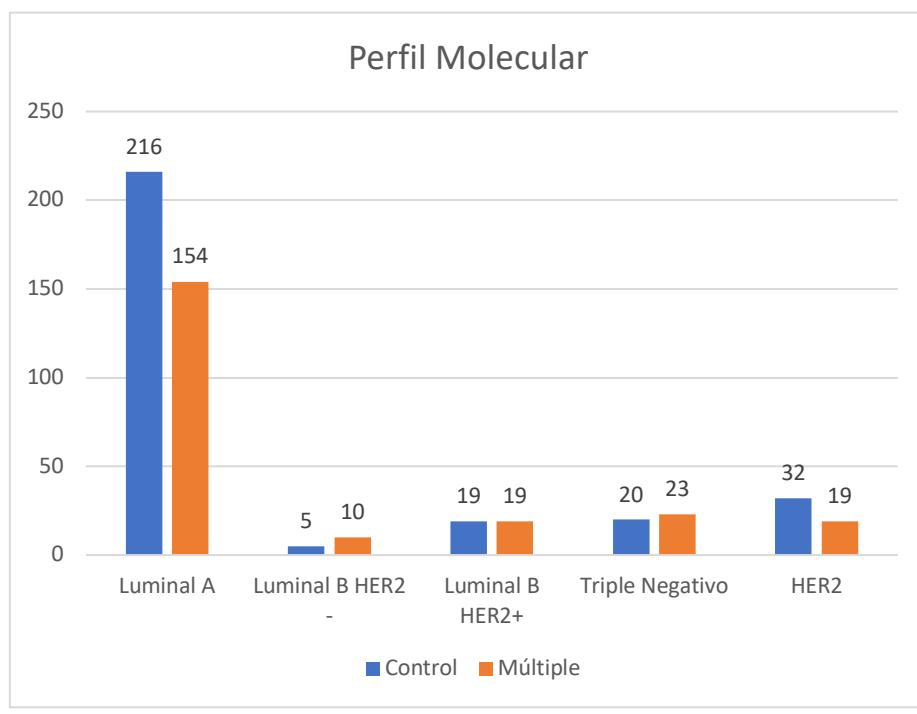


Figura 46: Diagrama de cajas simple de expresión de Ki67 por multiplicidad o no del tumor

Atendiendo a los resultados de estas variables inmunohistoquímicas, el perfil molecular subrogado fue en el grupo de lesiones múltiples: Luminal A en 154 (68%) casos, Luminal B HER2 negativo en 10 (4.4%) casos, Luminal B HER2 positivo en 19 (8.4%) casos, triple negativo en 23 (10%) casos y HER2 en 19 (8.4%) casos. En el grupo control: Luminal A en 216 (74%) casos, Luminal B HER2 negativo en 5 (1.7%) casos, Luminal B HER2 positivo en 19 (6.5%) casos, triple negativo en 20 (6.8%) casos y HER2 en 32 (11%) casos. Esta distribución no fue estadísticamente significativa ($p=0.14$)

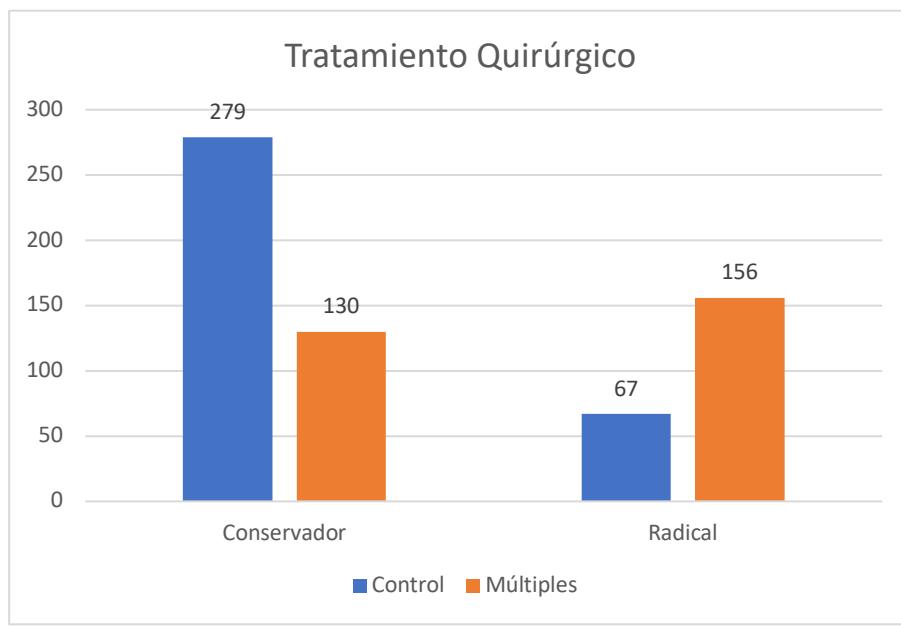


	Control		Múltiple		Total
	N	%	N	%	
Luminal A	216	74%	154	68%	370
Luminal B HER2					
-	5	2%	10	4%	15
Luminal B					
HER2+	19	7%	19	8%	38
Triple Negativo	20	7%	23	10%	43
HER2	32	11%	19	8%	51
Total	292		225		517

Figura 47: Diagrama de barras de perfil molecular por multiplicidad o no

Tipo de tratamiento

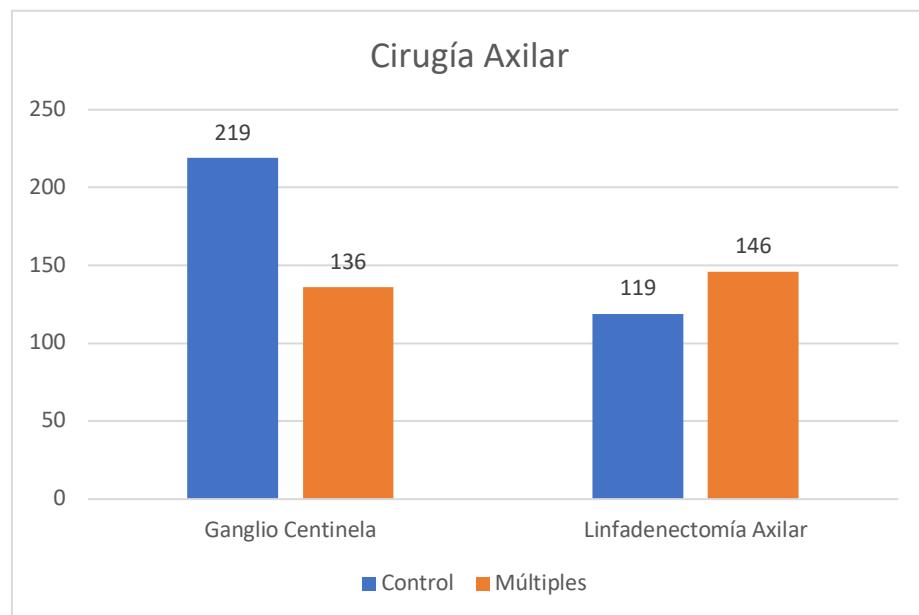
El tratamiento quirúrgico radical con mastectomía se llevó a cabo con mayor frecuencia en el grupo de lesiones múltiples con 156 (55%) casos respecto a los 67 (19%) casos del grupo control. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p<0.001$).



	Control		Múltiples		Total
	N	%	N	%	
Conservador	279	81%	130	45%	409
Radical	67	19%	156	55%	223
Total	346		286		632

Figura 48: Diagrama de barras de tratamiento quirúrgico por multiplicidad o no

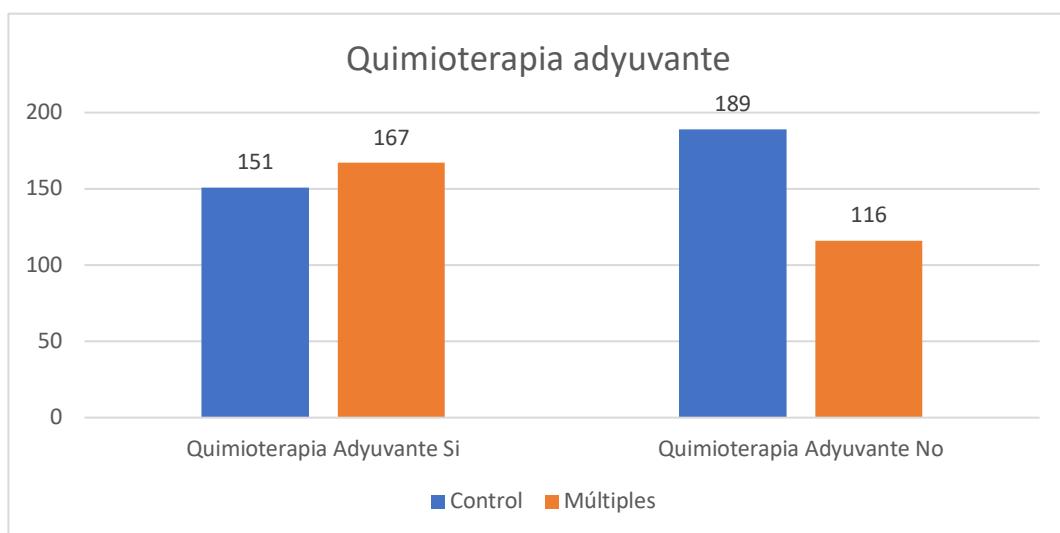
También la cirugía axilar consistente en linfadenectomía en lugar de la BSGC se llevó a cabo en más ocasiones en el grupo de lesiones múltiples con 146 (52%) casos respecto a los 119 (35%) casos del grupo control. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p<0.001$).



	Control		Múltiples		Total
	N	%	N	%	
Ganglio					
Centinela	219	65%	136	48%	355
Linfadenectomía					
Axilar	119	35%	146	52%	265
Total	338		282		620

Figura 49: Diagrama de barras de cirugía axilar por multiplicidad o no

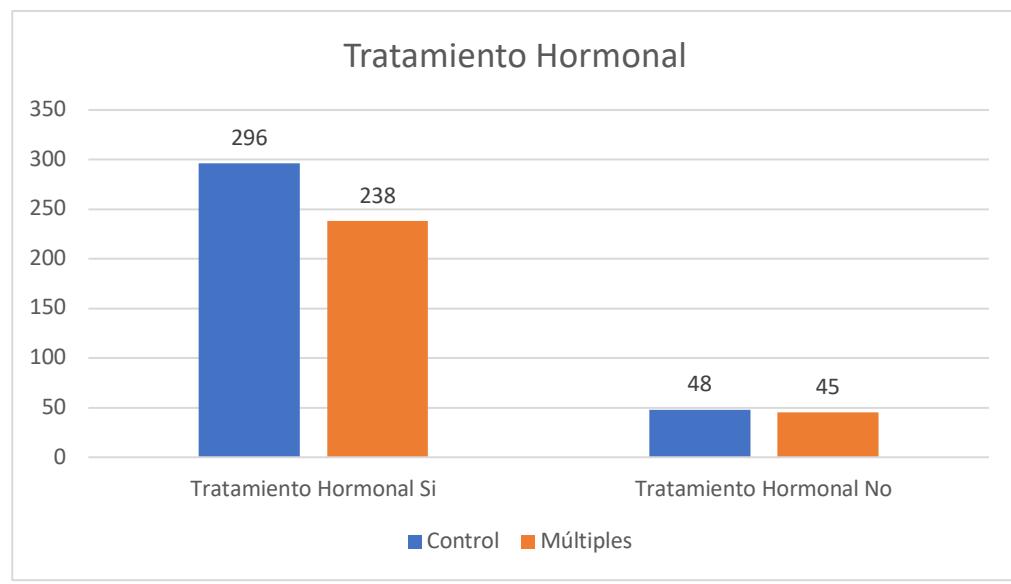
El tratamiento adyuvante con quimioterapia se realizó en 167 (59%) pacientes del grupo de lesiones múltiples, superior a los 151 (44%) casos del grupo control en los que se realizó este tratamiento. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p<0.001$).



	Control		Múltiples		Total
	N	%	N	%	
Quimioterapia Adyuvante					
Si	151	44%	167	59%	318
Quimioterapia Adyuvante					
No	189	56%	116	41%	305
Total	340		283		623

Figura 50: Diagrama de barras de quimioterapia adyuvante por multiplicidad o no

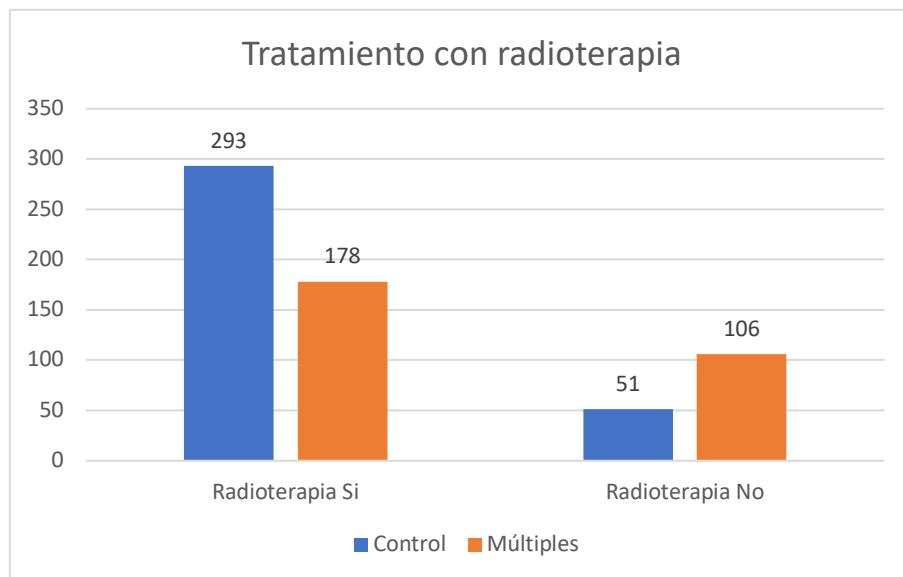
En cuanto al tratamiento con hormonoterapia se efectuó en 238 (84%) casos del grupo de lesiones múltiples y en 296 (86%) casos del grupo control. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0.49$).



	Control		Múltiples		Total
	N	%	N	%	
Tratamiento					
Hormonal Si	296	86%	238	84%	534
Tratamiento					
Hormonal No	48	14%	45	16%	93
Total	344		283		627

Figura 51: Diagrama de barras de tratamiento hormonal por multiplicidad o no

El tratamiento radioterápico se practicó con menos frecuencia en los casos de lesiones múltiples, en 178 (63%) casos respecto a los 293 (85%) del grupo control. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p<0.001$).

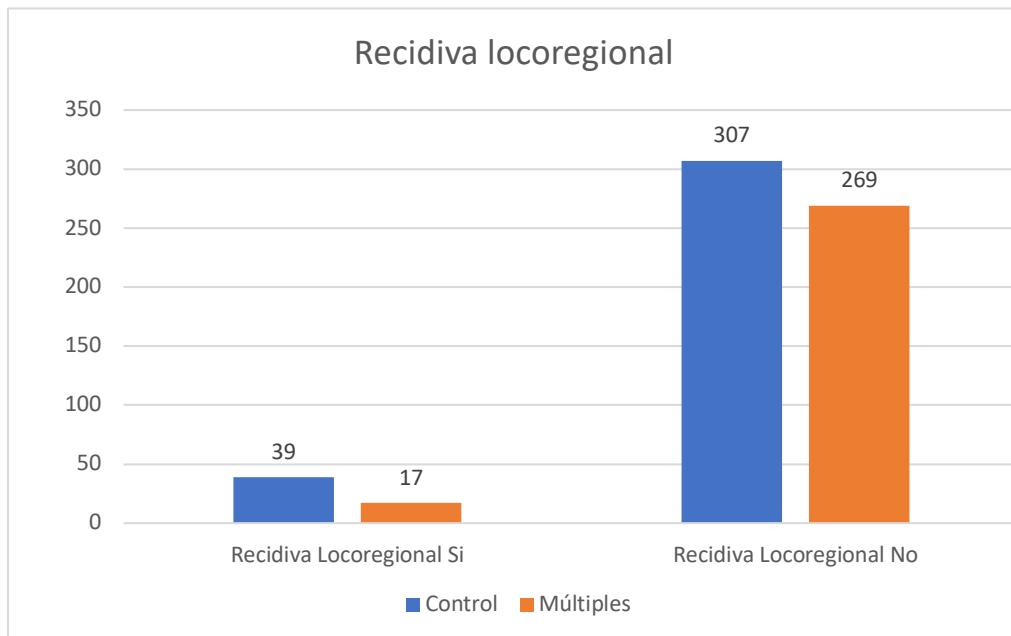


	Control		Múltiples		Total
	N	%	N	%	
Radioterapia					
Si	293	85%	178	63%	471
Radioterapia					
No	51	15%	106	37%	157
Total	344		284		628

Figura 52: Diagrama de barras de tratamiento radioterápico por multiplicidad o no

Evolución

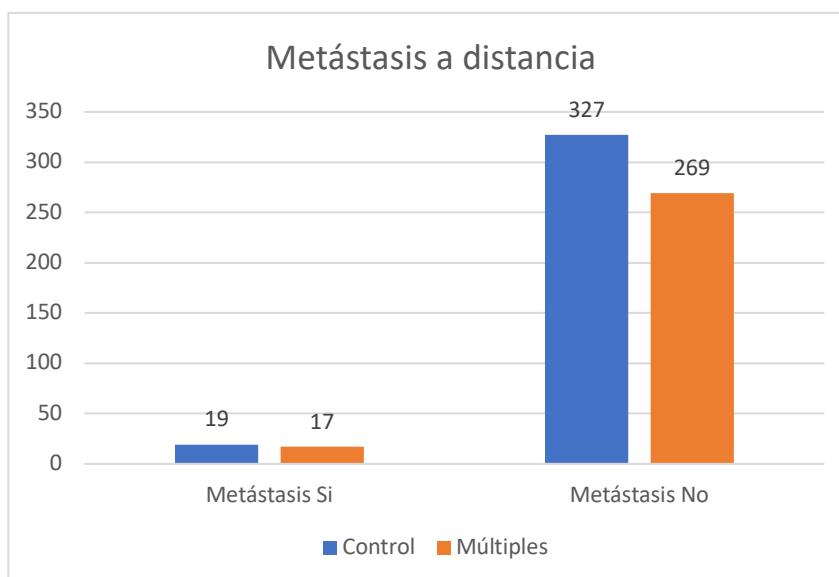
Se detectaron recidivas locoregionales en 17 (5.9%) casos del grupo de lesiones múltiples y fueron más frecuentes las 39 (11%) del grupo control. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p<0.05$).



	Control		Múltiples		Total
	N	%	N	%	
Recidiva Locoregional					
Si	39	11%	17	6%	56
No	307	89%	269	94%	576
Total	346		286		632

Figura 53: Diagrama de barras de recidiva locoregional por multiplicidad o no

La aparición de metástasis a distancia fue similar en ambos grupos. Se detectaron 17 (5.9%) casos en el grupo de lesiones múltiples y 19 (5.5%) casos en el grupo control. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0.086$).



