

Celia Bernal Lafuente

Resonancia magnética con
secuencia potenciada en difusión
aplicada al cáncer de mama:
camino de un futuro más
predictivo y menos invasivo

Departamento
Pediatria, Radiología y Medicina Física

Director/es
García Mur, Carmen
Artigas Martín, José María

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

© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606

Tesis Doctoral

RESONANCIA MAGNÉTICA CON SECUENCIA
POTENCIADA EN DIFUSIÓN APLICADA AL
CÁNCER DE MAMA: CAMINO DE UN FUTURO MÁS
PREDICTIVO Y MENOS INVASIVO

Autor

Celia Bernal Lafuente

Director/es

García Mur, Carmen
Artigas Martín, José María

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Pediatría, Radiología y Medicina Física

Universidad de Zaragoza

Facultad de Medicina

Departamento de Pediatría, Radiología y Medicina Física

Tesis Doctoral



RESONANCIA MAGNÉTICA

CON SECUENCIA POTENCIADA EN DIFUSIÓN

APLICADA AL CÁNCER DE MAMA:

Camino de un futuro más predictivo y menos invasivo.

Bernal Lafuente, Celia

Zaragoza, Septiembre de 2013

Directores:

Dra. García Mur, Carmen

Dr. Artigas Martín, José María

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

Este documento es el resultado del trabajo propio excepto donde esté indicado y referido de otra forma.

Zaragoza Septiembre de 2013

Fdo. Bernal Lafuente, Celia

A mi marido, padres y hermanos por su incondicional apoyo.

A Sara con todo mi cariño.

PRÓLOGO

El cáncer de mama (CM) es la neoplasia maligna más frecuente en las mujeres entre 45 y 65 años de la sociedad occidental y constituye la tercera causa de muerte en el sexo femenino. A partir de la puesta en marcha de los programas de screening, se produjo un aumento de la incidencia del CM en los años 80, que se ha traducido en un descenso de la mortalidad gracias al diagnóstico precoz y al desarrollo de nuevos tratamientos. La mamografía es la herramienta básica en el cribado del CM, siendo la ecografía una técnica complementaria de gran utilidad. La Resonancia Magnética (RM) se incorporó al estudio de la patología mamaria en la década de los 70, limitándose su empleo a la valoración de la integridad de las prótesis y al despistaje de tumores clínicamente y mamográficamente ocultos. Inicialmente no gozó de gran aceptación, debido a que las pautas de exploración y las secuencias disponibles no permitían diferenciar entre patología benigna y maligna. Tras estos resultados iniciales desalentadores, fue el progreso tecnológico, una vez más, quien puso en manos del radiólogo nuevas herramientas que mejoraron la sensibilidad de la RM para la detección del CM. Entre otras innovaciones, cabe destacar, la incorporación de secuencias rápidas de eco de gradiente, los medios de contraste paramagnéticos (introducidos en 1986 por la Dra. Heywang), y las antenas de superficie adaptadas al estudio de la mama.

Las secuencias potenciadas en difusión (*diffusion weighted imaging -DWI-*), se fundamentan en la capacidad de la RM para detectar el movimiento aleatorio ("*browniano*") de las moléculas de agua libres en el espacio intersticial, o su restricción, que se cuantifica mediante el coeficiente de difusión aparente (CDA). Las primeras referencias a estudios de difusión en RM datan de 1986 (Le Bihan) y 1990 (Moseley), con investigaciones realizadas sobre animales, limitadas inicialmente al estudio de la patología cerebral. Nuevos avances en la tecnología de gradientes, secuencias eco-planar o imagen en paralelo con antenas multicanal, permitieron mejorar la calidad de la información aportada por las secuencias en difusión, tanto en su vertiente cualitativa, de análisis de imagen, como cuantitativa, mediante el desarrollo de mapas de difusión y el cálculo del CDA, sin necesidad de empleo de medios de contraste intravenosos. De

esta forma, el empleo de este tipo de secuencias se amplió a diferentes regiones anatómicas e indicaciones clínicas.

En 1997 se publican los primeros trabajos de RM con secuencias potenciadas en difusión en patología mamaria, por los grupos de Englander y de Maier, cuyo objetivo se limitaba a diferenciar entre lesiones benignas y malignas, con resultados muy esperanzadores. Desde entonces, el número de publicaciones referidas a esta técnica ha crecido de forma exponencial, situándose su aplicación en patología mamaria como una de las líneas más prometedoras en el ámbito oncológico. Dados los resultados esperanzadores aparecidos en la literatura, nos proponemos en este trabajo validar los mismos en la serie de pacientes estudiadas en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza derivadas del programa de prevención del CM del Sistema Aragonés de Salud y de la Unidad de Mama de nuestro hospital.

A partir de enero de 2008 y hasta el mismo mes de 2012, se incluyó de forma rutinaria una secuencia RM potenciada en difusión en el protocolo de estudio de estadificación locorregional del CM del hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, con el fin de valorar las posibilidades esta técnica en la predicción de la agresividad tumoral y su ulterior comportamiento biológico. Se correlacionaron por un lado los valores obtenidos de forma cuantitativa con la técnica de difusión en RM mediante el cálculo del CDA y, por otro, los parámetros habituales que definen agresividad tumoral. Se trataba, en resumen determinar la utilidad la técnica de difusión como marcador pronóstico del CM.

Tras la preceptiva revisión bibliográfica, se analizaron los factores que afectan al CDA y limitan su interpretación, el valor idóneo del factor b a incluir, los parámetros técnicos e, incluso, la influencia de los factores externos como el empleo de medio de contraste o el estado hormonal, que podían ser responsables de la falta de homogeneidad de los resultados publicados. Entre las variables incluidas están el tamaño tumoral, la multifocalidad, la multicentricidad, la bilateralidad, la clasificación histológica, el subtipo molecular, el grado histológico, los receptores hormonales, el índice de proliferación celular (Ki-67), así como los valores medios del CDA de las lesiones malignas, y la correlación de dicho valor con los marcadores de agresividad tumoral.

El análisis estadístico de los resultados obtenidos no ha demostrado diferencias significativas que permitan establecer la agresividad tumoral en función de los valores del CDA obtenidos, siendo esta la primera conclusión de nuestro estudio, que nos sentimos en la obligación de comunicar a la comunidad científica. Durante el periodo de tiempo dedicado a la recogida de datos y al desarrollo de la presente memoria han aparecido en la literatura científica otros trabajos que apuntan hacia idénticas conclusiones, si bien aún en número escaso. Por ello, pensamos que nuestra aportación puede ayudar a centrar futuras líneas de investigación, que quedan abiertas hacia el empleo