Control		Múltiples		Total	
	N		%		
Metástasis					
Si	19	5%	17	6%	36
Metástasis					
No	327	95%	269	94%	596
Total	346		286		632

Figura 54: Diagrama de barras de metástasis a distancia por multiplicidad o no

Se detectaron 12 (4.2%) éxitos en el grupo de lesiones múltiples y 16 (4.6%) en el grupo control. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

5.2. Intercomparación entre lesiones multifocales y multicéntricas

En el grupo de pacientes con lesiones múltiples, 148 (53%) presentaron lesiones multifocales y 130 (47%) lesiones multicéntricas. En 8 casos no estaba catalogado el tipo de lesión múltiple. Al comparar las variables estudiadas entre las lesiones multifocales y las lesiones multicéntricas (Figura 49), solo se observaron diferencias estadísticamente significativas en:

- Lateralidad.
- Tipo de tratamiento quirúrgico
- Tratamiento hormonoterápico

Características	N	Multifocal (1)	Multicéntrico (1)	p-valor (2)
		N = 148	N = 130	
Generales				
Edad	278	52.39 (12.92)	52.45 (10.23)	0.96
IMC	182	25.54 (4.85)	25.47 (5.88)	0.92
Lateralidad	278			0.001
Derecha		64 / 148 (43%)	51 / 130 (39%)	
Izquierda		77 / 148 (52%)	55 / 130 (42%)	
Bilateral		7 / 148 (4.7%)	24 / 130 (18%)	
Antecedentes neoplasia	259	4 / 140 (2.9%)	8 / 119 (6.7%)	0.14
Patológicas				
In Situ	278			0.43
No		141 / 148 (95%)	121 / 130 (93%)	
Si		0 / 148 (0%)	2 / 130 (1.5%)	
Extenso		7 / 148 (4.7%)	7 / 130 (5.4%)	
Tipo histológico	278			0.47
Ductal		108 / 148 (73%)	90 / 130 (69%)	
Lobulillar		34 / 148 (23%)	37 / 130 (28%)	
Otros		6 / 148 (4.1%)	3 / 130 (2.3%)	
Grado histológico	278			0.96
I		74 / 148 (50%)	66 / 130 (51%)	
II		60 / 148 (41%)	53 / 130 (41%)	
III		14 / 148 (9.5%)	11 / 130 (8.5%)	
Ganglio centinela	278			0.62
Negativo		58 / 148 (39%)	56 / 130 (43%)	
CTA		1 / 148 (0.7%)	1 / 130 (0.8%)	
Micrometastasis		8 / 148 (5.4%)	7 / 130 (5.4%)	
Macrometastasis		11 / 148 (7.4%)	15 / 130 (12%)	
No realizado		70 / 148 (47%)	51 / 130 (39%)	
Otros ganglios	278			0.89
Negativo		36 / 148 (24%)	33 / 130 (25%)	

CTA		0 / 148 (0%)	0 / 130 (0%)	
Micrometastasis		2 / 148 (1.4%)	1 / 130 (0.8%)	
Macrometastasis		38 / 148 (26%)	29 / 130 (22%)	
No realizado		72 / 148 (49%)	67 / 130 (52%)	
Afectación ganglionar	278	55 / 148 (37%)	50 / 130 (38%)	0.82
Resultado citología	278			0.74
Positiva		135 / 148 (91%)	121 / 130 (93%)	
Sospechosa		4 / 148 (2.7%)	4 / 130 (3.1%)	
Negativa		9 / 148 (6.1%)	5 / 130 (3.8%)	

Factores pronósticos y predictivos

Resultado estrógenos	277			0.19
Positivo		129 / 148 (87%)	105 / 129 (81%)	
Negativo		19 / 148 (13%)	24 / 129 (19%)	
Resultado progesterona	277			0.51
Positivo		113 / 148 (76%)	94 / 129 (73%)	
Negativo		35 / 148 (24%)	35 / 129 (27%)	
Ki67	160	16.52 (14.54)	16.01 (17.85)	0.84
HER2	242			0.65
0		80 / 136 (59%)	62 / 106 (58%)	
1		13 / 136 (9.6%)	13 / 106 (12%)	
2		30 / 136 (22%)	25 / 106 (24%)	
3		13 / 136 (9.6%)	6 / 106 (5.7%)	
HER2-FISH	41			0.18
No amplificado		16 / 20 (80%)	20 / 21 (95%)	
Amplificado		4 / 20 (20%)	1 / 21 (4.8%)	
Perfil molecular	224			0.47
Luminal A		79 / 122 (65%)	74 / 102 (73%)	
Luminal B HER2 negativo		5 / 122 (4.1%)	5 / 102 (4.9%)	
Luminal B HER2 positivo		13 / 122 (11%)	6 / 102 (5.9%)	
Triple negativo		12 / 122 (9.8%)	11 / 102 (11%)	
HER2		13 / 122 (11%)	6 / 102 (5.9%)	

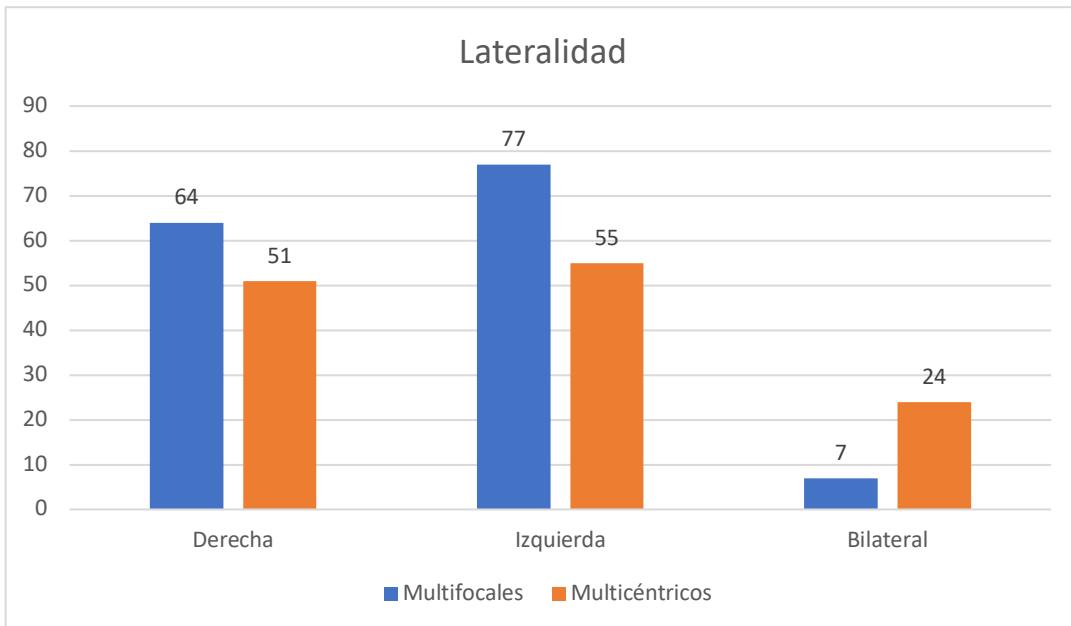
Tratamiento				
Cirugía mamaria	278			0.017
Conservadora		78 / 148 (53%)	50 / 130 (38%)	
Radical		70 / 148 (47%)	80 / 130 (62%)	
Cirugía axilar	275			0.37
GC		68 / 146 (47%)	67 / 129 (52%)	
Linfadenectomía		78 / 146 (53%)	62 / 129 (48%)	
Tratamiento adicional				
QNA adyuvante	275	93 / 147 (63%)	69 / 128 (54%)	0.12
Hormonoterapia	275	131 / 147 (89%)	103 / 128 (80%)	0.045
RTA	276	97 / 147 (66%)	77 / 129 (60%)	0.28
Evolución				
Recidiva locoregional	278			0.80
Si		8 / 148 (5.4%)	8 / 130 (6.2%)	
No		140 / 148 (95%)	122 / 130 (94%)	
Metástasis	278			0.45
Si		7 / 148 (4.7%)	9 / 130 (6.9%)	
No		141 / 148 (95%)	121 / 130 (93%)	
Exitus	278	4 / 148 (2.7%)	8 / 130 (6.2%)	0.16

(1) Media (DE); n / N (%)

(2) One-way analysis of means (not assuming equal variances); Pearson's Chi-squared test

Figura 55: Tabla comparativa de variables entre tumores multifocales y tumores multicéntricos

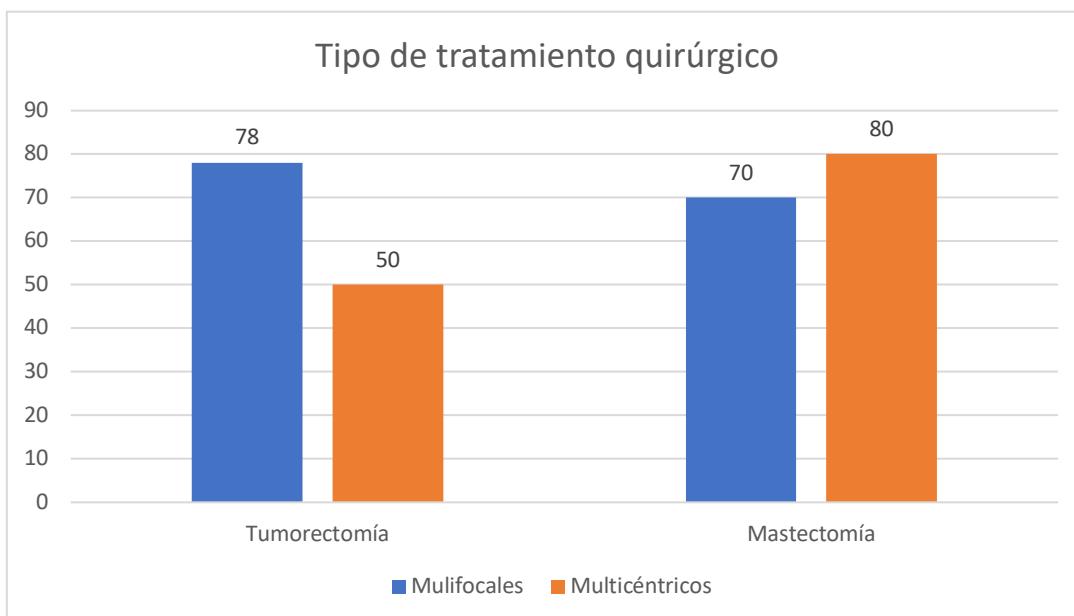
Respecto a la lateralidad se detectaron más lesiones bilaterales en los casos multicéntricos, de forma que en las lesiones multifocales habían 7 (4.7%) casos bilaterales y en las multicéntricas habían 24 (18%) casos. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p=0.001$).



	Multifocales		Multicéntricos		Total
	N	%	N	%	
Derecha	64	43%	51	39%	115
Izquierda	77	52%	55	42%	132
Bilateral	7	5%	24	18%	31
Total	148		130		278

Figura 56: Diagrama de barras de lateralidad según tipo de multiplicidad

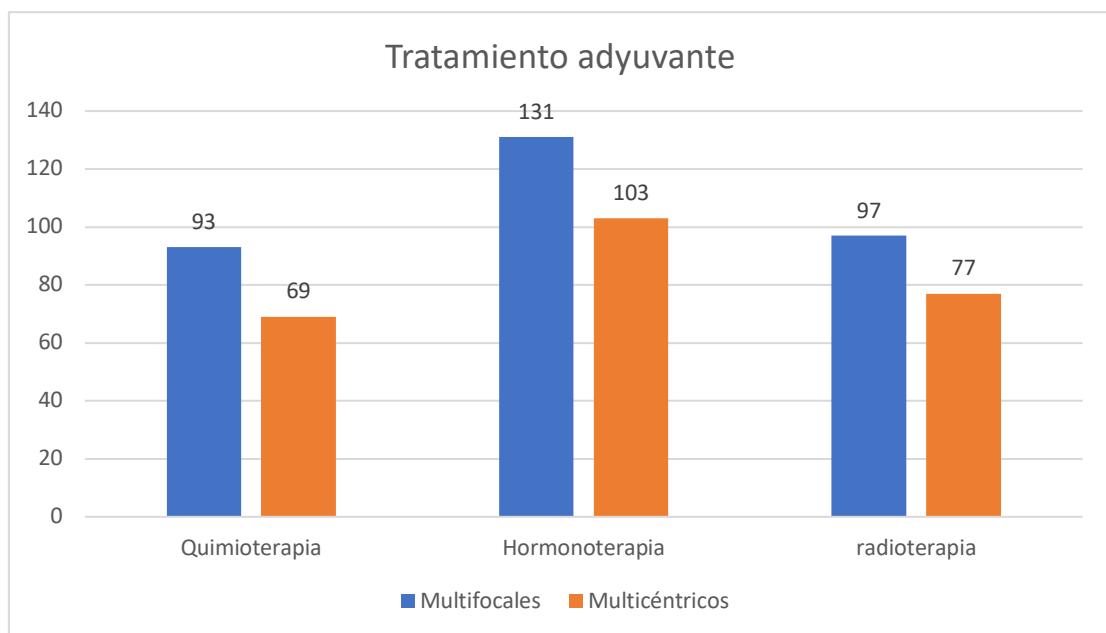
El tratamiento quirúrgico con mastectomía fue la elección terapéutica más frecuente en los casos de lesiones multicéntricas con 80 (62%) casos respecto a los 70 (47%) casos de las lesiones multifocales, con una diferencia estadísticamente significativa ($p<0.05$).



	N	%	N	%	
Tumorectomía	78	53%	50	38%	128
Mastectomía	70	47%	80	62%	150
Total	148		130		278

Figura 57: Diagrama de barras de tipo de tratamiento quirúrgico según tipo de multiplicidad

Finalmente, la hormonoterapia se pautó con mayor frecuencia en relación a otros tratamientos adyuvantes en las lesiones multifocales (131, 89%) respecto a las multicéntricas (103, 80%) con una diferencia estadísticamente significativa ($p<0.05$).



	Multifocales		Multicéntricos		Total
	N	%	N	%	
Quimioterapia	93	29%	69	28%	162
Hormonoterapia	131	41%	103	41%	234
radioterapia	97	30%	77	31%	174
Total	321		249		570

Figura 58: Diagrama de barras de tipo de tratamiento adyuvante según tipo de multiplicidad

5.3. Intercomparación entre lesiones multifocales, multicéntricas y únicas

Cuando el grupo de pacientes con lesiones múltiples se comparó con el grupo control en función del tipo de lesión múltiple (Figura 59), se observó que las lesiones multicéntricas eran con mayor frecuencia en mujeres más jóvenes, bilaterales, de tipo histológico lobulillar, con afectación ganglionar, sobre todo por macrometástasis, y tratadas con mastectomía y linfadenectomía axilar.

Características	N	Multifocal (1)	Multicéntrico (1)	Única (1)	p-value (2)
Generales					
Edad	624	52.39 (12.92)	52.45 (10.23)	54.91 (12.14)	0.033
IMC	409	25.54 (4.85)	25.47 (5.88)	25.05 (4.23)	0.63
Lateralidad	624				<0.001
Derecha		64 / 148 (43%)	51 / 130 (39%)	168 / 346 (49%)	
Izquierda		77 / 148 (52%)	55 / 130 (42%)	175 / 346 (51%)	
Bilateral		7 / 148 (4.7%)	24 / 130 (18%)	3 / 346 (0.9%)	
Antecedentes neoplasia	582	4 / 140 (2.9%)	8 / 119 (6.7%)	25 / 323 (7.7%)	0.14
Patológicas					
In Situ	624				0.36
No		141 / 148 (95%)	121 / 130 (93%)	329 / 346 (95%)	
Si		0 / 148 (0%)	2 / 130 (1.5%)	6 / 346 (1.7%)	
Extenso		7 / 148 (4.7%)	7 / 130 (5.4%)	11 / 346 (3.2%)	
Tipo histológico	624				<0.001
Ductal		108 / 148 (73%)	90 / 130 (69%)	285 / 346 (82%)	
Lobulillar		34 / 148 (23%)	37 / 130 (28%)	38 / 346 (11%)	
Otros		6 / 148 (4.1%)	3 / 130 (2.3%)	23 / 346 (6.6%)	
Grado histológico	624				0.75
I		74 / 148 (50%)	66 / 130 (51%)	192 / 346 (55%)	
II		60 / 148 (41%)	53 / 130 (41%)	123 / 346 (36%)	
III		14 / 148 (9.5%)	11 / 130 (8.5%)	31 / 346 (9.0%)	
Ganglio centinela	624				<0.001
Negativo		58 / 148 (39%)	56 / 130 (43%)	191 / 346 (55%)	
CTA		1 / 148 (0.7%)	1 / 130 (0.8%)	14 / 346 (4.0%)	
Micrometastasis		8 / 148 (5.4%)	7 / 130 (5.4%)	5 / 346 (1.4%)	
Macrometastasis		11 / 148 (7.4%)	15 / 130 (12%)	21 / 346 (6.1%)	
No realizado		70 / 148 (47%)	51 / 130 (39%)	115 / 346 (33%)	
Otros ganglios	624				0.009
Negativo		36 / 148 (24%)	33 / 130 (25%)	69 / 346 (20%)	
CTA		0 / 148 (0%)	0 / 130 (0%)	0 / 346 (0%)	
Micrometastasis		2 / 148 (1.4%)	1 / 130 (0.8%)	5 / 346 (1.4%)	

Macrometastasis	38 / 148 (26%)	29 / 130 (22%)	49 / 346 (14%)	
No realizado	72 / 148 (49%)	67 / 130 (52%)	223 / 346 (64%)	
Afectación ganglionar	624	55 / 148 (37%)	50 / 130 (38%)	76 / 346 (22%) <0.001
Resultado citología	624			0.64
Positiva	135 / 148 (91%)	121 / 130 (93%)	308 / 346 (89%)	
Sospechosa	4 / 148 (2.7%)	4 / 130 (3.1%)	16 / 346 (4.6%)	
Negativa	9 / 148 (6.1%)	5 / 130 (3.8%)	22 / 346 (6.4%)	
Factores pronósticos y predictivos				
Resultado estrógenos	621			0.11
Positivo	129 / 148 (87%)	105 / 129 (81%)	305 / 344 (89%)	
Negativo	19 / 148 (13%)	24 / 129 (19%)	39 / 344 (11%)	
Resultado progesterona	621			0.070
Positivo	113 / 148 (76%)	94 / 129 (73%)	282 / 344 (82%)	
Negativo	35 / 148 (24%)	35 / 129 (27%)	62 / 344 (18%)	
Ki67	350	16.52 (14.54)	16.01 (17.85)	15.21 (14.95) 0.79
HER2	542			0.10
0	80 / 136 (59%)	62 / 106 (58%)	198 / 300 (66%)	
1	13 / 136 (9.6%)	13 / 106 (12%)	39 / 300 (13%)	
2	30 / 136 (22%)	25 / 106 (24%)	39 / 300 (13%)	
3	13 / 136 (9.6%)	6 / 106 (5.7%)	24 / 300 (8.0%)	
HER2-FISH	72			0.076
No amplificado	16 / 20 (80%)	20 / 21 (95%)	22 / 31 (71%)	
Amplificado	4 / 20 (20%)	1 / 21 (4.8%)	9 / 31 (29%)	
Perfil molecular	516			0.18
Luminal A	79 / 122 (65%)	74 / 102 (73%)	216 / 292 (74%)	
Luminal B HER2 negativo	5 / 122 (4.1%)	5 / 102 (4.9%)	5 / 292 (1.7%)	
Luminal B HER2 positivo	13 / 122 (11%)	6 / 102 (5.9%)	19 / 292 (6.5%)	
Triple negativo	12 / 122 (9.8%)	11 / 102 (11%)	20 / 292 (6.8%)	
HER2	13 / 122 (11%)	6 / 102 (5.9%)	32 / 292 (11%)	
Tratamiento				
Cirugía mamaria	624			<0.001
Conservadora	78 / 148 (53%)	50 / 130 (38%)	279 / 346 (81%)	
Radical	70 / 148 (47%)	80 / 130 (62%)	67 / 346 (19%)	
Cirugía axilar	613			<0.001
Ganglio centinela	68 / 146 (47%)	67 / 129 (52%)	219 / 338 (65%)	
Linfadenectomía	78 / 146 (53%)	62 / 129 (48%)	119 / 338 (35%)	
Tratamiento adicional				
NA adyuvante	615	93 / 147 (63%)	69 / 128 (54%)	151 / 340 (44%) <0.001
Hormonoterapia	619	131 / 147 (89%)	103 / 128 (80%)	296 / 344 (86%) 0.12
RTA	620	97 / 147 (66%)	77 / 129 (60%)	293 / 344 (85%) <0.001
Evolución				
Recidiva locoregional	624			0.059
Si	8 / 148 (5.4%)	8 / 130 (6.2%)	39 / 346 (11%)	

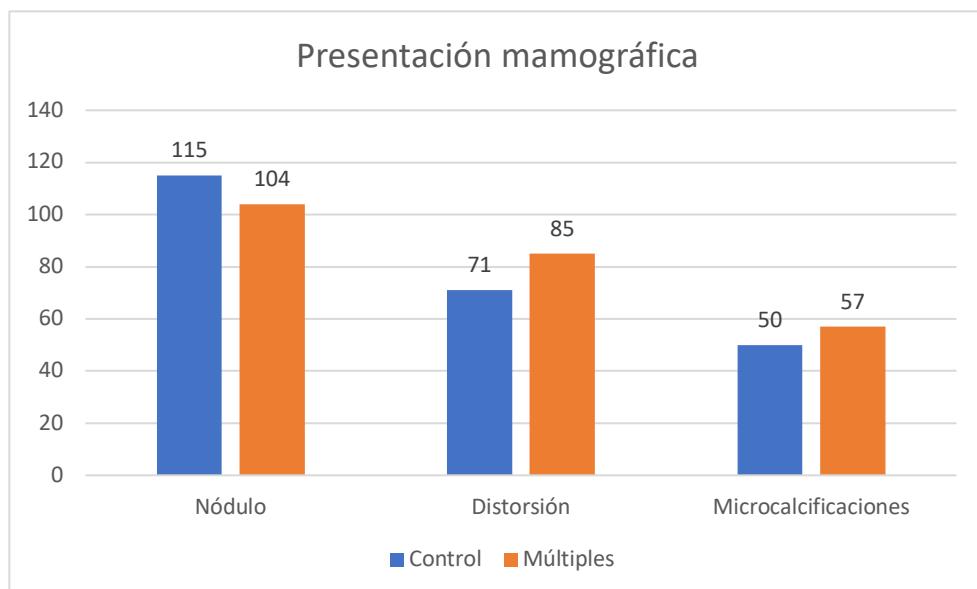
No Metástasis	624	140 / 148 (95%)	122 / 130 (94%)	307 / 346 (89%)	0.71
Si		7 / 148 (4.7%)	9 / 130 (6.9%)	19 / 346 (5.5%)	
No		141 / 148 (95%)	121 / 130 (93%)	327 / 346 (95%)	
Exitus	624	4 / 148 (2.7%)	8 / 130 (6.2%)	16 / 346 (4.6%)	0.38

Figura 59: Tabla comparativa de variables entre tumores multifocales, multicéntricos y únicos

5.4. Modo de presentación de las lesiones según las técnicas de imagen

En el grupo control se estudiaron 346 lesiones y en el grupo de lesiones múltiples, sumando cada uno de los focos de cada una de las pacientes se estudiaron 660 focos.

El modo de presentación mamográfico más frecuente en ambos grupos fue el nódulo, no existiendo diferencias estadísticamente significativas ($p=0.36$) en cuanto al modo de presentación.

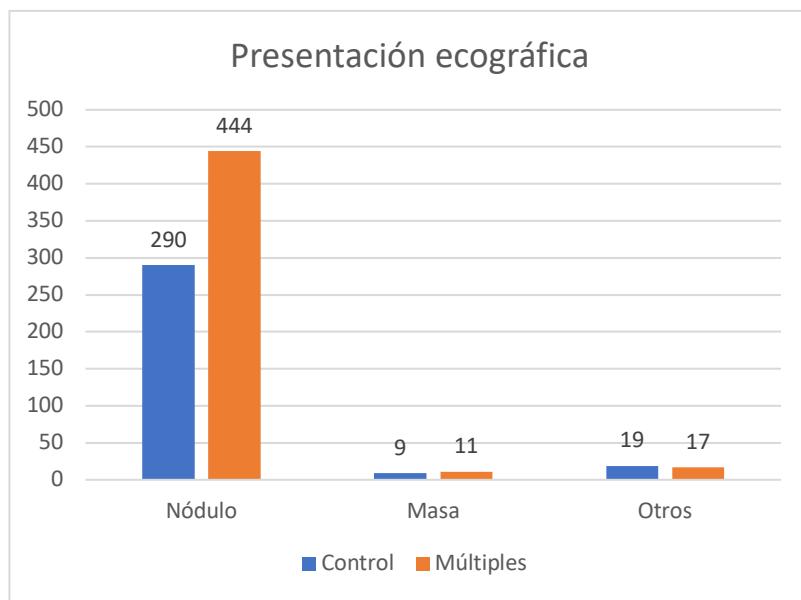


	Control		Múltiples		Total
	N	%	N	%	
Nódulo	115	49%	104	42%	219
Distorsión	71	30%	85	35%	156
Microcalcificaciones	50	21%	57	23%	107

Total	236	246	482
-------	-----	-----	-----

Figura 60: Diagrama de barras de modo de presentación mamográfico por multiplicidad del tumor o no

El modo de presentación ecográfico más frecuente en ambos grupos fue el nódulo, no existiendo diferencias estadísticamente significativas ($p=0.26$) en cuanto al modo de presentación.



	Control		Múltiples		Total
	N	%	N	%	
Nódulo	290	91%	444	94%	734
Masa	9	3%	11	2%	20
Otros	19	6%	17	4%	36
Total	318		472		790

Figura 61: Diagrama de barras de modo de presentación ecográfica por multiplicidad del tumor o no

5.5. Análisis del tamaño tumoral

El tamaño de las lesiones, estimado patológicamente, mamográficamente, ecográficamente y por resonancia magnética se expresan en la Figura 62.

Características	N	Únicos (1)	Múltiples (1)	p-valor (2)
		N = 346	N = 286	
Lesiones	632			<0.001
1		346 / 346 (100%)	0 / 286 (0%)	
2		0 / 346 (0%)	224 / 286 (78%)	
3		0 / 346 (0%)	46 / 286 (16%)	
4		0 / 346 (0%)	8 / 286 (2.8%)	
5		0 / 346 (0%)	7 / 286 (2.4%)	
7		0 / 346 (0%)	1 / 286 (0.3%)	
Medidas				
patológicas				
Tamaño medio	632	16.54 (12.01)	12.81 (6.66)	<0.001
Tamaño máximo	632	16.54 (12.01)	17.69 (10.67)	0.20
Suma de los tamaños	632	16.54 (12.01)	28.93 (15.12)	<0.001
Medidas				
mamográficas				
Tamaño medio	213	17.79 (12.42)	18.30 (9.05)	0.78
Tamaño máximo	213	17.79 (12.42)	24.33 (14.27)	0.018
Suma de los tamaños	213	17.79 (12.42)	36.61 (18.09)	<0.001
Medidas				
ecográficas				
Tamaño medio	479	16.06 (9.77)	13.65 (6.27)	0.001
Tamaño máximo	479	16.06 (9.77)	17.83 (9.37)	0.056
Suma de los tamaños	479	16.06 (9.77)	28.14 (12.60)	<0.001
Medidas por				
resonancia				
Tamaño medio	292	18.87 (13.18)	15.28 (6.67)	0.002
Tamaño máximo	292	18.87 (13.18)	19.22 (9.76)	0.79

Suma de los tamaños	292	18.87 (13.18)	32.50 (14.54)	<0.001
(1) Media (DE); n / N (%)				
(2) One-way analysis of means (not assuming equal variances); Pearson's Chi-squared test				

Figura 62: Tamaño tumoral patológico, por mamografía, ecografía y RM.

En el grupo de pacientes con lesiones múltiples, 224 (78%) mostraron dos focos tumorales, 46 (16%) tres focos, 8 (2.8%) cuatro focos, 7 (2.4%) cinco focos y 1 (0.3%) siete focos.

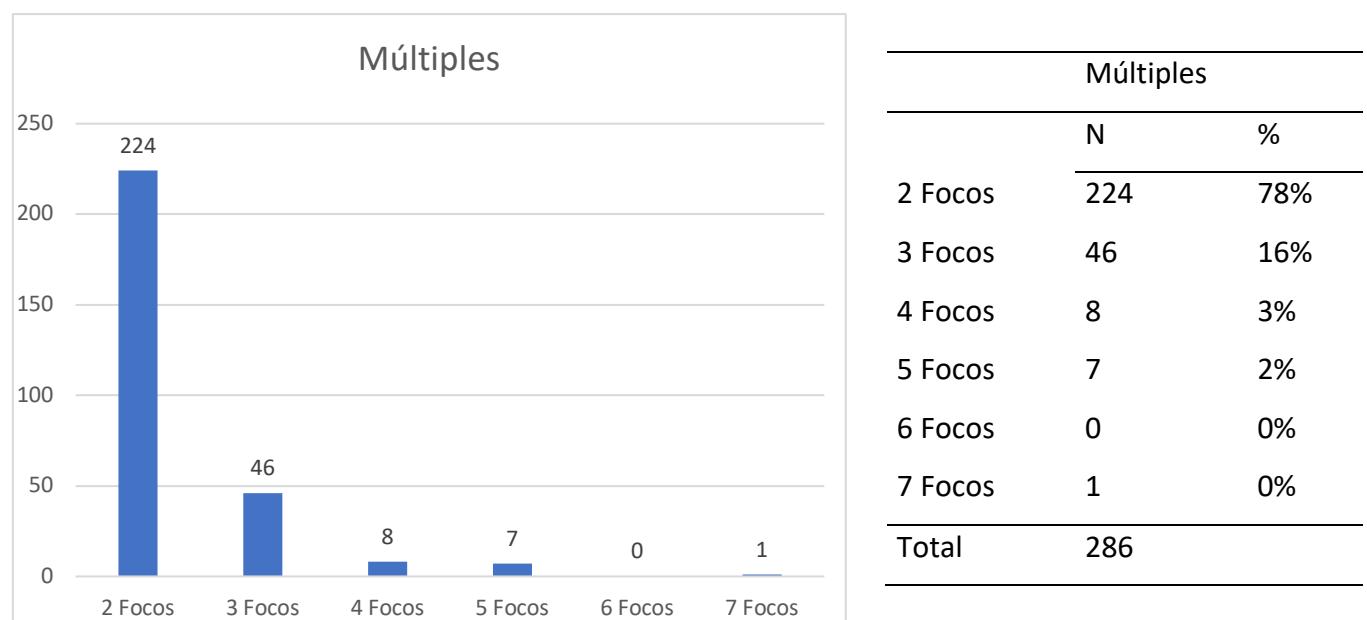


Figura 63: Diagrama de barras de número de focos en tumores múltiples

El tamaño medio patológico de las lesiones en el grupo de lesiones múltiples era de 17.6 ± 10.67 (rango 1.5 a 46) mm, y fue significativamente menor ($p < 0.001$) que el de las lesiones en el grupo control que median 16.54 ± 12.01 (rango 1 a 95) mm.

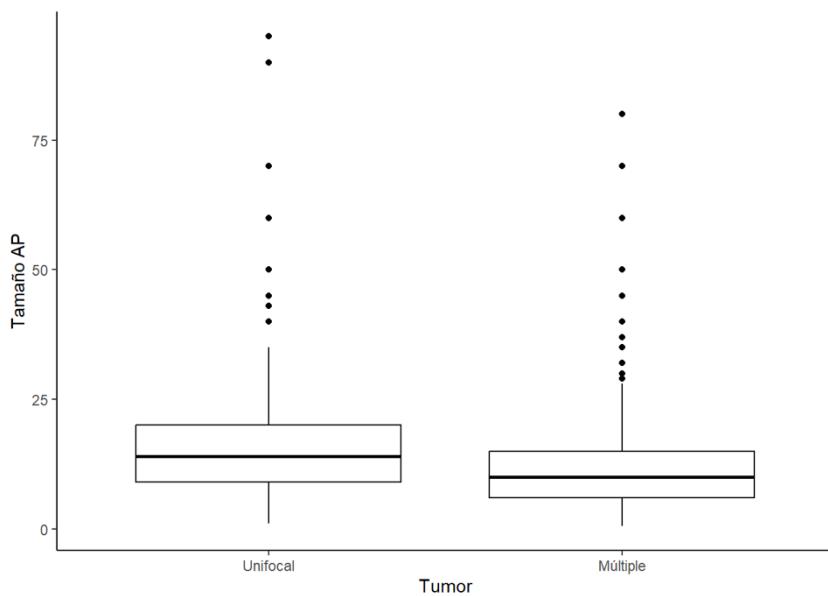


Figura 64: Diagrama de cajas de tamaño tumoral patológico por multiplicidad o no

El tamaño medio mamográfico de las lesiones en el grupo de lesiones múltiples fue de 18.3 ± 9.05 (rango 6.5 a 40) mm y en el grupo control de 17.79 ± 12.42 (rango 4 a 80) mm. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0.17$).

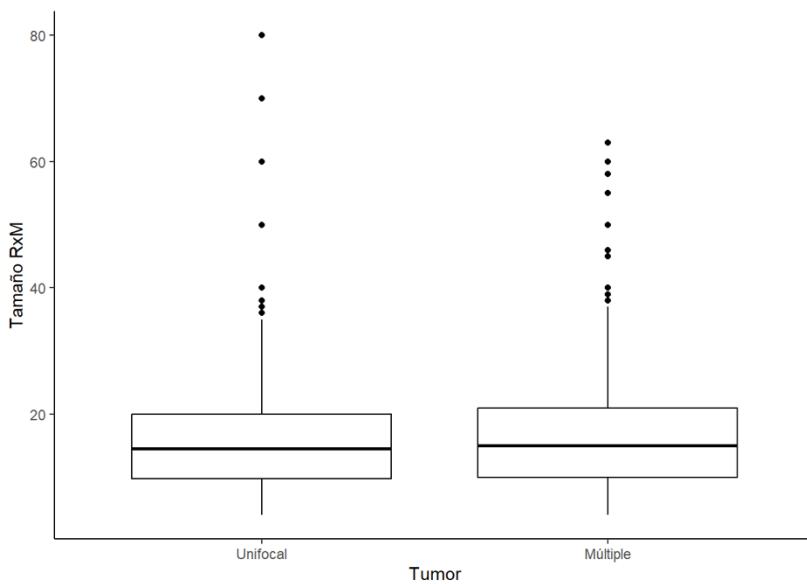


Figura 65: Diagrama de cajas de tamaño por RM por multiplicidad o no

El tamaño medio ecográfico de las lesiones en el grupo de lesiones múltiples era de 13.65 ± 6.27 (rango 4 a 46.5) mm y fue significativamente menor ($p < 0.05$) al de las lesiones en el grupo control que median 16.06 ± 9.77 (rango 4 a 65) mm.

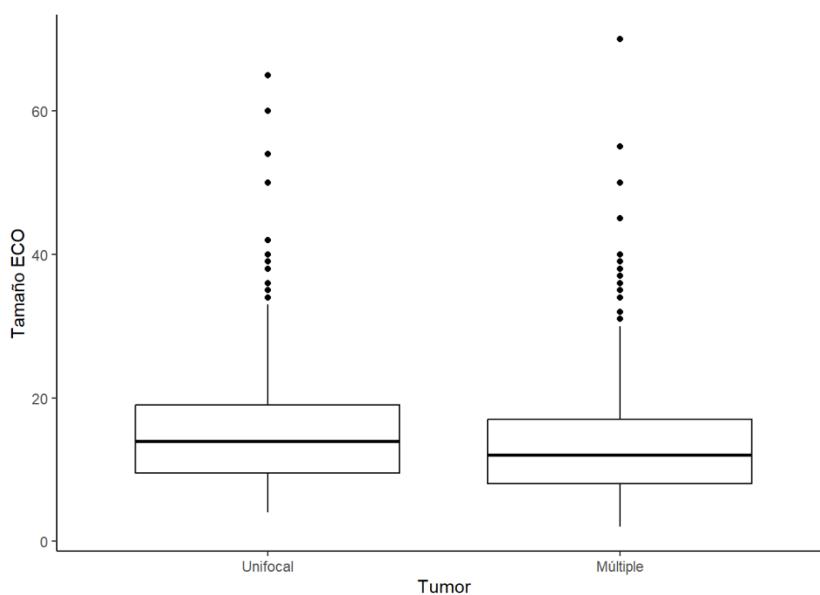


Figura 66: Diagrama de cajas de tamaño ecográfico por multiplicidad o no

Finalmente, el tamaño medio por resonancia magnética de las lesiones en el grupo de lesiones múltiples era de 15.28 ± 6.67 (rango 6.67 a 43) mm, y fue significativamente menor ($p < 0.05$) al de las lesiones en el grupo control que median 18.87 ± 13.18 (rango 5 a 110) mm.

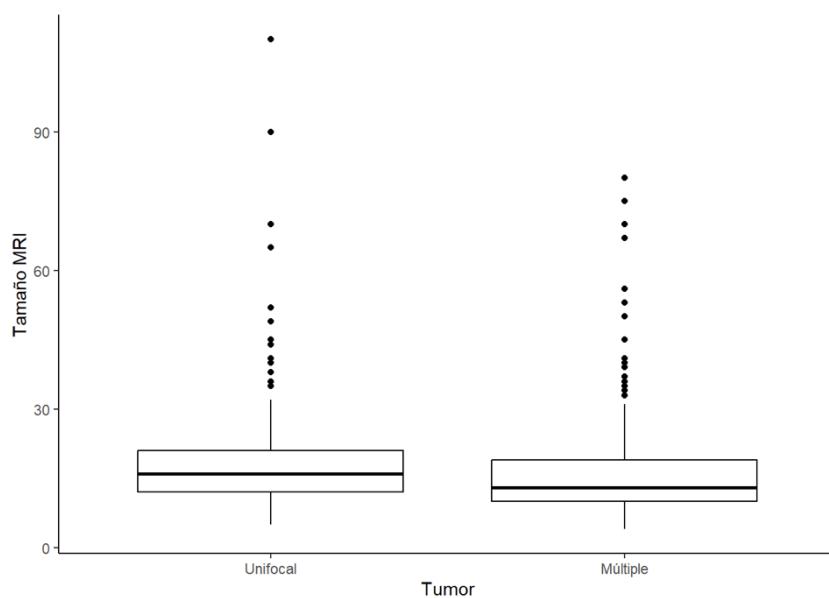


Figura 67: Diagrama de cajas de tamaño por RM por multiplicidad o no

Al correlacionar el tamaño mamográfico, ecográfico y por resonancia con el Gold estándar del tamaño patológico, la mejor concordancia la ofrecía la ecografía (0.68), seguido por la mamografía (0.6) y la resonancia (0.6) con un valor igual. Esta correlación fue similar en el grupo de lesiones múltiples y en el grupo control.

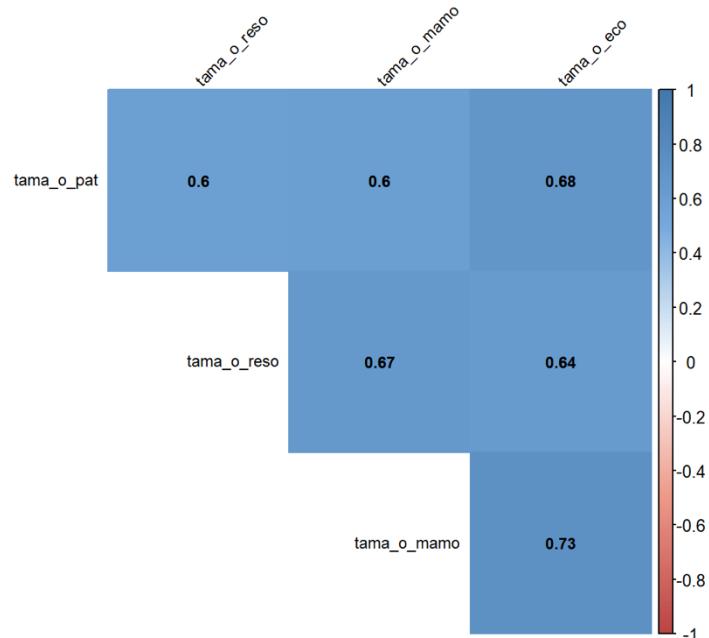


Figura 68: Matriz de correlación

Tamaño AP vs. Tamaño ECO

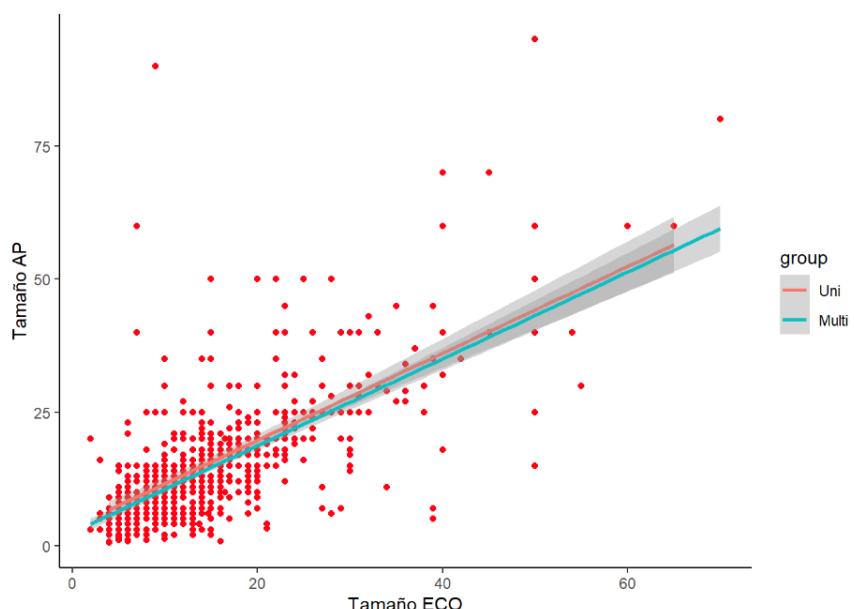


Figura 69: Gráfica de dispersión que muestra la relación del tamaño tumoral patológico con el tamaño tumoral ecográfico

Tamaño AP vs. Tamaño MRI

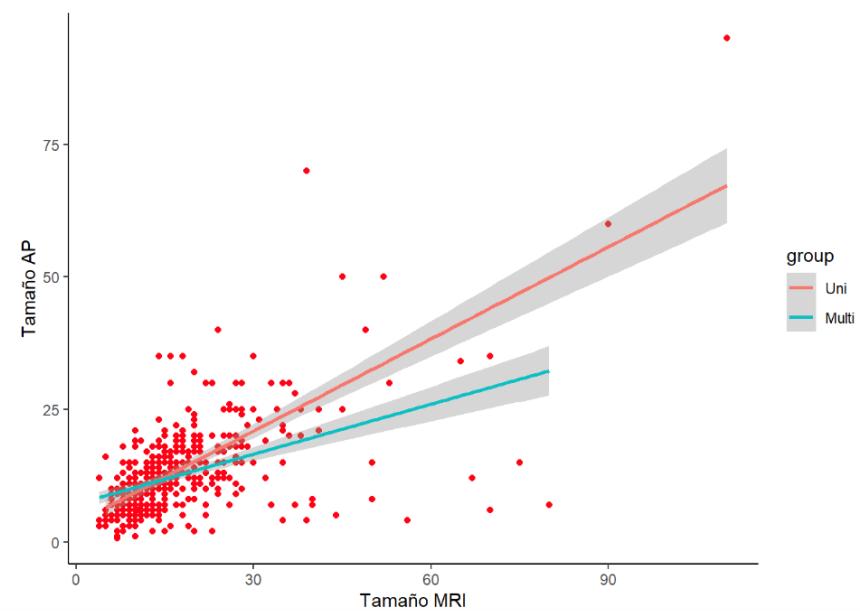


Figura 70: Gráfica de dispersión que muestra la relación de tamaño tumoral patológico con el tamaño por RM

Tamaño AP vs. Tamaño RxM

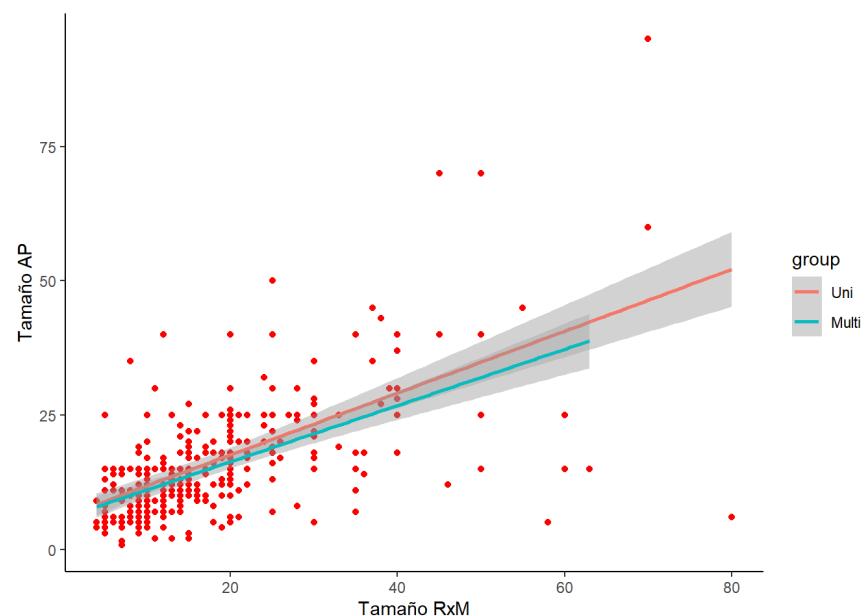


Figura 71: Gráfica de dispersión que muestra la relación de tamaño tumoral patológico con el tamaño mamográfico

La concordancia entre el tamaño patológico y el ecográfico fue la más ajustada.

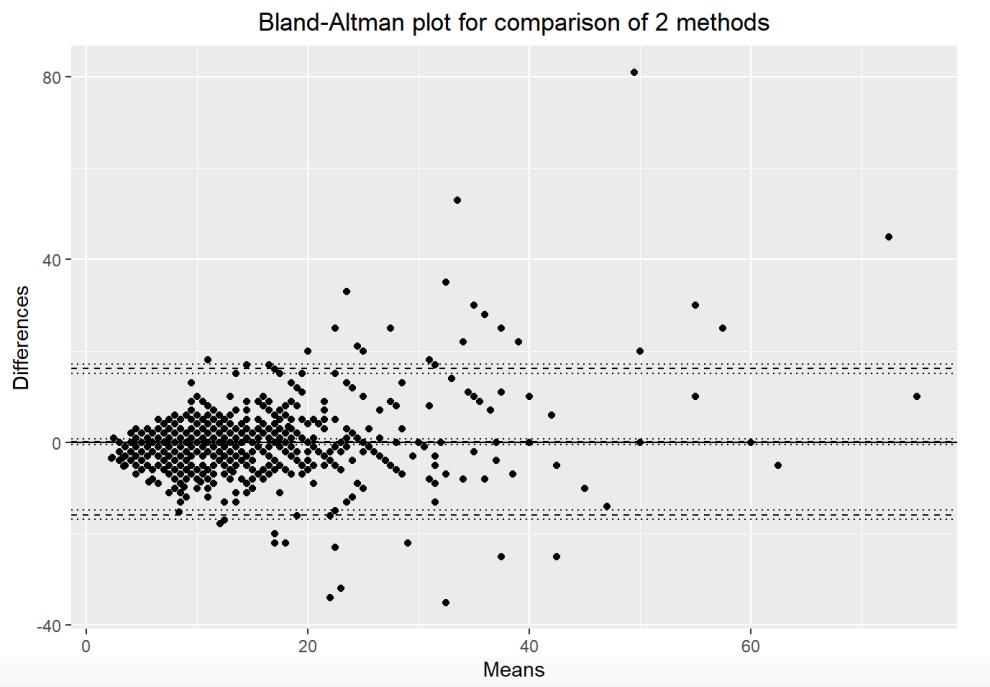


Figura 72: Gráfico de Bland- Altman que compara ecografía y tamaño patológico.

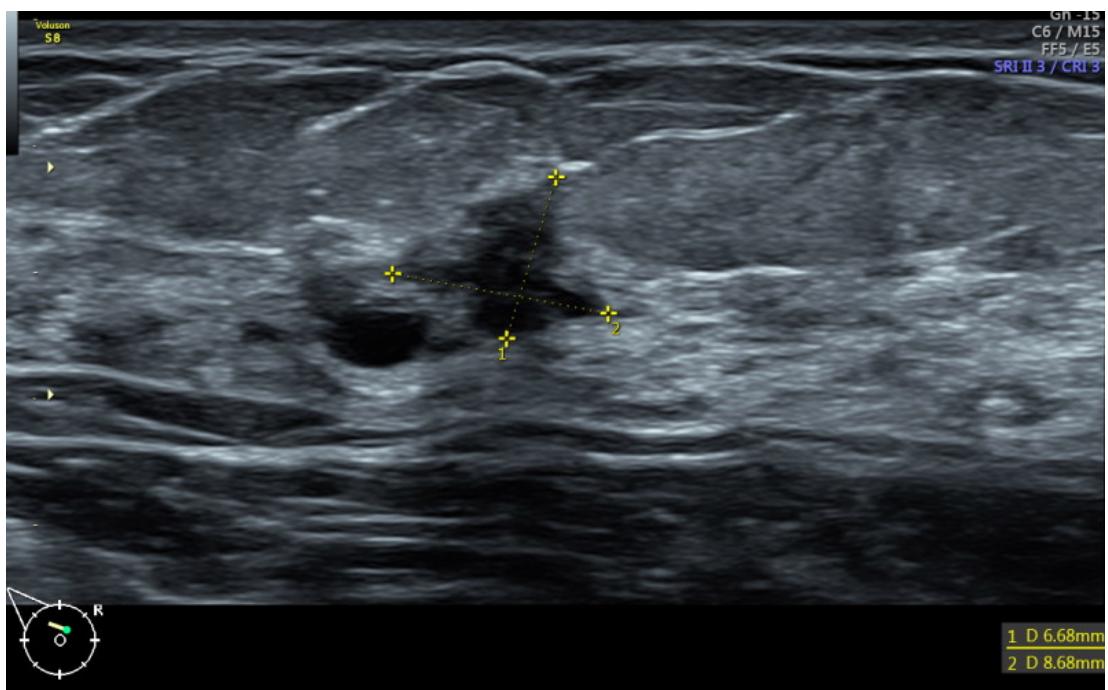


Figura 73: Mala concordancia: Ejemplo de tumor que por ecografía medida 9mm y el tamaño patológico fue de 25mm.

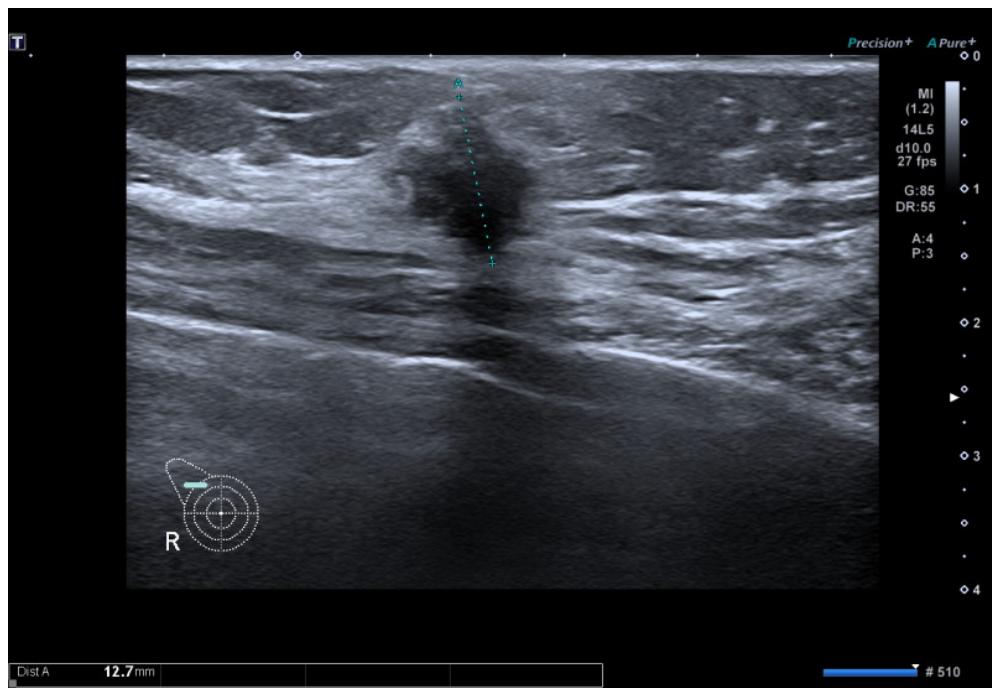


Figura 74: Buena concordancia. Ejemplo de un tumor que por ecografía media 13mm y el tamaño patológico fue de 12mm.

La mamografía mostró una tendencia a infraestimar el tamaño de las lesiones al correlacionarlos con el tamaño patológico.

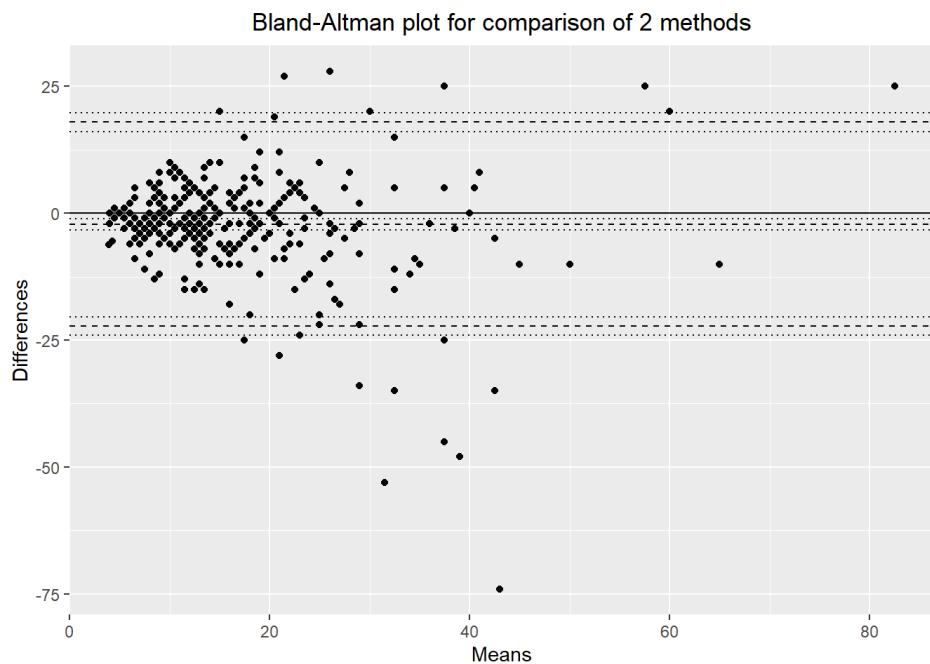


Figura 75: Gráfico de Bland- Altman que compara mamografía y tamaño patológico.

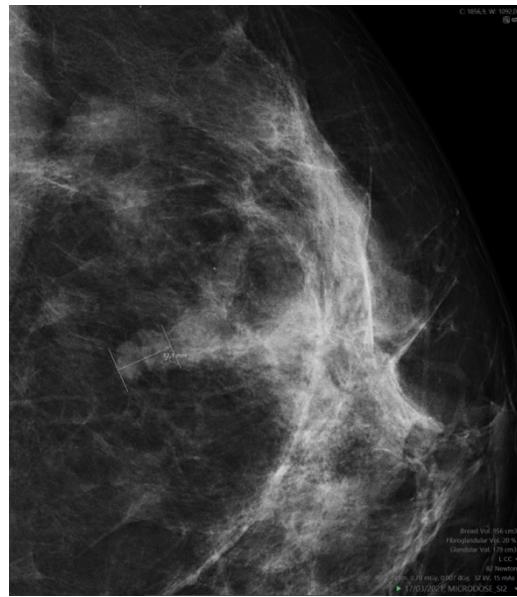


Figura 76: Mala concordancia: Ejemplo de un tumor que por mamografía media 12mm y el tamaño patológico fue de 5mm.

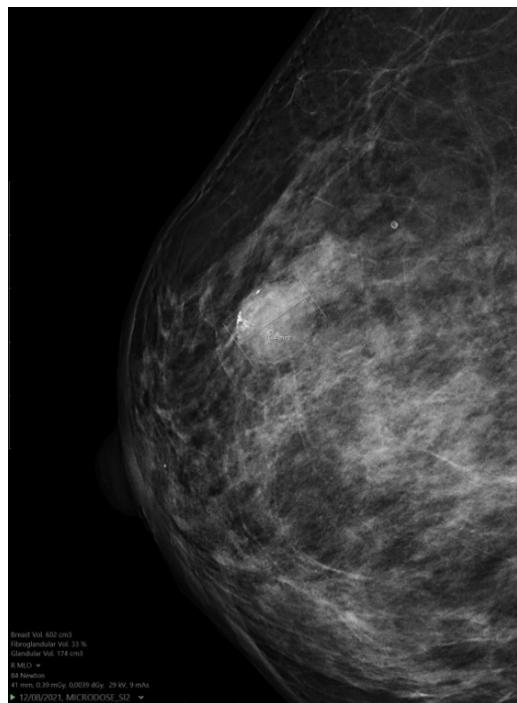


Figura 77: Buena concordancia: Ejemplo de un tumor que por mamografía media 16mm y el tamaño patológico fue de 14mm.

La resonancia magnética también mostró tendencia a infraestimar el tamaño de las lesiones respecto al tamaño patológico.

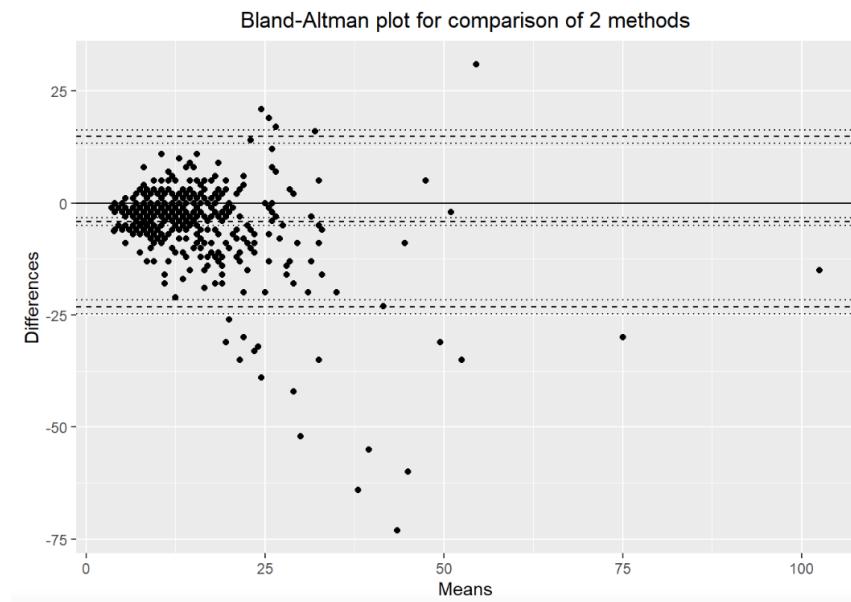


Figura 78: Gráfico de Bland- Altman que compara RM y tamaño patológico

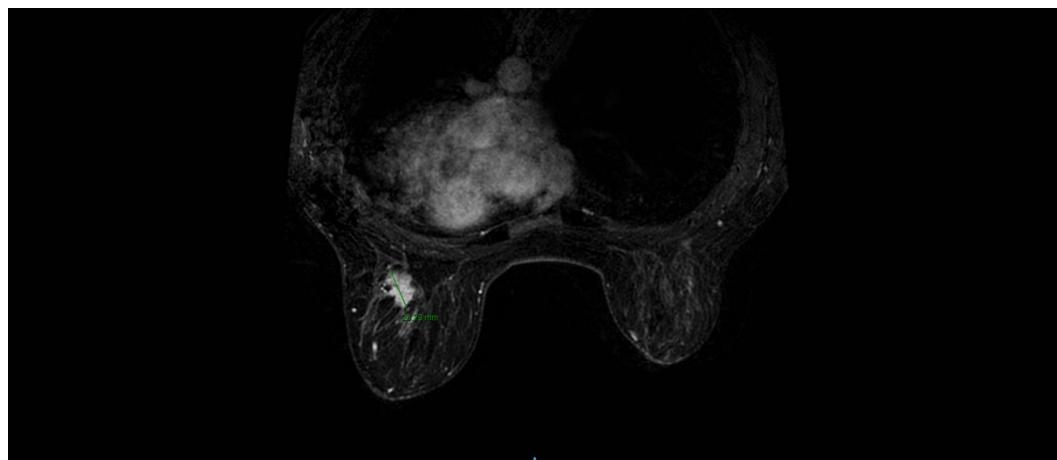


Figura 79: Mala concordancia. Ejemplo de un tumor que por RM media 28mm y el tamaño patológico fue de 7mm.

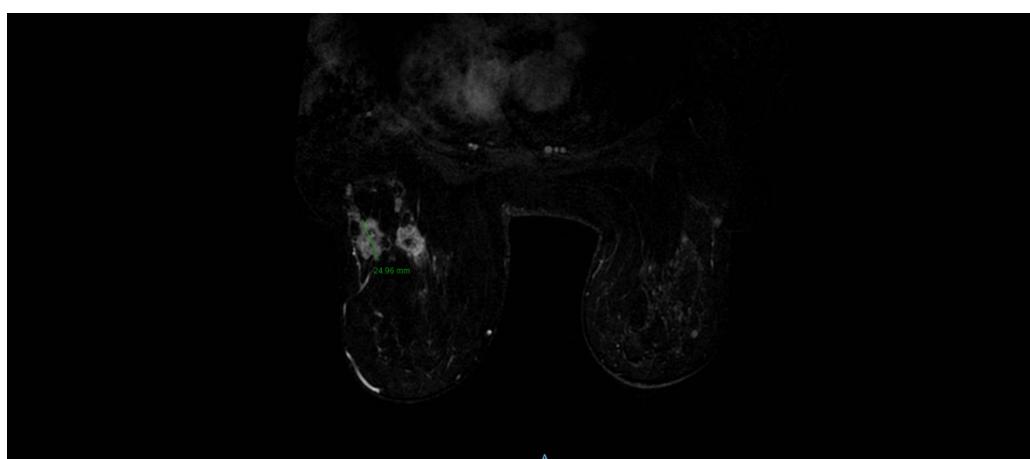


Figura 80: Buena concordancia. Ejemplo de un tumor que por RM media 26mm y el tamaño patológico fue de 25mm

5.6. Concordancia kappa del tamaño por imagen y el patológico según las categorías del TNM

Cuando el tamaño tumoral se estratificó en función de los puntos de corte que establece la categoría T del TNM, se observó que el índice Kappa en la concordancia entre el tamaño mamográfico y el tamaño patológico era moderada (0.50). En 59 (17%) casos hubo un sobrediagnóstico y en 20 (6%) un infradiagnóstico.

		Tamaño Patológico			Total
		< 2cm	2-5 cm	>5 cm	
Tamaño mamográfico					
< 2 cm	202	50	5	257	
2-5 cm	17	63	4	84	
> 5 cm	0	3	3	6	
Total	219	116	12	347	

Método	Valor	ASE
Unweighted	0.4952495	0.0463191
Weighted	0.5035089	0.0460800

Figura 81: Tabla comparativa tamaño mamográfico y tamaño patológico

La concordancia entre el tamaño ecográfico y el tamaño patológico era moderada (0.57). En 54 (7%) casos hubo un sobrediagnóstico y en 68 (9%) un infradiagnóstico.

		Tamaño			Total
		Patológico			
Tamaño ecográfico		< 2cm	2-5 cm	>5 cm	
< 2 cm	561	48	2	611	
2-5 cm	58	97	4	159	
> 5 cm	3	7	6	16	
Total	622	152	12	786	

Método	Valor	ASE
Unweighted	0.5506340	0.0349197
Weighted	0.5672669	0.0344012

Figura 82: Tabla comparativa tamaño ecográfico y tamaño patológico

La concordancia entre el tamaño por resonancia magnética y el tamaño patológico era moderada (0.45). En 74 (15%) casos hubo un sobrediagnóstico y en 17 (4%) un infradiagnóstico.

Tamaño por resonancia	Tamaño Patológico			Total
	< 2cm	2-5 cm	>5 cm	
< 2 cm	341	64	7	412
2-5 cm	15	49	3	67
> 5 cm	0	2	3	5
Total	356	115	13	484

Método	Valor	ASE
Unweighted	0.4481670	0.0458002
Weighted	0.4544911	0.0461458

Figura 83: Tabla comparativa tamaño por RM y tamaño patológico

Atendiendo a los valores de la categoría T del TNM la ecografía fue la técnica con mejor concordancia. En caso de discordancias, la mamografía fue la técnica con más sobrediagnósticos y la ecografía la técnica con más infradiagnósticos.

5.7. Análisis de la supervivencia

En relación con la supervivencia no hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de lesiones múltiples y el grupo control en la supervivencia libre de enfermedad ($p=0.6$).

PFS por grupo

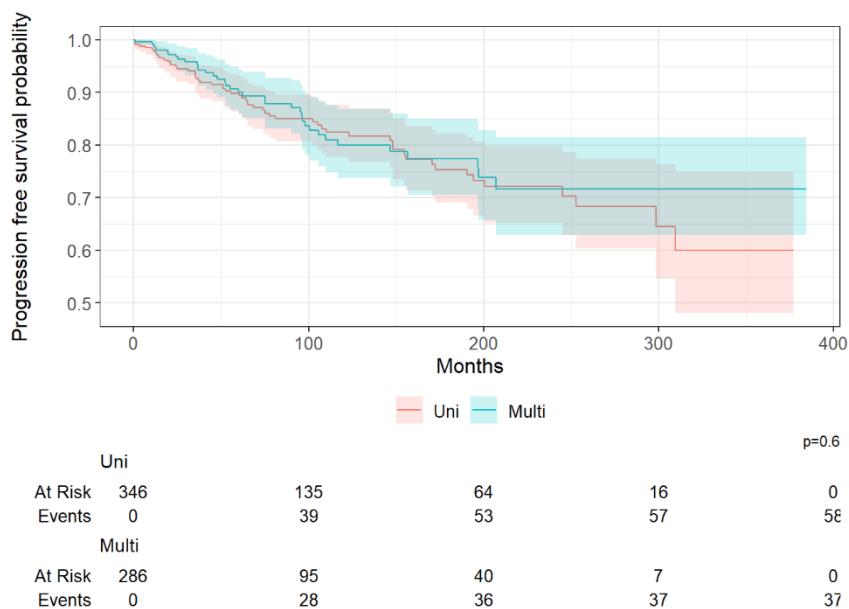


Figura 84: Progresión libre de enfermedad según multiplicidad o no

Tampoco se observaron diferencias entre ambos grupos en la supervivencia global ($p=0.9$).

OS por grupo

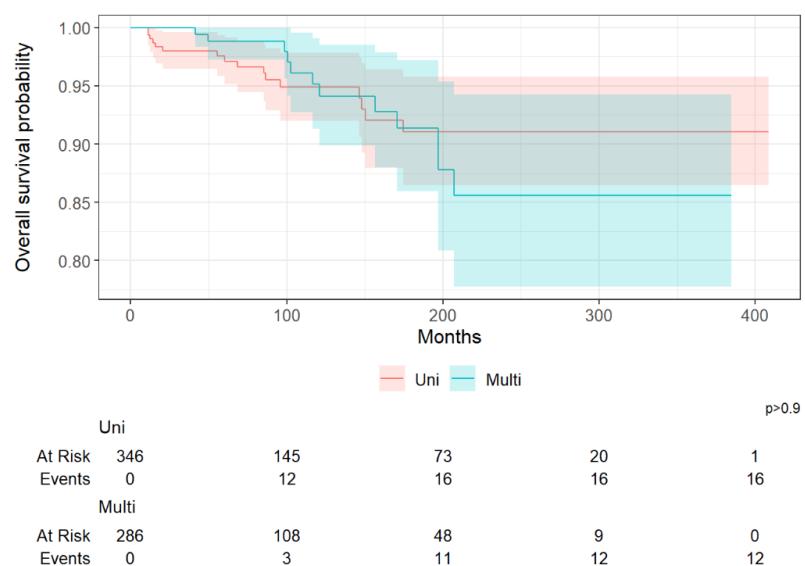


Figura 85: Probabilidad de supervivencia global por multiplicidad o no

Tampoco había diferencias en la supervivencia libre de enfermedad en función del tipo de lesión múltiple ($p=0.2$).

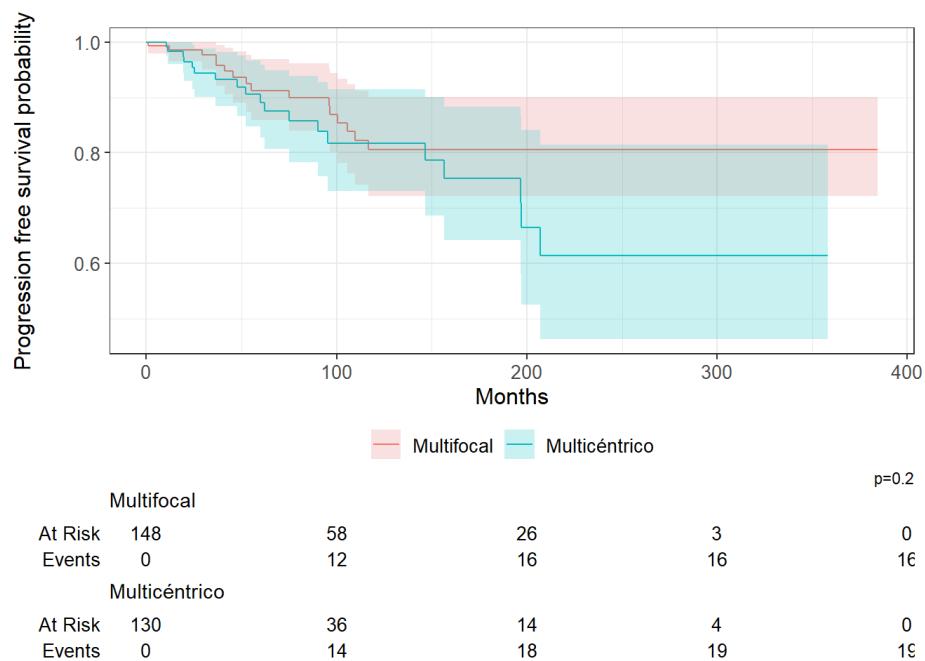


Figura 86: Supervivencia libre de enfermedad según multiplicidad o no

Tampoco había diferencias en la supervivencia global de enfermedad en función del tipo de lesión múltiple ($p=0.4$).

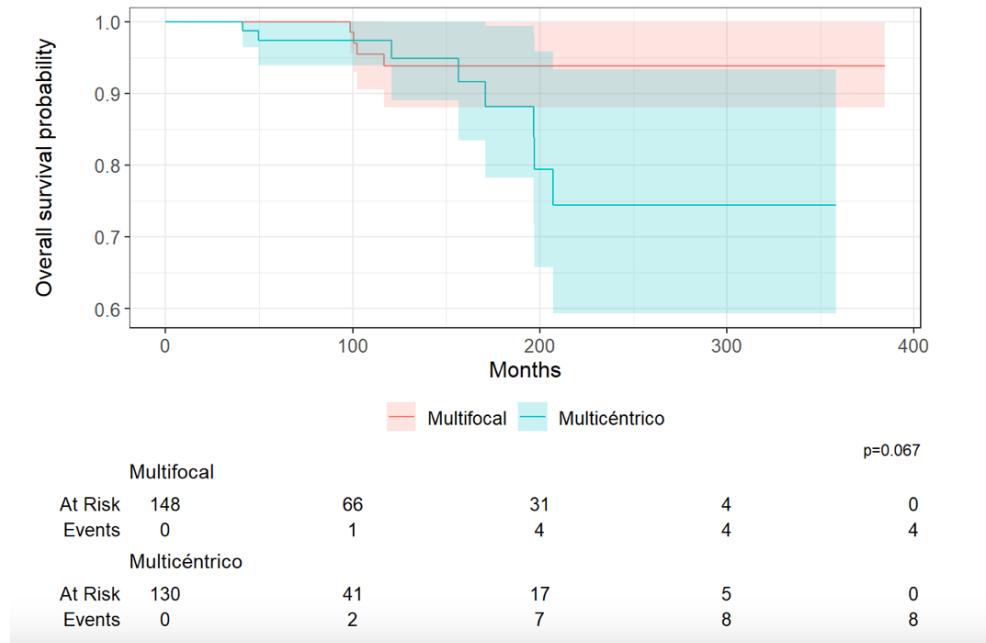


Figura 87: Probabilidad de supervivencia global por tipo de lesión múltiple

5.8. Análisis multivariable

Se llevo a cabo un análisis multivariante mediante una regresión de Cox atendiendo al tamaño de la lesión mayor o a la suma del tamaño de todas las lesiones, en el que se consideraron las siguientes variables:

- Número de lesiones: multifocal, multicéntrica o única
- Edad
- Tipo histológico: Ductal, Lobulillar, Otros
- Afectación ganglionar
- Grado Histológico: I, II, III
- Tamaño: tamaño de la lesión mayor o suma del tamaño de las lesiones

Atendiendo al tamaño de la lesión mayor, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el tipo de lesión y la supervivencia libre de enfermedad ($p=0.3$ y $0=0.2$). Solo hubo diferencias en el grado histológico II ($p<0.05$) y en el tamaño máximo de la lesión mayor ($p<0.05$).

Características	HR (1)	95% CI (2)	p-value
Tipo de lesión			
Multifocal	—	—	
Multicéntrico	1.45	0.74, 2.85	0.3
Única	1.40	0.79, 2.47	0.2
Edad	1.00	0.99, 1.02	0.6
Tipo histológico			
Ductal	—	—	
Lobulillar	0.71	0.38, 1.33	0.3
Otros	0.66	0.23, 1.91	0.4
Afectación ganglionar	1.17	0.74, 1.86	0.5
Grado histológico			
I	—	—	
II	1.58	1.00, 2.50	0.048
III	1.82	0.92, 3.59	0.083

Tamaño patológico de la lesión mayor	1.02	1.01, 1.04	0.007
--------------------------------------	------	------------	-------

Figura 88: Supervivencia libre de enfermedad ajustada por confusores y tamaño de la lesión mayor

En la supervivencia global tampoco se observaron diferencias entre el grupo control y de lesiones múltiples ($p=0.2$ y $p=0.4$) en función del tamaño de la lesión mayor. Se observaron diferencias en la afectación ganglionar, el grado histológico II ($p<0.05$) y la suma de los tamaños patológicos de las lesiones ($p<0.05$).

Características	HR (1)	95% CI (2)	p-value
Tipo de lesión			
Multifocal	—	—	
Multicéntrico	2.41	0.72, 8.13	0.2
Única	1.63	0.53, 5.03	0.4
Edad	1.03	1.00, 1.07	0.061
Tipo histológico			
Ductal	—	—	
Lobulillar	1.10	0.41, 2.95	0.9
Otros	2.36	0.57, 9.72	0.2
Afectación ganglionar	2.65	1.14, 6.19	0.024
Grado histológico			
I	—	—	
II	2.68	1.04, 6.95	0.042
III	3.08	0.89, 10.7	0.075
Tamaño patológico de la lesión mayor	1.03	1.01, 1.06	0.011

Figura 89: Supervivencia global ajustada por confusores y tamaño de la lesión mayor

En la supervivencia libre de enfermedad tampoco se observaron diferencias en el análisis multivariante entre el grupo de lesiones múltiples y el grupo control ($p=0.3$ y

$p=0.07$) considerando la suma del tamaño de las lesiones. Sí se observaron diferencias en el grado histológico II ($p<0.05$).

Característica	HR (1)	95% CI (2)	p-value
Tipo de lesión:			
Multifocal	—	—	
Multicéntrico	1.45	0.74, 2.85	0.3
Única	1.72	0.95, 3.12	0.073
Edad:	1.00	0.99, 1.02	0.6
Tipo histológico:			
Ductal	—	—	
Lobulillar	0.77	0.41, 1.43	0.4
Otros	0.74	0.26, 2.11	0.6
Afectación ganglionar	1.21	0.76, 1.94	0.4
Grado histológico:			
I	—	—	
II	1.62	1.02, 2.55	0.039
III	1.90	0.97, 3.73	0.062
Suma de tamaños patológicos	1.02	1.00, 1.03	0.055

Figura 90: Supervivencia libre de enfermedad ajustada por la suma del tamaño de las lesiones

Atendiendo a la suma del tamaño de las lesiones, tampoco se observaron diferencias en la supervivencia global entre el grupo de lesiones múltiples y el grupo control ($p=0.15$ y $p=0.13$). Sí se observaron diferencias en función de la afectación ganglionar ($p<0.05$), grado histológico II ($p<0.05$) y la suma del tamaño de las lesiones ($p<0.05$).

Características	HR (1)	95% CI (2)	p-value
Tipo de lesión:			
Multifocal	—	—	
Multicéntrico	2.45	0.73, 8.25	0.15

Única	2.43	0.77, 7.62	0.13
Edad:	1.03	1.00, 1.07	0.060
Tipo histológico:			
Ductal	—	—	
Lobulillar	1.26	0.48, 3.32	0.6
Otros	2.79	0.70, 11.1	0.14
Afectación ganglionar	2.75	1.17, 6.45	0.020
Grado histológico:			
I	—	—	
II	2.70	1.04, 7.02	0.041
III	3.25	0.95, 11.2	0.061
Suma de tamaños patológicos	1.02	1.00, 1.05	0.043

Figura 91: Supervivencia global ajustada por la suma del tamaño de las lesiones

Al utilizar el índice de Akaike para ver qué modelo se ajusta mejor si el del tamaño máximo o el de la suma de los tamaños, se observó que tanto en la supervivencia libre de enfermedad como en la supervivencia global, el modelo que considera el tamaño máximo era el que mejor se ajustaba.

	df	AIC
PFS Suma de tamaños	8	1.076.971
PFS Tamaño máximo	8	1.073.629
	df	AIC
OS Suma de tamaños	8	3.024.316
OS Tamaño máximo	8	3.007.074

Figura 92: Índice de Akaike

6. Fortalezas y debilidades

6.1 Fortalezas

Un punto fuerte que presenta el estudio es el hecho de que todos los casos son llevados en el mismo hospital, pudiendo garantizar una consistencia en la aplicación de la metodología y los procedimientos utilizados, mejorando el control de variables y la facilidad en la coordinación.

Además es una serie amplia e histórica.

6.2 Debilidades

El presente estudio también tiene debilidades que deben ser consideradas. A pesar de que los casos del grupo control se han seleccionado de acuerdo con el año del diagnóstico para compararlos con los casos de lesiones múltiples y así homogeneizar los esquemas terapéuticos, por no tratarse de un estudio prospectivo aleatorizado, no podemos garantizar de forma concluyente que no haya podido haber un efecto del tratamiento que sesgue los resultados.

Otra debilidad que presenta son los cambios a nivel diagnóstico y terapéutico que ocurren inevitablemente durante el largo periodo de seguimiento de las pacientes. Un ejemplo de ello es la variación en los equipos de imagen con su efecto en la precisión de la medida. Otro ejemplo es la determinación de HER2 y Ki 67 que no empezó a realizarse de forma rutinaria en nuestro centro hasta mediados de 1998 para uno y mediados del 2008 para el otro, respectivamente.

Por último, otra debilidad que presenta el estudio es la falta de perfil molecular en muchos de los tumores estudiados, probablemente por una pobre codificación y cumplimentación de la historia clínica.

7. Discusión

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea que depende de variables morfológicas, inmunohistoquímicas y moleculares. El tamaño de la lesión es uno de los más potentes predictores del comportamiento tumoral en este tipo de neoplasia y es la base para el estadiaje del tumor. A la hora de estadificar tumores múltiples (multicéntricos o multifocales), la clasificación TNM actual solo considera el tamaño del diámetro del foco mayor (37). En esta situación el sistema falla a la hora de reflejar la extensión anatómica real y la carga tumoral total de enfermedad. Si se producen errores midiendo la carga tumoral se puede estar infraestimando la enfermedad. La medida del tamaño tumoral en las lesiones múltiples, es por tanto un tema controvertido en lo referente a considerar sólo el tamaño del mayor foco infiltrante. Cserni *et al.* (1) en unos comentarios sobre la actualización sobre el nuevo sistema de clasificación TNM describe que la multifocalidad representa una mayor carga tumoral y peor pronóstico en comparación con su idéntico único. Andea *et al.* (118) sugiere usar el volumen del tumor, en lugar del diámetro del foco mayor, observando una incidencia significativamente mayor de afectación ganglionar en el grupo de tumores múltiples en comparación con el grupo de tumores únicos.

La incidencia de multifocalidad y multicentricidad varía mucho en la literatura, encontrando datos entre un 6-60% (94,119). En nuestro medio la incidencia de tumores múltiples es del 5.4%. La incidencia depende del método usado para la evaluación patológica (102) y de las técnicas de imagen, siendo cada vez mayor debido posiblemente a la mejora de estas y al uso *in crescendo* de la resonancia magnética (RM). La sensibilidad de la RM es aproximadamente de un 94-99% en la detección de multiplicidad en casos de carcinoma ductal infiltrante (120) y además ha demostrado ser más sensible en casos de alta densidad mamaria en comparación con la mamografía (120).

Este rango tan amplio y dispar de la incidencia es un reflejo de la falta de definición estandarizada para estas dos entidades separadas que se usan en muchas ocasiones de forma indistinta (97)(103).

Cuando en nuestros casos comparamos diferencias entre tumores múltiples y tumores únicos según distintas variables, la diferencia en la edad es estadísticamente significativa ($p=0.015$). La edad media de las pacientes en el grupo de lesiones múltiples se encontraba en un rango entre 26 y 86 años, siendo algo menor respecto al grupo control (rango entre 29 y 94 años). Hay estudios que coinciden y en los que se objetiva que tumores múltiples son más frecuentes en mujeres más jóvenes y en estado premenopáusico (103,120). El estudio de Lynch *et al.* (121) también observó que los tumores múltiples fueron más frecuentes en edades menores en comparación con tumores únicos con una diferencia significativa ($p< 0.001$). Iguales resultados objetivan en el estudio de 1865 pacientes de Ozturk *et al.* (122). Sin embargo y por otro lado, Beiranvand *et al.* (123), solo encontró asociación entre tumores multifocales y menarquia precoz, sin objetivar relación entre tumores múltiples y menor edad.

Otra variable analizada es la presencia de bilateralidad. Esta se presenta en un 2-11% de los cánceres de mama y su incidencia está incrementando debido a las mejoras en imagen (124). En el presente estudio la bilateralidad en casos de tumores múltiples fue del 11%. En cuanto a su presentación, también hemos observado más lesiones bilaterales en los casos de tumores multicéntricos en comparación con aquellos multifocales, de forma estadísticamente significativa. Existe evidencia por un lado de que esta característica representa un factor independiente con un impacto negativo en el pronóstico (125). Sin embargo, también existen estudios que observan que la bilateralidad no se asocia a una peor supervivencia (126).

El tipo histológico más frecuente en ambos grupos fue el carcinoma infiltrante no especial (Ductal, NOS) (CDI): 72% de los casos en el grupo de lesiones múltiples y 82% de los casos en el grupo control. El carcinoma lobulillar infiltrante (CLI) se diagnosticó en el 25% de los casos del grupo de lesiones múltiples y en el 11% de los casos del grupo control. Este subtipo histológico de cáncer de mama es el más común dentro del tipo especial. En el 3.1% de los casos del grupo de lesiones múltiples y en el 6.6% de los casos del grupo control se diagnosticaron tumores de otro tipo histológico (micropapilar, mucinoso, tubular...). Se observó una mayor frecuencia de carcinomas lobulillares en el

grupo de lesiones múltiples con una diferencia estadísticamente significativa ($p<0.001$). Esto coincide con el estudio de Ilic *et al.* (127) que afirma que la multiplicidad tumoral es más común en tumores lobulillares. El estudio de McCart *et al.* (128) al comparar carcinomas ductales y lobulillares también observa que en estos últimos es más frecuente la presencia de multiplicidad, bajo grado histológico y mayor afectación ganglionar.

A pesar de que en el caso de tumores múltiples los focos individuales pueden diferir entre ellos en sus características biológicas, las guías actuales solo recomiendan estudiar el foco de mayor tamaño, a no ser que alguno de los focos llame la atención en cuanto a sus características morfológicas. Esto asume que el pronóstico depende de un solo foco (presuntamente el más agresivo) (129). Los estudios describen concordancias entre focos para tipo histológico entre el 85-100% (130), menores porcentajes se observan cuando se compara el grado histológico o la positividad de receptores hormonales, con la posible pérdida de información clínica relevante que ello supone (131).

Otro factor relevante a la hora de estudiar el cáncer es conocer el componente intraductal que presenta ya que es uno de los mayores factores de riesgo de recurrencia local (132,133). La presencia de este se encuentra en un 30-40% de todos los carcinomas invasivos (132). Sin embargo, no parece que su presencia se asocie a peores tasas de supervivencia libre de enfermedad o supervivencia global (132). Sí parece asociarse a un incremento en la incidencia de multicentricidad (134).

Se ha visto que su presencia suele correlacionarse con una peor medición del tamaño del tumor por mamografía cuando este se compara con el tamaño patológico (135). En un estudio realizado en nuestro centro por Tresserra *et al.* (136) también se vio que los tumores que presentaban componente intraductal extenso presentaban peor correlación con la medida ecográfica cuando esta se comparaba con el tamaño patológico. Es importante una correcta evaluación de la extensión del tumor, incluyendo la presencia o ausencia de componente intraductal, para una correcta planificación preoperatoria y unos mejores resultados a largo plazo (132). Para diagnosticar esta característica por imagen, a nivel de mamografía hay que basarse en la presencia de calcificaciones y a nivel de ecografía en la presentación de ductos dilatados

hipoecogénicos o de lesiones satélite alrededor del tumor principal (135). Parece que la forma más precisa para determinar la presencia de componente intraductal es la evaluación combinada por mamografía y ecografía (135). La resonancia magnética tiene unas tasas de detección de componente intraductal entre el 45 y el 100% y suele presentarse como un realce continuo irregular, lineal o segmentario desde el tumor principal hasta el pezón (132).

El estado de los ganglios axilares es uno de los factores pronósticos más importantes ante el diagnóstico de cáncer de mama. La estadificación ganglionar está indicada en aquellos casos en los que su valoración pueda cambiar la actitud terapéutica o tener implicaciones en el seguimiento (137).

Analizando nuestros datos, en el grupo de pacientes con lesiones múltiples, un 38% de los casos presentaban metástasis ganglionares axilares respecto al 22% de lesiones únicas. Esta diferencia fue estadísticamente significativa. Dentro de los tipos de metástasis ganglionar lo más frecuente fue encontrar en el grupo de lesiones múltiples macrometástasis (16% de los casos), seguido de micrometástasis en un 9%. En el estudio de Tresserra *et al.* (102), realizado en nuestro centro, se objetivó que comparando en tumores múltiples el diámetro del nódulo mayor con lesiones únicas del mismo diámetro, la probabilidad de afectación ganglionar era muy similar. Sin embargo, si se usaba el tamaño tumoral agregado la afectación de los ganglios era menor en el grupo de tumores múltiples. Estudios similares concluyeron que usando el área del tumor o el volumen total, los tumores múltiples presentaban una incidencia mucho mayor de afectación ganglionar (102). El estudio de Cabioglu *et al.* (138) que estudió a 1322 pacientes observó que los tumores múltiples presentan una biología diferente con un potencial metastásico a los ganglios linfáticos incrementado independientemente del tamaño del tumor. Nuestros datos concuerdan con el estudio realizado por Tot *et al.* (139) en donde la presencia de macrometástasis fue del 48.3% en tumores múltiples y del 20.4% en tumores únicos, lo que indica una mayor tendencia de los tumores múltiples a diseminarse.

Este estudio no encontró diferencias significativas entre la presencia de micrometástasis o células tumorales aisladas entre unos y otros (139). Otro estudio que analizó 3616 pacientes (140) observó que en tumores T1 y T2 el ratio de afectación axilar era significativamente mayor en pacientes con tumores múltiples, en cambio no había diferencias importantes entre grupos cuando se trataba de tumores T3. Esto parece indicar que los tumores múltiples presentan un mayor riesgo de afectación axilar especialmente en tumores de 5cm o menos y que probablemente este riesgo se asocia a propiedades histológicas de más agresividad (140).

La biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) es el procedimiento de elección para la estadificación axilar del cáncer de mama, y permite seleccionar un subgrupo de pacientes en los que la linfadenectomía axilar no aporta ningún beneficio adicional. La BSGC refleja el estado de la cavidad axilar en más del 97% de los casos, no aumenta el riesgo de recurrencia y reduce el riesgo de linfedema (141). Esta técnica se ha considerado clásicamente contraindicada en el caso de tumores múltiples pensando que el ganglio centinela podría no ser representativo (131).

En el presente estudio, la técnica de la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) pudo llevarse a cabo en el 55% de los casos del grupo de lesiones múltiples y en el 67% de los casos del grupo control. De forma estadísticamente significativa ($p<0.05$), hubo más casos de lesiones múltiples en los que no fue posible realizar la técnica de BSGC respecto al grupo control. Los motivos por los que no se pudo llevar a cabo la técnica coinciden con las contraindicaciones manifestadas en los consensos (107): carcinoma inflamatorio o infiltración axilar en ausencia de tratamiento sistémico primario. En una actualización de 2022 respecto al consenso de 2013 de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria (SESPM) (142), se revisan los criterios de exclusión de la BSGC que antes también descartaba situaciones en las que había una verificación preoperatoria de afectación ganglionar mediante pruebas de imagen (ecografía) con citología compatible con metástasis de carcinoma o también aquellos que habían recibido radioterapia axilar previa a dosis de 50 Gy. En el presente estudio, cuando se pudo realizar la técnica de BSGC, este estaba afectado en el 27% de los casos del grupo de tumores múltiples y en el 37% de los casos control.

En el caso de tumores múltiples, ni el consenso de 2013 ni en el de 2022 de la SESPM considera esta situación una contraindicación para realizar la biopsia selectiva del ganglio centinela. El ensayo AMAROS de Donker *et al.* (143) evaluó la identificación ganglionar y la afectación en pacientes con cáncer de mama múltiple (342 casos) vs único (684 casos). Se encontraron tasas similares de identificación del ganglio centinela sugiriendo que la biopsia es igual de efectiva en tumores múltiples. Ha habido dudas históricas sobre la precisión de la BSGC en este tipo de tumores debido a la presencia de múltiples focos tumorales pero la evidencia demuestra que es una técnica fiable y comparable en precisión (42,106,144,145). El miedo radicaba en la posibilidad de que diferentes focos pudieran drenar a diferentes ganglios linfáticos incrementando la tasa de falsos negativos (146). Diversos estudios demuestran que la multiplicidad tumoral está asociada a una mayor frecuencia de afectación ganglionar. Sin embargo, la BSGC actualmente se considera una técnica segura en presencia de este fenómeno (144). El ensayo Z0011 demostró que menos cirugía a nivel axilar no conduce necesariamente a un peor control local inferior o a resultados de supervivencia inferiores (144).

En el presente estudio, la cirugía axilar consistente en linfadenectomía en lugar de la BSGC se llevó a cabo en más ocasiones en el grupo de lesiones múltiples, concretamente en un 52% de casos, respecto al 35% de casos del grupo control. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p<0.001$). Esto es debido a que en este grupo de pacientes la biopsia no pudo llevarse a cabo por estar contraindicada en más ocasiones que el grupo control. Como hemos mencionado anteriormente, los tumores múltiples se han considerado en muchas ocasiones una contraindicación para realizar la biopsia selectiva del ganglio centinela debido a que estudios iniciales observaron una mayor tasa de falsos negativos y más tasa de recurrencia axilar (147). En un estudio realizado en nuestro centro con un total de 254 casos de tumores múltiples, la biopsia se pudo llevar a cabo en un 78% de los casos. En el resto de casos, el ganglio centinela ya era positivo clínica o ecográficamente antes de la cirugía (147).

El estatus de receptor de progesterona en el grupo de lesiones múltiples fue positivo en el 74% de los casos y en el grupo control en el 82%. Esta diferencia fue estadísticamente

significativa ($p<0.05$) de forma que el grupo de lesiones múltiples presentó con mayor frecuencia lesiones con receptor de progesterona negativo. Este dato está en discordancia con el estudio de Kanumuri *et al.* (131) que observa que tumores multifocales son más probables de presentar positividad para receptores hormonales en comparación con tumores únicos.

Se ha visto que existe heterogeneidad entre focos de tumores múltiples cuando se estudia la positividad de los receptores hormonales. Avera *et al.* (119) reporta una heterogeneidad para receptor de estrógenos entre el 0-18% y para receptor de progesterona entre el 6-11%.

El tratamiento quirúrgico radical con mastectomía se efectuó con mayor frecuencia en el grupo de lesiones múltiples, concretamente en un 55% de casos, respecto al 19% de los casos del grupo control. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p<0.001$).

Goethals *et al.* (148) publican una actualización de las indicaciones de mastectomía que son: carcinoma ductal multifocal *in situ* o invasivo, historia previa de radiación de la pared torácica, mastectomía profiláctica reductora de riesgo, afectación de la piel o pared torácica, tumor grande en comparación con la mama, márgenes persistentemente positivos a pesar de múltiples resecciones, preferencia del paciente de evitar radioterapia, paliación en cáncer localmente avanzado y manejo de la disforia de género. Históricamente, la mastectomía había sido el tratamiento de elección para cáncer de mama múltiple por las altas tasas de recurrencia local.

El tratamiento estándar de cáncer de mama en estadios precoces es la cirugía conservadora de la mama seguida de la aplicación de radioterapia (149). Durante años se ha considerado la multiplicidad tumoral una contraindicación relativa para el esquema de tratamiento conservador debido a la percepción de que estos tumores tienen un mayor riesgo de recurrencia local por la presencia de más de un foco invasivo con la consiguiente posible menor efectividad del tratamiento radioterápico (144). Sin embargo, la evidencia respalda el tratamiento conservador como una opción viable para ciertos casos de tumores múltiples (150). Gracias a la introducción de las mejoras en las técnicas de imagen capaces de detectar todos los focos, mejoras en los tratamientos

neo adyuvantes que reducen considerablemente o de forma completa la extensión del tumor, mejoras en las técnicas quirúrgicas de localización y mejoras en los procedimientos oncoplásticos esta idea está quedando atrás (144).

Hartsell *et al.* (151) publicaban en 1994 las reglas para poder aplicar cirugía conservadora en tumores múltiples. El tratamiento conservador podía ser aplicado si los hallazgos anormales tanto clínicos como radiológicos están claros, si se puede proporcionar un margen quirúrgico limpio y si no hay un componente intraductal asociado. Evidentemente otros factores que hay que tener en cuenta a la hora de seleccionar a estas pacientes son el tamaño y la localización de los focos tumorales, la posibilidad de realizar radioterapia y el cumplimiento de resultados cosméticos óptimos. En el estudio de Fang *et al.* (150) cuando comparaban recurrencia local en tumores multifocales tratados con cirugía conservadora o mastectomía no había diferencias significativas. Resultados similares se observaron en el estudio de Boughey *et al.* (152) que demostró que la cirugía conservadora junto con tratamiento radioterápico presentaba una baja tasa de recurrencia local, lo que apoya este tipo de cirugía en pacientes con múltiples focos. Por el contrario, el estudio de Chung *et al.* (153) de 1169 pacientes, el grupo de tumores múltiples presentó una supervivencia global peor que el grupo de tumores únicos tras el tratamiento con cirugía conservadora.

El tratamiento radioterápico se practicó con menos frecuencia en los casos de lesiones múltiples, concretamente en un 63% de los casos, respecto al 85% de casos del grupo control, con una diferencia estadísticamente significativa ($p<0.001$). Esto es debido probablemente a que en tumores múltiples todavía se realizan más mastectomías con la consiguiente menor indicación de radioterapia posterior.

En términos pronósticos, hay muchos estudios que exploran las diferencias entre tumores múltiples y tumores únicos, pero los resultados son inconcluyentes. Algunos estudios hablan de mayores tasas de mortalidad y menor supervivencia en pacientes con tumores múltiples (119,120,129,154). Sin embargo, hay otros estudios que informan sobre un pronóstico similar entre pacientes con tumores múltiples y tumores únicos (122,155). El metaanálisis de Zhang *et al.* (96) compara los resultados entre

ambos tipos de tumores y observa que los pacientes con tumores múltiples tienen un riesgo de muerte ligeramente mayor. En cambio, no observa asociación independiente con peores resultados. Las discrepancias radican en que existe mucha heterogeneidad entre estudios por la falta de una definición estandarizada sobre lo que se considera realmente un tumor múltiple.

En la última edición de TNM, la multiplicidad sigue siendo un término mal definido. Se habla de multifocalidad (MF) cuando se encuentran múltiples lesiones neoplásicas en el mismo cuadrante mamario (95). Incluso se considera que cualquier foco microscópicamente separado debería ser clasificado como multifocal (1). Se habla de multicentricidad (MC) cuando se encuentran múltiples lesiones en diferentes cuadrantes de la misma mama o las lesiones se encuentran separadas por más de 4-5cm (98). El problema se encuentra en que ni la definición de cuadrante, ni la distancia entre focos ni la inclusión o no de lesiones *in situ* está bien establecida en la mayoría de los estudios, lo que provoca una definición de tumores múltiples controvertida y poco uniforme (98,119). Esto conlleva dificultades a la hora de estudiar la influencia de la multiplicidad en el pronóstico del cáncer.

En el presente estudio se ha llevado a cabo un estudio retrospectivo, observacional, con un total de 649 mujeres diagnosticadas en nuestro centro entre enero de 1990 y diciembre de 2023: 286 forman parte del grupo de estudio que presentan tumores múltiples. El grupo control lo integran 363 pacientes con tumores únicos. Las pacientes del grupo control han sido seleccionadas de forma aleatoria y pareada por año respecto a la fecha del diagnóstico de los carcinomas multifocales para homogeneizar tratamientos y tiempo de seguimiento. Se trata de un estudio unicéntrico con un periodo de seguimiento muy largo (33 años). Los resultados objetivan que no hay diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de lesiones múltiples y el grupo control en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad ($p=0.6$).

En el estudio de Ozturk *et al.* (122) a pesar de objetivar características de agresividad en los tumores múltiples como son la alta invasión linfovascular y afectación de los ganglios, tampoco vieron peores tasas de recidiva o supervivencia en comparación con

tumores únicos. El estudio de Pedersern *et al.* (155) que estudia a 158 pacientes con tumores multifocales también sigue la línea de resultados del presente estudio no observando un efecto significativo en la supervivencia global. Por otro lado, en el estudio de Wolters *et al.* (156) que estudió a 8935 mujeres, al comparar el grupo de tumores múltiples con tumores únicos, sí que se observó una supervivencia global peor, sobre todo en el grupo de tumores multicéntricos.

En el estudio de Duraker *et al.* (140) se observó que en estadios I y II no había diferencias en la supervivencia entre pacientes con tumores múltiples o únicos. En estadios III sí que observó peor pronóstico en el caso de tumores múltiples.

Autores	Año	N	Variables estudiadas	Diferencias en la supervivencia (únicos vs múltiples)
Pedersen et al.	2004	929	Supervivencia global, tamaño tumoral, estado nodal, otros	La multiplicidad no fue un factor pronóstico independiente
Boyages et al.	2010	848	Tamaño tumoral, supervivencia a 10 años, metástasis	La multifocalidad tiene peor pronóstico en general
Wolters et al.	2013	8935	Tipo de tumor, cirugía, RFS, OS, otros	La multiplicidad se asocia a peor RFS. Solo la multicentricidad mostró peor OS.
Duraker et al.	2014	3616	Tamaño tumoral, metástasis ganglionares, pronóstico	La multiplicidad presenta mayor riesgo de metástasis ganglionares pero sin significancia pronóstica

				independiente en OS en estadios precoces
Neri et al.	2015	1158	Supervivencia específica de cáncer de mama, recurrencias locales y a distancia, otros	La multiplicidad fue un factor pronóstico independiente de peor supervivencia específica por cáncer de mama
El-Sheredy et al.	2016	-	Características clínicas y patológicas, DFS, OS, metástasis ganglionares	Multiplicidad se asocia a peor DFS, OS y es un predictor independiente de peor supervivencia
Ozturk et al.	2021	1865	RFS, OS, características tumorales, edad, LVI, otros	La multiplicidad no presentó mayor LNI. No hubo diferencias entre RFS ni OS
Zhang et al.	2022	15703 (31 estudios)	OS, DFS, BCSS, RFS, LRFS, tasa de mortalidad, riesgo de CBC	La multiplicidad se asoció a mayor mortalidad, pero sin diferencias significativas en OS, DFS, BCSS, RFS, ni LRFS
Avera et al.	2023	-	Recurrencia, metástasis ganglionar, alteraciones genéticas, supervivencia, otros	La multiplicidad presentó menor supervivencia, mayor recurrencia, más metástasis y más necesidad de tratamiento radical

Figura 93: Tabla comparativa entre pronóstico de lesiones múltiples y lesiones únicas

OS: Overall survival (supervivencia global)

DFS: Disease- free survival (supervivencia libre de enfermedad)

BCSS: Breast cancer specific survival (supervivencia específica por cáncer de mama)

RFS: Recurrence-Free Survival (supervivencia libre de recurrencia)

LRFS: Local Recurrence-Free Survival (supervivencia libre de recurrencia local)

CBC: Contralateral Breast Cancer (cáncer de mama contralateral)

LNI: Invasión de ganglios linfáticos

LVI: Invasión linfovascular

Las pruebas de imagen se usan para determinar exactamente el tamaño de la lesión y de esta forma seleccionar el mejor tratamiento para cada paciente, siempre teniendo en cuenta que el tamaño final lo determina el estudio patológico (157).

De la misma manera que Cortadellas *et al.* (157) y otros autores, en el presente estudio la ecografía fue el mejor predictor de tamaño tumoral en cáncer de mama si lo comparamos con la exploración física, la mamografía y la resonancia magnética. En el presente estudio, la concordancia entre el tamaño patológico y el ecográfico fue la más ajustada. El uso de la ecografía mamaria es barato, accesible, rápido y fácil de usar (40). Además, la habilidad de la ecografía para encontrar tumores de pequeño tamaño en mamas densas ha sido más que demostrada (158).

Sin embargo, muchos estudios hablan de una infraestimación del tamaño tumoral cuando este es estudiado por ecografía (37,159). Bosch *et al.* (160) atribuye esta infraestimación a las dificultades técnicas ya que en muchas ocasiones la imagen excede lo técnicamente medible por transductor. Xu *et al.* (8) reporta que esta subestimación se ha reducido a expensas de mejores equipos y mayor experiencia del operador. Cuesta *et al.* (161) observa que esta técnica infraestima significativamente el tamaño del tumor, especialmente en casos de tumores grandes y pacientes mayores. En el estudio comentado previamente realizado en nuestro centro (136) en el que se estudiaron 171 casos de tumores que se midieron previamente por ecografía y se compararon posteriormente con el tamaño patológico, se objetivó que esta técnica tiene una buena correlación con el tamaño real sobre todo en lesiones de menos de 2cm, sin componente intraductal asociado y en ausencia de lesiones múltiples.

La mamografía sigue siendo la herramienta para exploración estándar en el screening del cáncer de mama, desde 1970 (162), no solo por su fácil implementación sino por la ventaja que aporta de poder comparar directamente con estudios previos (158). Esta técnica es capaz de detectar hasta un 75% de los cánceres un año antes de ser palpables (163).

En el presente estudio, la mamografía mostró una tendencia a infraestimar el tamaño de las lesiones al correlacionarlas con el tamaño patológico. Estos hallazgos van en consonancia con el estudio de Cuesta *et al.* (161) que observó que la mamografía infraestimaba el tamaño del tumor pero de forma no significativa (161). Hieken *et al.* (164) atribuye esta infraestimación a la compresión mamaria durante la exploración.

Hay que tener en cuenta que la sensibilidad de esta técnica decrece proporcionalmente con el incremento de la densidad mamaria (165) pero es muy útil en pacientes que presentan microcalcificaciones (132,157). La afectación de la densidad mamaria es tal que la densidad alta se considera un favor de riesgo independiente de cáncer de mama (113) y más del 50% de las pacientes por debajo de los 50 años tienen alta densidad mamaria (113).

En cuanto a las diferentes modalidades de imagen en cáncer de mama, la resonancia magnética parece ser más precisa en comparación con la mamografía y la ecografía mamaria (166). En el campo de la cirugía oncológica, el estadiaje local preciso es crucial puesto que es lo que nos va a guiar el tratamiento en cánceres operables (167). El valor diagnóstico de esta prueba radica en su precisión a la hora de detectar el tamaño y la extensión local de la enfermedad, incluso en los casos de multiplicidad, en el reconocimiento del componente invasivo del carcinoma ductal *in situ*, en el seguimiento de pacientes de alto riesgo, en la evaluación de la respuesta neoadyuvante a quimioterapia, en la detección de tumores ocultos de mama y en la detección de cáncer en mamas densas (168). Permite ver múltiples planos de la imagen y aporta resultados más exactos cuando hay multiplicidad (75,169). Su uso va en aumento porque ayuda a identificar focos adicionales y ocultos con una gran sensibilidad (por encima del 90%), pero también hay que considerar su baja especificidad (72%)(169) con falsos positivos

que pueden influir en la toma de decisiones terapéuticas (99). Por ello, los hallazgos siempre deben ser comprobados mediante biopsia preoperatoria y evaluar la inmunohistoquímica de cada foco (98). Recalcamos también que se trata de una técnica con un alto coste y que consume gran cantidad de tiempo (93).

Houssami *et al.* (170) observó en su meta análisis (N= 2610) que la RM encontraba enfermedad adicional en la mama afectada en un 16% de las pacientes (170). Sin embargo, el uso rutinario de la resonancia magnética en pacientes en estadios tempranos de cáncer de mama no está indicada debido a que puede alterar el manejo clínico (171), por su baja especificidad (157,158,172).

Según el estudio de Jiang *et al.* (166) las medidas por RM tienden a sobreestimarse (147,149) debido al edema e infiltración que puede aparecer alrededor del tumor. Estos datos coinciden con los estudios de Gruber *et al.* (173) y Leddy *et al.* (174). Este último objetivó una sobreestimación del tamaño tumoral usando RM del 68.4% (174).

Por otra parte, el estudio de Cuesta *et al.* (161) coincide en que la RM sobreestima significativamente los tumores pequeños pero observa una infraestimación significativa en los tumores grandes. Parece pues, que en general la RM tiene mejores correlaciones con tumores pequeños que en tumores grandes.

En contraste a estos resultados, en nuestro estudio la resonancia magnética mostró tendencia a infraestimar el tamaño de las lesiones respecto al tamaño patológico. De la misma manera, el estudio de Sanderink *et al.* (175) observó que el tamaño tumoral por RM puede estar infraestimado en el 12% de los casos. Mismos resultados presentó Onesti *et al.* (176) que vio infraestimación del tamaño en un 12.5% de los tumores de <2cm. Esto puede ser debido a que zonas de carcinoma *in situ* podrían ser ocultas a esta técnica (177).

8. Conclusiones

1. El número de casos de lesiones múltiples estudiadas constituye una serie homogénea, en un solo centro y con un amplio periodo de seguimiento. La incidencia de estas lesiones en nuestro medio fue del 5.4%. El 53% eran lesiones multifocales y el 47% lesiones multicéntricas. La mayoría de las pacientes con lesiones múltiples tenían dos focos tumorales, pero se observaron casos con hasta siete focos.
2. Las pacientes con lesiones múltiples eran más jóvenes que las del grupo control.
3. A pesar de que la lateralidad de la mama afectada por lesiones múltiples fue similar a la del grupo control, la incidencia de lesiones múltiples bilaterales fue mayor que la de las lesiones únicas.
4. Las lesiones múltiples eran más frecuentemente del tipo histológico lobulillar.
5. Las pacientes con lesiones múltiples presentaron con mayor frecuencia metástasis ganglionares. Además, en este grupo de pacientes la técnica de la biopsia selectiva del ganglio centinela no pudo llevarse a cabo por estar contraindicada en más ocasiones que en el grupo control. Cuando esta técnica pudo realizarse y había afectación ganglionar, la incidencia de macrometástasis en la linfadenectomía posterior fue más frecuente en el grupo de lesiones múltiples.
6. En relación con la expresión de factores pronósticos y predictivos, ambos grupos mostraron una distribución similar.
7. Como opciones terapéuticas, en el grupo de pacientes con lesiones multifocales se optó con mayor frecuencia por la mastectomía, la linfadenectomía axilar y la quimioterapia adyuvante.
8. El tamaño patológico de los tumores de las pacientes con lesiones múltiples fue menor que el de las lesiones únicas.
9. Entre las distintas técnicas de imagen, la ecografía fue la técnica que mejor predijo el tamaño patológico de las lesiones. La mamografía y la resonancia magnética mostraron una tendencia a infraestimar el tamaño tumoral.

10. Tanto la supervivencia libre de enfermedad como la supervivencia global fue similar en ambos grupos y el modelo que tenía en cuenta el tamaño del foco mayor se ajustó mejor que el modelo de la suma del tamaño de todos los focos.

9. Bibliografía

1. Cserni G, Chmielik E, Cserni B, Tot T. The new TNM-based staging of breast cancer. *Virchows Arch.* 2018 May;472(5):697-703.
2. Sawaki M, Shien T, Iwata H. TNM classification of malignant tumors (Breast Cancer Study Group). *Jpn J Clin Oncol.* 2019 Mar 1;49(3):228-31.
3. Min SK, Lee SK, Woo J, Jung SM, Ryu JM, Yu J, et al. Relation between tumor size and lymph node metastasis according to subtypes of breast cancer. *J Breast Cancer.* 2021 Feb;24(1):75–84. doi:10.4048/jbc.2021.24.e8.
4. Pramod N, Nigam A, Basree M, Mawalkar R, Mehra S, Shinde N, et al. Comprehensive review of molecular mechanisms and clinical features of invasive lobular cancer. *Oncologist.* 2021 Jun;26(6):e943–53. doi:10.1002/onco.13720.
5. Arnold M, Morgan E, Rungay H, Mafra A, Singh D, Laversanne M, et al. Current and future burden of breast cancer: Global statistics for 2020 and 2040. *Breast.* 2022 Dec;66:15–23.
6. Zhang J, Lu Y, Zhang N, Yu Z, Li H, He R, et al. Global burden of female breast cancer and its association with socioeconomic development status, 1990–2044. *Cancer Rep (Hoboken).* 2023 Sep;6(Suppl 1):e1827.
7. Wilkinson L, Gathani T. Understanding breast cancer as a global health concern. *Br J Radiol.* 2022 Feb;95(1130):20211033.
8. Xu H, Xu B. Breast cancer: epidemiology, risk factors and screening. *Chin J Cancer Res.* 2023;35(6):565–83.
9. Gutiérrez IZ, Fontán JS. ¿Sabemos qué causa el cáncer de mama? Influencia actual de los diferentes factores de riesgo. *Prog Obstet Ginecol.* 2009 Oct;52(10):595– 608.
10. Akdeniz D, Klaver MM, Smith CZA, Koppert LB, Hooning MJ. The impact of lifestyle and reproductive factors on the risk of a second new primary cancer in the contralateral breast: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control.* 2020 May;31(5):403–16. doi:10.1007/s10552-020-01284-2.

11. Lin AP, Huang TW, Tam KW. Treatment of male breast cancer: meta-analysis of real-world evidence. *Br J Surg.* 2021 Sep;108(9):1034–42. doi:10.1093/bjs/znab134.
12. Khare VS, Huda F, Misra S, Amulya KR, Raj N, Karn S, et al. Male breast cancer: An updated review of patient characteristics, genetics, and outcome. *Int J Breast Cancer.* 2024;2024:1–7. doi:10.1155/2024/9003572.
13. Pellini F, Granuzzo E, Urbani S, Mirandola S, Caldana M, Lombardi D, et al. Male breast cancer: surgical and genetic features and a multidisciplinary management strategy. *Breast Care (Basel).* 2020;15(1):14-21.
14. Cheng HH, Shevach JW, Castro E, Couch FJ, Domchek SM, Eeles RA, et al. BRCA1, BRCA2, and associated cancer risks and management for male patients: a review. *JAMA Oncol.* 2024 Sep 1;10(9):1272.
15. Jamil A, Siddique R, Altaf F, Warraich D, Ahmed F, Qureshi Z. Comprehensive review of male breast cancer: understanding a rare condition. *Oncol Res.* 2025;33(6):1289-300.
16. McGuire A, Brown JAL, Malone C, McLaughlin R, Kerin MJ. Effects of age on the detection and management of breast cancer. *World J Surg Oncol.* 2015;13:261.
17. Brenner H, Hakulinen T. Are patients diagnosed with breast cancer before age 50 years ever cured? *J Clin Oncol.* 2004 Feb 1;22(3):432–8. doi:10.1200/JCO.2004.04.067.
18. Gava RR, Corte MG, Vizoso F, Rodríguez JC, Vázquez J, Lamelas ML, et al. Importancia de la edad como factor pronóstico determinante de la variabilidad de las características clínico-patológicas de las pacientes con cáncer de mama. *Medifam.* 2002 Jun;12(6).
19. MacMahon B, Cole P, Lin TM, Lowe CR, Mirra AP, Ravnihar B, et al. Age at first birth and breast cancer risk. *Bull World Health Organ.* 1970;43(2):209–21.
20. Abdelhafez MMA, Jeffree MS, Sumpat D. Breast cancer and pregnancy: from an obstetrician's perspective. *Rev Senol Patol Mamar.* 2023 Oct;36(4):100508. doi:10.1016/j.senol.2023.100508.
21. Redondo CM, Gago-Domínguez M, Ponte SM, Castelo ME, Jiang X, García AA, et al. Breast feeding, parity and breast cancer subtypes in a Spanish cohort. *PLoS One.* 2012 Jul 11;7(7):e40543. doi:10.1371/journal.pone.0040543.

22. Reeves GK, Pirie K, Green J, Bull D, Beral V; Million Women Study Collaborators. Reproductive factors and specific histological types of breast cancer: prospective study and meta-analysis. *Br J Cancer*. 2009 Feb 10;100(3):538–44. doi:10.1038/sj.bjc.6604853.
23. Kehm RD, Llanos AAM, McDonald JA, Tehranifar P, Terry MB. Evidence-based interventions for reducing breast cancer disparities: what works and where the gaps are? *Cancers (Basel)*. 2022 Aug 26;14(17):4122. doi:10.3390/cancers14174122.
24. Macacu A, Autier P, Boniol M, Boyle P. Active and passive smoking and risk of breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2015 Nov;154(2):213–24. doi:10.1007/s10549-015-3628-4.
25. Johnson KC, Miller AB, Collishaw NE, Palmer JR, Hammond SK, Salmon AG, et al. Active smoking and secondhand smoke increase breast cancer risk: the report of the Canadian Expert Panel on Tobacco Smoke and Breast Cancer Risk (2009). *Tob Control*. 2011 Jan;20(1):e2. doi:10.1136/tc.2010.035931.
26. Donat-Vargas C, Guerrero-Zotano Á, Casas A, Baena-Cañada JM, Lope V, Antolín S, et al. Trajectories of alcohol consumption during life and the risk of developing breast cancer. *Br J Cancer*. 2021 Oct 12;125(8):1168–76. doi:10.1038/s41416-021-01492-w.
27. Chen X, Wang Q, Zhang Y, Xie Q, Tan X. Physical activity and risk of breast cancer: a meta-analysis of 38 cohort studies in 45 study reports. *Value Health*. 2019 Jan;22(1):104–28. doi:10.1016/j.jval.2018.10.001.
28. Lubián López DM, Butrón Hinojo CA, Castillo Lara M, Sánchez-Prieto M, Sánchez- Borrego R, Mendoza Ladrón de Guevara N, et al. Relationship of breast volume, obesity and central obesity with different prognostic factors of breast cancer. *Sci Rep*. 2021 Jan 21;11:1872. doi:10.1038/s41598-020-80177-z.
29. Neuhouser ML, Aragaki AK, Prentice RL, Manson JE, Chlebowski R, Carty CL, et al. Overweight, obesity, and postmenopausal invasive breast cancer risk: a secondary analysis of the Women's Health Initiative randomized clinical trials. *JAMA Oncol*. 2015 Aug;1(5):611–21. doi:10.1001/jamaoncol.2015.1546.
30. Schoemaker MJ, Nichols HB, Wright LB, Brook MN, Jones ME, Adami HO, et al. Association of body mass index and age with subsequent breast cancer risk in

- premenopausal women. *JAMA Oncol.* 2018 Nov 8;4(11):e181771. doi:10.1001/jamaoncol.2018.1771.
31. Wiggs AG, Chandler JK, Aktas A, Sumner SJ, Stewart DA. The effects of diet and exercise on endogenous estrogens and subsequent breast cancer risk in postmenopausal women. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Sep 20;12:732255. doi:10.3389/fendo.2021.732255
 32. Hu C, Hart SN, Gnanaolivu R, Huang H, Lee KY, Na J, et al. A population-based study of genes previously implicated in breast cancer. *N Engl J Med.* 2021 Feb 4;384(5):440-51.
 33. Huang Y, Zheng D, Yang Q, Wu J, Tian H, Ji Z, et al. Global trends in BRCA-related breast cancer research from 2013 to 2022: a scientometric analysis. *Front Oncol.* 2023 Jul 5;13:1197168.
 34. Breast Cancer Association Consortium. Breast cancer risk genes — association analysis in more than 113,000 women. *N Engl J Med.* 2021 Feb 4;384(5):428-39.
 35. McCrorie AD, Ashfield S, Begley A, Mcilmunn C, Morrison PJ, Boyd C, et al. Multifocal breast cancers are more prevalent in BRCA2 versus BRCA1 mutation carriers. *J Pathol Clin Res.* 2020 Apr;6(2):146-53.
 36. Nagtegaal ID, Duffy SW. Reduction in rate of node metastases with breast screening: consistency of association with tumor size. *Breast Cancer Res Treat.* 2013 Feb;137(3):653–63. doi:10.1007/s10549-012-2383-3.
 37. Liu Y, He M, Zuo WJ, Hao S, Wang ZH, Shao ZM. Tumor size still impacts prognosis in breast cancer with extensive nodal involvement. *Front Oncol.* 2021;11:585613. doi:10.3389/fonc.2021.585613.
 38. Sopik V, Narod SA. The relationship between tumour size, nodal status and distant metastases: on the origins of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2018 Aug [cited 2025 Mar 14];170(3):647–56.
 39. Michaelson JS, Silverstein M, Wyatt J, Weber G, Moore R, Halpern E, et al. Predicting the survival of patients with breast carcinoma using tumor size. *Cancer* [Internet]. 2002 Aug 15 [cited 2025 Mar 14];95(4):713–23.
 40. Yang WT. Staging of breast cancer with ultrasound. *Semin Ultrasound CT MR.* 2011 Aug;32(4):331–41. doi:10.1053/j.sult.2011.03.006.

41. Kim JM, Kim JY, Jung EJ, Kwag SJ, Park JH, Park T, et al. The prognosis factors among breast cancer patients with extensive axillary lymph node metastasis. *Korean J Clin Oncol* [Internet]. 2018 Jun 30 [cited 2025 Mar 14];14(1):43–7.
42. Spillane AJ, Brennan ME. Accuracy of sentinel lymph node biopsy in large and multifocal/multicentric breast carcinoma: a systematic review. *Eur J Surg Oncol*. 2011 May;37(5):371–85. doi:10.1016/j.ejso.2011.01.008.
43. Zhang-Yin J, Mael E, Talpe S. Update on sentinel lymph node methods and pathology in breast cancer. *Diagnostics* [Internet]. 2024 Jan 24 [cited 2024 Sep 12];14(3):252.
44. Schwartz AM, Henson DE, Chen D, Rajamarthandan S. Histologic grade remains a prognostic factor for breast cancer regardless of the number of positive lymph nodes and tumor size: a study of 161,708 cases from the SEER Program. *Arch Pathol Lab Med*. 2014 Aug;138(8):1048–52. doi:10.5858/arpa.2013-0438-OA.
45. Rakha EA, Reis-Filho JS, Baehner F, Dabbs DJ, Decker T, Eusebi V, et al. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. *Breast Cancer Res* [Internet]. 2010 Aug [cited 2024 Sep 16];12(4):207.
46. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1991 May;19(5):403–10. doi:10.1111/j.1365-2559.1991.tb00229.x.
47. Tan PH, Ellis I, Allison K, Brogi E, Fox SB, Lakhani S, et al. The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast. *Histopathology* [Internet]. 2020 Aug [cited 2024 Sep 10];77(2):181–5.
48. Pritt B, Ashikaga T, Oppenheimer RG, Weaver DL. Influence of breast cancer histology on the relationship between ultrasound and pathology tumor size measurements. *Mod Pathol*. 2004 Aug;17(8):905–10. doi:10.1038/modpathol.3800142.
49. Cserni G. Histological type and typing of breast carcinomas and the WHO classification changes over time. *Pathologica* [Internet]. 2020 Mar [cited 2024 Sep 12];112(1):25–41.
50. Castellet C, Tresserra F, Pellisé-Tintoré M, Sánchez-Prieto M, Fábregas R, Baulies S, et al. Carcinoma micropapilar infiltrante de la mama: pronóstico a

- largo plazo. *Rev Senol Patol Mamar* [Internet]. 2023 Jul 1 [cited 2024 Oct 2];36(3).
51. Barzaman K. Breast cancer: Biology, biomarkers, and treatments. *Int Immunopharmacol*. 2020;84:106535. doi:10.1016/j.intimp.2020.106535.
 52. Ciarka A, Piątek M, Pęksa R, Kunc M, Senkus E. Tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: prognostic and predictive significance across molecular subtypes. *Biomedicines* [Internet]. 2024 Mar 29 [cited 2024 Sep 10];12(4):763.
 53. Denkert C, Loibl S, Noske A, Roller M, Müller BM, Komor M, et al. Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2010 Jan 1 [cited 2024 Sep 12];28(1):105–13.
 54. Tan MP, Tot T. The sick lobe hypothesis, field cancerisation and the new era of precision breast surgery. *Gland Surg*. 2018 Dec;7(6):611–8. doi:10.21037/gs.2018.11.02.
 55. Clusan L, Ferrière F, Flouriot G, Pakdel F. A basic review on estrogen receptor signaling pathways in breast cancer. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023 Apr 6 [cited 2024 Sep 13];24(7):6834.
 56. Rakha EA, Chmielik E, Schmitt FC, Tan PH, Quinn CM, Gallagher G. Assessment of predictive biomarkers in breast cancer: challenges and updates. *Pathobiology* [Internet]. 2022 [cited 2024 Sep 13];89(5):263–77.
 57. Duffy MJ, Harbeck N, Nap M, Molina R, Nicolini A, Senkus E, et al. Clinical use of biomarkers in breast cancer: updated guidelines from the European Group on Tumor Markers (EGTM). *Eur J Cancer* [Internet]. 2017 Apr [cited 2024 Sep 12];75:284–98.
 58. Walbaum GB, Acevedo CF, Carrillo BD, Camus AM, Manzor VM, Martínez RR, et al. Cáncer de mama HER2-positivo: terapias sistémicas actuales y experiencia local. *Rev Cir* [Internet]. 2023 Jan 25 [cited 2024 Jan 2];75(1).
 59. Pérez-García JM, Gebhart G, Ruiz Borrego M, Stradella A, Bermejo B, Schmid P, et al. Chemotherapy de-escalation using an 18F-FDG-PET-based pathological response- adapted strategy in patients with HER2-positive early breast cancer (PHERGain): a multicentre, randomised, open-label, non-comparative, phase 2 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2021 Jun [cited 2024 Jan 2];22(6):858–71.

60. Instituto Oncoguia. Cáncer de mama infiltrante [Internet]. 2017 [cited 2024 Jan 2].
61. Eiger D, Agostinetto E, Saúde-Conde R, De Azambuja E. The Exciting New Field of HER2-Low Breast Cancer Treatment. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2025 Mar 14];13(5):1015.
62. Franchina M, Pizzimenti C, Fiorentino V, Martini M, Ricciardi GRR, Silvestris N, et al. Low and Ultra-Low HER2 in Human Breast Cancer: An Effort to Define New Neoplastic Subtypes. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023 Aug 14 [cited 2025 Mar 14];24(16):12795.
63. Staudigl C, Bartova M, Salama M, Dzagnidze G, Bago-Horvath Z, Pohlodek K, et al. Histopathological characterization of ulcerated breast cancer and comparison to their non-ulcerated counterparts. *Tumour Biol* [Internet]. 2015 May [cited 2024 May 16];36(5):3423–8.
64. Petrelli F, Viale G, Cabiddu M, Barni S. Prognostic value of different cut-off levels of Ki-67 in breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 64,196 patients. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2015 Oct [cited 2024 Sep 13];153(3):477–91.
65. Marvalim C, Datta A, Lee SC. Role of p53 in breast cancer progression: An insight into p53 targeted therapy. *Theranostics* [Internet]. 2023 [cited 2024 Sep 14];13(4):1421–42.
66. Shahbandi A, Nguyen HD, Jackson JG. TP53 Mutations and Outcomes in Breast Cancer: Reading beyond the Headlines. *Trends Cancer* [Internet]. 2020 Feb [cited 2024 Sep 14];6(2):98–110.
67. Mueller S, Grote I, Bartels S, Kandt L, Christgen H, Lehmann U, et al. p53 Expression in Luminal Breast Cancer Correlates With TP53 Mutation and Primary Endocrine Resistance. *Mod Pathol* [Internet]. 2023 Apr [cited 2024 Sep 14];36(4):100100.
68. Xu W, Zhang T, Zhu Z, Yang Y. The association between immune cells and breast cancer: insights from Mendelian randomization and meta-analysis. *Int J Surg* [Internet]. 2024 Jun 27 [cited 2024 Sep 10].

69. Yang T, Li W, Huang T, Zhou J. Immunotherapy Targeting PD-1/PD-L1 in Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer. *J Pers Med* [Internet]. 2023 Mar 15 [cited 2024 Sep 14];13(3):526.
70. Bassez A, Vos H, Van Dyck L, Floris G, Arijs I, Desmedt C, et al. A single-cell map of intratumoral changes during anti-PD1 treatment of patients with breast cancer. *Nat Med* [Internet]. 2021 May [cited 2024 Sep 14];27(5):820–32.
71. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, Van De Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* [Internet]. 2000 Aug 17 [cited 2025 May 25];406(6797):747–52.
72. Prat A, Perou CM. Deconstructing the molecular portraits of breast cancer. *Mol Oncol* [Internet]. 2011 Feb [cited 2025 May 19];5(1):5–23.
73. Prat A, Pineda E, Adamo B, Galván P, Fernández A, Gaba L, et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *Breast* [Internet]. 2015 Nov [cited 2025 May 25];24 Suppl 2:S26–35.
74. Begue JP, Begue P, Rodríguez L, Blumetti H, Alvarado E. Clasificación molecular (IHQ): subtipos intrínsecos y compromiso axilar. *Rev Arg Mastol*. 2016 May;36(128):106–23.
75. Sezgin G, Apaydin M, Etít D, Atahan MK. Tumor size estimation of the breast cancer molecular subtypes using imaging techniques. *Med Pharm Rep*. 2020 Jul;93(3):253–9.
76. Kasangian AA, Gherardi G, Biagioli E, Torri V, Moretti A, Bernardin E, et al. The prognostic role of tumor size in early breast cancer in the era of molecular biology. *PLoS One*. 2017 Dec;12(12):e0189127.
77. Provenzano E, Ulaner GA, Chin SF. Molecular Classification of Breast Cancer. *PET Clin* [Internet]. 2018 Jul [cited 2024 Sep 13];13(3):325–38.
78. Cusumano PG, Generali D, Ciruelos E, Manso L, Ghanem I, Lifrange E, Jerusalem G, Klaase J, de Snoo F, Stork-Sloots L, Dekker-Vroling L, Lutke Holzik M. European inter-institutional impact study of MammaPrint. *Breast*. 2014 Aug;23(4):423-8. doi: 10.1016/j.breast.2014.02.011.
79. Zhang S, Fitzsimmons KC, Hurvitz SA. Oncotype DX Recurrence Score in premenopausal women. *Ther Adv Med Oncol*. 2021;13. (Doi: 10.1177/17588359211001133)

80. Bertrán AS, Arias CC. Plataformas genómicas y nuevas terapias para el cáncer de mama luminal. *Rev Oncol Clin Pract.* 2021;35:12–8.
81. Hequet D, Harrissart G, Krief D, Maumy L, Lerebours F, Menet E, et al. Prosigna test in breast cancer: real-life experience. *Breast Cancer Res Treat [Internet].* 2021 Apr;188(1):141–7. doi:10.1007/s10549-021-06191-x
82. Jahn SW. Clinically high-risk breast cancer displays markedly discordant molecular risk predictions between the MammaPrint and EndoPredict tests. *Mol Oncol.* 2020;14(3):678–84.
83. Sánchez-Forgach ER. Validación y aplicación clínica de MammaPrint® en pacientes con cáncer de mama. *Bol Méd Hosp Infant Mex.* 2019;76(2):73–9.
84. Thangarajah F. The impact of EndoPredict® on decision making with increasing oncological work experience: can overtreatment be avoided? *Arch Gynecol Obstet.* 2020;301(5):1235–41.
85. Abdelhakam DA. Oncotype DX and Prosigna in breast cancer patients: a comparison study. *Cancer Treat Res Commun.* 2021;27:100332.
86. Sabin LH, Hermanek P, Hutter RV. TNM classification of malignant tumors. A comparison between the new (1987) and the old editions. *Cancer.* 1988 Jun 1;61(11):2310–4.
87. Sabin LH. TNM: Evolution and relation to other prognostic factors. *Semin Surg Oncol [Internet].* 2003 [cited 2023 Feb 3];21(1):3–7.
88. Virginillo JM, Álvarez C, Bruno G, González C, Vallejos J, Dieguez A. Breve reseña histórica del TNM. *Rev Chil Oncol.* 2018;34(1):45–50.
89. Cadiz F, Gormaz JG, Burotto M. Breast Cancer Staging: Is TNM Ready to Evolve? *J Glob Oncol [Internet].* 2018 Dec [cited 2023 Feb 16];4:1–3.
90. Hortobagyi GN, Edge SB, Giuliano A. New and important changes in the TNM staging system for breast cancer. In: ASCO Educational Book. 2018 May 23;38:457–67.
91. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ, et al. Major changes in the AJCC Cancer Staging Manual: 8th edition updates to the AJCC breast TNM staging system. *CA Cancer J Clin [Internet].* 2017 Jul 8 [cited 2023 Feb 16];67(4):290–303.

92. Teichgraeber DC, Guirguis MS, Whitman GJ. Breast cancer staging: updates in the AJCC cancer staging manual, 8th edition, and current challenges for radiologists. *Am J Roentgenol* [Internet]. 2021 Aug [cited 2023 Feb 16];217(2):278–90.
93. Bendifallah S, Werkoff G, Borie-Moutafoff C, Antoine M, Chopier J, Gligorov J, et al. Multiple synchronous (multifocal and multicentric) breast cancer: clinical implications. *Surg Oncol*. 2010 Dec;19(4):e115–23.
94. Masannat YA, Agrawal A, Maraqa L, Fuller M, Down SK, Tang S, et al. Multifocal and multicentric breast cancer, is it time to think again? *Ann R Coll Surg Engl*. 2020 Jan;102(1):62–6.
95. Vera-Badillo FE, Napoleone M, Ocana A, Templeton AJ, Seruga B, Al-Mubarak M, et al. Effect of multifocality and multicentricity on outcome in early stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2014 Jul;146(2):235– 44.
96. Zhang Y, Liu F, Gao Q, Chai Y, Ren Y, Tian H, et al. Comparing the outcome between multicentric/multifocal breast cancer and unifocal breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol* [Internet]. 2022 [cited 2022 Dec 29];12:1042789.
97. Milulescu A, Di Marino L, Peradze N, Toescu A. Management of multifocal-multicentric breast cancer: current perspective. *Chir Buchar Rom* 1990. 2017 Feb;112(1):12–7.
98. Tong Y, Sun F, Zhang C, Yang S, Yu Z, Zhao Y. Multifocal/multicentric breast cancer: does each focus matter? *Cancer Med* [Internet]. 2023 Apr [cited 2023 May 15];12(7):8815–24.
99. Houvenaeghel G, Tallet A, Jalaguier-Coudray A, Cohen M, Bannier M, Jauffret-Fara C, et al. Is breast conservative surgery a reasonable option in multifocal or multicentric tumors? *World J Clin Oncol*. 2016 Apr 10;7(2):234–42.
100. Fushimi A, Yoshida A, Yagata H, Takahashi O, Hayashi N, Suzuki K, et al. Prognostic impact of multifocal and multicentric breast cancer versus unifocal breast cancer. *Surg Today* [Internet]. 2019 Mar [cited 2023 May 15];49(3):224–30.

101. Lynch SP, Lei X, Hsu L, Meric-Bernstam F, Buchholz TA, Zhang H, et al. Breast Cancer Multifocality and Multicentricity and Locoregional Recurrence. *Oncologist* [Internet]. 2013 Nov 1 [citado 2025 May 8];18(11):1167–73.
102. Tresserra F, Rodriguez I, García-Yuste M, Grases PJ, Ara C, Fabregas R. Tumor size and lymph node status in multifocal breast cancer. *Breast J.* 2007 Feb;13(1):68–71.
103. Rezo A, Dahlstrom J, Shadbolt B, Rodins K, Zhang Y, Davis AJ, et al. Tumor size and survival in multicentric and multifocal breast cancer. *Breast (Edinb Scotl).* 2011 Jun;20(3):259–63.
104. Weissenbacher TM, Zschage M, Janni W, Jeschke U, Dimpfl T, Mayr D, et al. Multicentric and multicentric versus unifocal breast cancer: is the tumor-node-metastasis classification justified? *Breast Cancer Res Treat.* 2010 Jul;122(1):27–34.
105. Kelemen G, Farkas V, Debrah J, Ormandi K, Voros A, Kaizer L, et al. The relationship of multifocality and tumor burden with various tumor characteristics and survival in early breast cancer. *Neoplasma* [Internet]. 2012;59(5):566–73.
106. Moody LC, Wen X, McKnight T, Chao C. Indications for sentinel lymph node biopsy in multifocal and multicentric breast cancer. *Surgery.* 2012 Sep;152(3):389–96.
107. Bernet L, Piñero A, Martínez M, Sicart SV, Algara M, Palomares E. Consenso de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria (SESPM) sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) y el manejo axilar en el cáncer de mama (2022). *Rev Senol Patol Mamar* [Internet]. 2022 Oct [citado 2025 Mar 14];35(4):243–59.
108. Allison K, Brogi E, Ellis I, Morris E, Sahin A. *Breast tumours.* 5th ed. Lyon: IARC; 2019. (WHO Classification of Tumours).
109. Schnitt SJ, Connolly JL, Harris JR, Hellman S, Cohen RB. Pathologic predictors of early local recurrence in Stage I and II breast cancer treated by primary radiation therapy. *Cancer.* 1984 Mar 1;53(5):1049–57.

110. Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, McKernin SE, Carey LA, Fitzgibbons PL, et al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update. *Arch Pathol Lab Med*. 2020 May;144(5):545–63.
111. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, Bartlett JMS, et al. HER2 Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Clinical Practice Guideline Focused Update. *Arch Pathol Lab Med*. 2018 Nov;142(11):1364–82.
112. Nielsen TO, Leung SCY, Rimm DL, Dodson A, Acs B, Badve S, et al. Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Updated Recommendations From the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. *J Natl Cancer Inst*. 2021 Jul 1;113(7):808–19.
113. Nazari SS, Mukherjee P. An overview of mammographic density and its association with breast cancer. *Breast Cancer* [Internet]. 2018 May [citado 2025 Mar 14];25(3):259–67.
114. Aibar L, Santalla A, Criado MSL, González-Pérez I, Calderón MA, Gallo JL, et al. Clasificación radiológica y manejo de las lesiones mamarias. *Clín Investig Ginecol Obstet* [Internet]. 2011 Jul [citado 2025 Mar 30];38(4):141–9.
115. R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing* [Internet]. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2025 [cited 2025 Jun 19].
116. Therneau T. *A Package for Survival Analysis in R* [Internet]. Version 3.8-3. 2024 [cited 2025 Jun 19].
117. Meyer D, Zeileis A, Hornik K. The Strucplot Framework: Visualizing Multi-Way Contingency Tables with vcd. *J Stat Softw* [Internet]. 2006 [cited 2025 Jun 19];17(3):1–48.
118. Andea AA, Bouwman D, Wallis T, Visscher DW. Correlation of tumor volume and surface area with lymph node status in patients with multifocal/multicentric breast carcinoma. *Cancer* [Internet]. 2004 Jan [citado 2025 May 8];100(1):20–7.
119. Avera E, Valentic L, Bui L. Current understanding and distinct features of multifocal and multicentric breast cancers. *Cancer Rep* [Internet]. 2023 Sep [citado 2025 May 8];6(9):e1851.

120. El-Sheredy HG, El-Benawy SA, Matrawy K, Ramadan R, Hamed Y. Multifocal/Multicentric versus Unifocal Breast Cancer: What is the Difference? [sin más datos: completar si se dispone].
121. Lynch SP, Lei X, Hsu L, Meric-Bernstam F, Buchholz TA, Zhang H, et al. Breast Cancer Multifocality and Multicentricity and Locoregional Recurrence. *Oncologist* [Internet]. 2013 Nov 1 [citado 2025 May 8];18(11):1167–73.
122. Ozturk A, Ilgun S, Ucuncu M, Gachayev F, Ordu C, Alco G, et al. The effect of multifocal and multicentric tumours on local recurrence and survival outcomes in breast cancer. [sin más datos: completar si se dispone].
123. Beiranvand M, Akbari A, Akbari ME. Evaluation of recurrence and survival in multifocal versus unifocal breast cancer patients at a tertiary center: A case-control study. *Cancer Treat Res Commun* [Internet]. 2025 [citado 2025 May 4];43:100894.
124. Hamy AS, Abécassis J, Driouch K, Darrigues L, Vandenbogaert M, Laurent C, et al. Evolution of synchronous female bilateral breast cancers and response to treatment. *Nat Med* [Internet]. 2023 Mar [citado 2025 May 19];29(3):646–55.
125. Holm M, Tjønneland A, Balslev E, Kroman N. Prognosis of synchronous bilateral breast cancer: a review and meta-analysis of observational studies. *Breast Cancer Res Treat*. 2014; [completar volumen/páginas si se dispone].
126. Verkooijen HM, Chatelain V, Fioretta G, Vlastos G, Rapiti E, Sappino AP, et al. Survival after bilateral breast cancer: results from a population-based study. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2007 Sep 27 [citado 2025 May 19];105(3):347–57.
127. Ilić IR, Petrović A, Živković VV, Randjelović PJ, Stojanović NM, Radulović NS, et al. Immunohistochemical features of multifocal and multicentric lobular breast carcinoma. *Adv Med Sci* [Internet]. 2017 Mar [citado 2025 May 6];62(1):78–82.
128. McCart Reed AE, Kalinowski L, Simpson PT, Lakhani SR. Invasive lobular carcinoma of the breast: the increasing importance of this special subtype. *Breast Cancer Res* [Internet]. 2021 Dec [citado 2025 May 8];23(1):6.
129. Boyages J, Jayasinghe UW, Coombs N. Multifocal breast cancer and survival: Each focus does matter particularly for larger tumours. *Eur J Cancer* [Internet]. 2010 Jul [citado 2025 Apr 16];46(11):1990–6.

130. Finsterbusch K, Diest PJ, Focke CM, Focke CM. Intertumoral heterogeneity of bifocal breast cancer: a morphological and molecular study [Internet]. 2023 [cited 2025 May 5].
131. Kanumuri P, Hayse B, Killelea BK, Chagpar AB, Horowitz NR, Lannin DR. Characteristics of multifocal and multicentric breast cancers. *Ann Surg Oncol*. 2015 Aug;22(8):2475–82. [cited 2025 May 5].
132. Ha SM, Cha JH, Shin HJ, Chae EY, Choi WJ, Kim HH. Mammography, US, and MRI to assess outcomes of invasive breast cancer with extensive intraductal component: a matched cohort study. *Radiology*. 2019 Aug;292(2):299–308. [cited 2025 May 25].
133. Polchai N, Thongvitkomarn S. Extensive intraductal component as a factor determining local recurrence of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gland Surg*. 2023 Oct;12(10):1336–47. [cited 2025 May 20].
134. Elling D, Vesper AS, Fiedler B, Martin H, Kröcker J. Intraductal component in invasive breast cancer: analysis of 250 resected surgical specimens. *Breast*. 2001 Oct;10(5):405–10. [cited 2025 May 25].
135. Kang DK, Jeon GS, Yim H, Jung YS. Diagnosis of the intraductal component of invasive breast cancer: assessment with mammography and sonography. *J Ultrasound Med*. 2007 Nov;26(11):1587–600. [cited 2025 May 20].
136. Tresserra F, Feu J, Grases PJ, Navarro B, Alegret X, Fernández-Cid A. Assessment of breast cancer size: sonographic and pathologic correlation. *J Clin Ultrasound*. 1999 Dec;27(9):485–91.
137. Vidal-Sicart S. Ganglio centinela en tumores multifocales y multicéntricos: la heterogeneidad metodológica predomina, la clínica manda. *Rev Senol Patol Mamar*. 2024 Apr;37(2):100596. [cited 2025 May 27].
138. Cabioglu N, Özmen V, Kaya H, Tuzlali S, Igci A, Muslimanoglu M, et al. Increased lymph node positivity in multifocal and multicentric breast cancer. *J Am Coll Surg*. 2009 Jan;208(1):67–74. [cited 2025 May 19].
139. Tot T. Axillary lymph node status in unifocal, multifocal, and diffuse breast carcinomas: differences are related to macrometastatic disease. *Ann Surg Oncol*. 2012 Oct;19(11):3395–401. [cited 2025 May 19].

140. Duraker N, Çaynak ZC. Axillary lymph node status and prognosis in multifocal and multicentric breast carcinoma. *Breast J.* 2014 Jan;20(1):61–8. [cited 2025 May 19].
141. Canavese G, Bruzzi P, Catturich A, Tomei D, Carli F, Garrone E, et al. Sentinel lymph node biopsy versus axillary dissection in node-negative early-stage breast cancer: 15-year follow-up update of a randomized clinical trial. *Ann Surg Oncol.* 2016 Aug;23(8):2494–500. [cited 2025 May 27].
142. Bernet L, Pinero A, Vidal-Sicart S, Peg V, Giménez J, Algara M, et al. Consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. Revisión 2013 de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. 2013.
143. Donker M, Straver ME, van Tienhoven G, van de Velde CJH, Mansel RE, Litière S, et al. Comparison of the sentinel node procedure between patients with multifocal and unifocal breast cancer in the EORTC 10981-22023 AMAROS Trial: identification rate and nodal outcome. *Eur J Cancer.* 2013 Jun;49(9):2093–100. [cited 2023 Nov 14].
144. Nijenhuis MV, Rutgers EJTh. Conservative surgery for multifocal/multicentric breast cancer. *Breast.* 2015 Nov;24 Suppl 2:S96–9. [cited 2025 Apr 17].
145. Giammarile F, Vidal-Sicart S, Paez D, Pellet O, Enrique EL, Mikhail-Lette M, et al. Sentinel lymph node methods in breast cancer. *Semin Nucl Med.* 2022 Sep;52(5):551– 60. [cited 2025 Apr 17].
146. Gentilini O, Veronesi P, Botteri E, Soggiu F, Trifirò G, Lissidini G, et al. Sentinel lymph node biopsy in multicentric breast cancer: five-year results in a large series from a single institution. *Ann Surg Oncol.* 2011 Oct;18(10):2879–84. [cited 2025 May 8].
147. Morillo E, Sánchez-Prieto M, García S, Baulies S, Fàbregas R, Ara C, et al. Técnica de la biopsia selectiva del ganglio centinela en tumores multifocales de la mama. *Rev Senol Patol Mamar.* 2024 Apr;37(2):100573. [cited 2024 Sep 5].
148. Mastectomy. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; [updated 2025; cited 2025 Jun 12]. Available from: NCBI Bookshelf.
149. Altınok P, Tekçe E, Kızıltan HŞ, Güçin Z, Mayadağlı A. Impact of radiotherapy volumes on late-term cosmetic outcomes and quality of life in patients with

- unifocal and multifocal/multicentric breast cancer after breast-conserving surgery. *Eur J Breast Health*. 2023 Oct 1;19(4):287–96. [cited 2025 Apr 17].
150. Fang M, Zhang X, Zhang H, Wu K, Yu Y, Sheng Y. Local control of breast conservation therapy versus mastectomy in multifocal or multicentric breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Care*. 2019;14(4):188–93. [cited 2025 Apr 17].
151. Hartsell WF, Recine DC, Griem KL, Cobleigh MA, Witt TR, Murthy AK. Should multicentric disease be an absolute contraindication to the use of breast-conserving therapy? *Int J Radiat Oncol*. 1994 Aug;30(1):49–53. [cited 2025 May 19].
152. Boughey JC, Rosenkranz KM, Ballman KV, McCall L, Haffty BG, Cuttino LW, et al. Local recurrence after breast-conserving therapy in patients with multiple ipsilateral breast cancer: results from ACOSOG Z11102 (Alliance). *J Clin Oncol*. 2023 Jun 10;41(17):3184–93. [cited 2025 May 27].
153. Chung AP, Huynh K, Kidner T, Mirzadehgan P, Sim MS, Giuliano AE. Comparison of outcomes of breast conserving therapy in multifocal and unifocal invasive breast cancer. *J Am Coll Surg*. 2012 Jul;215(1):137–46. [cited 2025 May 8].
154. Neri A, Marrelli D, Megha T, Bettarini F, Tacchini D, De Franco L, et al. Clinical significance of multifocal and multicentric breast cancers and choice of surgical treatment: a retrospective study on a series of 1158 cases. *BMC Surg*. 2015 Dec;15(1):1. [cited 2025 Apr 16].
155. Pedersen L, Gunnarsdottir KA, Rasmussen BB, Moeller S, Lanng C. The prognostic influence of multifocality in breast cancer patients. *Breast*. 2004 Jun;13(3):188–93.
156. Wolters R, Wöckel A, Janni W, Novopashenny I, Ebner F, et al; BRENDA Study Group. Comparing the outcome between multicentric and multifocal breast cancer: what is the impact on survival, and is there a role for guideline-adherent adjuvant therapy? A retrospective multicenter cohort study of 8,935 patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2013 Dec;142(3):579–90. [cited 2025 May 19].
157. Cortadellas T, Argacha P, Acosta J, Rabasa J, Peiró R, Gomez M, et al. Estimation of tumor size in breast cancer comparing clinical examination, mammography,

- ultrasound and MRI-correlation with the pathological analysis of the surgical specimen. *Gland Surg.* 2017 Aug;6(4):330–5.
158. Pereira RDO, Luz LAD, Chagas DC, Amorim JR, Nery-Júnior EDJ, Alves ACBR, et al. Evaluation of the accuracy of mammography, ultrasound and magnetic resonance imaging in suspect breast lesions. *Clinics.* 2020;75:e1805. [cited 2025 May 25].
159. Liu Y, Liao X, He Y, He F, Ren J, Zhou P, et al. Tumor size and stage assessment accuracy of MRI and ultrasound versus pathological measurements in early breast cancer patients. *BMC Womens Health.* 2025 Apr 4;25(1):159. [cited 2025 May 5].
160. Bosch AM, Kessels AGH, Beets GL, Rupa JD, Koster D, van Engelshoven JMA, et al. Preoperative estimation of the pathological breast tumour size by physical examination, mammography and ultrasound: a prospective study on 105 invasive tumours. *Eur J Radiol.* 2003 Dec;48(3):285–92. [cited 2025 May 6].
161. Cuesta Cuesta AB, Martín Ríos MD, Noguero Meseguer MR, García Velasco JA, Matías Martínez MD, Bartolomé Sotillos S, et al. Accuracy of tumor size measurements performed by magnetic resonance, ultrasound and mammography, and their correlation with pathological size in primary breast cancer. *Cir Esp Engl Ed.* 2019 Aug;97(7):391–6. [cited 2022 Dec 27].
162. Yang L, Wang S, Zhang L, Sheng C, Song F, Wang P, et al. Performance of ultrasonography screening for breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer.* 2020 Dec;20(1):499. [cited 2025 May 27].
163. Tadesse GF, Tegaw EM, Abdisa EK. Diagnostic performance of mammography and ultrasound in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Ultrasound.* 2023 Jan 25;26(2):355–67. [cited 2025 May 27].
164. Hieken TJ, Harrison J, Herreros J, Velasco JM. Correlating sonography, mammography, and pathology in the assessment of breast cancer size. *Am J Surg.* 2001 Oct;182(4):351–4. [cited 2025 May 19].
165. Chiriță A. Indications of the magnetic resonance method in breast pathology. *Chir Buchar Rom.* 2017 Aug;112(4):367–77.

166. Jiang YZ, Xia C, Peng WT, Yu KD, Zhuang ZG, Shao ZM. Preoperative measurement of breast cancer overestimates tumor size compared to pathological measurement. *PLoS One*. 2014;9(1):e86676.
167. Kuhl C, Kuhn W, Braun M, Schild H. Pre-operative staging of breast cancer with breast MRI: one step forward, two steps back? *Breast*. 2007 Dec;16(Suppl 2):S34–44.
168. Menezes GL. Magnetic resonance imaging in breast cancer: a literature review and future perspectives. *World J Clin Oncol*. 2014;5(2):61. [cited 2025 May 27].
169. Menezes GL, Knuttel FM, Stehouwer BL, Pijnappel RM, van den Bosch MA. Magnetic resonance imaging in breast cancer: a literature review and future perspectives. *World J Clin Oncol*. 2014 May 10;5(2):61–70.
170. Houssami N, Ciatto S, Macaskill P, Lord SJ, Warren RM, Dixon JM, et al. Accuracy and surgical impact of magnetic resonance imaging in breast cancer staging: systematic review and meta-analysis in detection of multifocal and multicentric cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Jul 1;26(19):3248–58.
171. Solin LJ. Counterview: pre-operative breast MRI (magnetic resonance imaging) is not recommended for all patients with newly diagnosed breast cancer. *Breast*. 2010 Feb;19(1):7–9.
172. Pavić D, Koomen MA, Kuzmiak CM, Lee YH, Pisano ED. The role of magnetic resonance imaging in diagnosis and management of breast cancer. *Technol Cancer Res Treat*. 2004 Dec;3(6):527–41.
173. Gruber IV, Rückert M, Kagan KO, Staebler A, Siegmann KC, Hartkopf A, et al. Measurement of tumour size with mammography, sonography and magnetic resonance imaging as compared to histological tumour size in primary breast cancer. *BMC Cancer*. 2013 Dec;13(1):328. [cited 2025 May 19].
174. Leddy R, Irshad A, Metcalfe A, Mabalam P, Abid A, Ackerman S, et al. Comparative accuracy of preoperative tumor size assessment on mammography, sonography, and MRI: is the accuracy affected by breast density or cancer subtype? *J Clin Ultrasound*. 2016 Jan;44(1):17–25. [cited 2025 May 6].
175. Sanderink WBG, Caballo M, Strobbe LJA, Bult P, Vreuls W, Venderink DJ, et al. Reliability of MRI tumor size measurements for minimal invasive treatment

- selection in small breast cancers. *Eur J Surg Oncol.* 2020 Aug;46(8):1463–70. [cited 2025 May 6].
176. Onesti JK, Mangus BE, Helmer SD, Osland JS. Breast cancer tumor size: correlation between magnetic resonance imaging and pathology measurements. *Am J Surg.* 2008 Dec;196(6):844–8; discussion 849–50.
177. Kristoffersen Wiberg M, Aspelin P, Sylvan M, Boné B. Comparison of lesion size estimated by dynamic MR imaging, mammography and histopathology in breast neoplasms. *Eur Radiol.* 2003 Jun;13(6):1207–12. [cited 2025 May 6].

10. Anexos

Anexo 1

Se adjunta dictamen favorable del Comité Ético de Investigación Clínica.

DocuSign Envelope ID: 0E5FCF09-16CF-43DB-9C79-5C66ACAB3965



DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACION CLÍNICA

DR. RAFAEL AZAGRA LEDESMA, PRESIDENTE DEL **COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN con Medicamentos (CEIm) GRUPO HOSPITALARIO QUIRÓNSALUD-CATALUNYA**, sito en c/ Pedro i Pons 1, 08195 SANT CUGAT DEL VALLÈS (Barcelona)

C E R T I F I C A:

Que este Comité ha **EVALUADO** en fecha **28/02/2023 (Acta nº 05/2023)** la propuesta correspondiente al estudio:

Título: Tamaño tumoral en el cáncer de mama multifocal: asociación con la afectación ganglionar y la supervivencia. Proyecto de tesis doctoral.

Código Protocolo: FSD-CMM-2023-02

Código Interno: 2023/07-GIN-DEX

Protocolo: 1.0 de 16 de enero de 2023

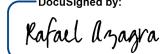
Tomando en consideración que:

- El estudio se plantea siguiendo los requisitos legalmente establecidos, y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y sus colaboradores, y las instalaciones y medios disponibles, tal y como ha sido informado, son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Este comité emite **DICTAMEN FAVORABLE** para su realización por la **Dra. María Eugenia Morillo Font** como Investigadora Principal del Departamento Ginecología en **Hospital Universitari Dexeus**

Firmado en Sant Cugat del Vallès, a 09 de marzo de 2023.

DocuSigned by:


Rafael Azagra
931D9E499D0A4A1...

Dr. Rafael Azagra Ledesma

Presidente CEIm Grupo Hospitalario Quirónsalud-Catalunya

Versión Dictamen fecha 28/02/2023
CEIm Grupo Hospitalario Quirónsalud-Catalunya Pedro i Pons, 1 08195 Sant Cugat del Vallès Barcelona
Tel. 93 565 60 00 Ext 5935 ceic.idcsa.cat@idcsalud.es



Título Tamaño tumoral en el cáncer de mama multifocal: asociación con la afectación ganglionar y la supervivencia. Proyecto de tesis doctoral.

Código Protocolo: FSD-CMM-2023-02

Código Interno: 2023/07-GIN-DEX

Investigadora Principal: María Eugenia Morillo Font

Servicio: Ginecología

Centro: Hospital Universitari Dexeus

DR. RAFAEL AZAGRA LEDESMA, PRESIDENTE DEL CEIm GRUPO HOSPITALARIO QUIRÓNSALUD-CATALUNYA HACE CONSTAR QUE:

- 1º En la reunión celebrada el día **28 de febrero de 2023**, se decidió emitir el informe correspondiente al estudio de referencia.
- 2º En dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente para que la decisión del citado CEIm sea válida.
- 3º El CEIm Grupo Hospitalario Quirónsalud-Catalunya, tanto en composición como en sus **PNTs**, cumple con las normas de **BPC**.
- 4º Los miembros participantes en la evaluación del estudio son:

Presidente:

RAFAEL AZAGRA LEDESMA. Médico Farmacólogo Clínico

Vocales:

IGNACIO RODRÍGUEZ. Estadístico.

JOSE JAVIER BARA CASAUS. Médico

MONTSERRAT BIELSA ANTÚNEZ. Jurista Experta en Protección de Datos

ISIDRO DÍAZ DE BUSTAMANTE. Jurista

Mª MAR MARTÍ EJARQUE. Enfermera

JORDI PELÁEZ DE LOÑO. Farmacéutico de Atención Primaria

Mª ÁNGELES RIVAS FERNÁNDEZ. Médico

IVÁN JAVIER CASTRO. Farmacia Hospitalaria

ESTEFANÍA GARRIDO NAVARRO. Atención al Usuario

PILAR MARCOS PASCUA. Farmacia Hospitalaria

CRISTINA SAGRERA FELIP. Enfermera

OLGA MANRIQUE. Farmacéutica de Atención. Primaria

JOSEP RODIERA OLIVÉ. Médico

FERNANDO CERETO CASTRO. Médico

Firmado en Sant Cugat del Vallès, a 09 de marzo de 2023

DocuSigned by:

Rafael Azagra

931D9E499D0A4A1...

Dr. Rafael Azagra Ledesma
Presidente CEIm Grupo Hospitalario Quirónsalud-Catalunya

Versión Dictamen fecha 28/02/2023

CEIm Grupo Hospitalario Quirónsalud-Catalunya Pedro i Pons, 1 08195 Sant Cugat del Vallès Barcelona
Tel. 93 565 60 00 Ext 5935 ceic.idcsa.cat@idcsalud.es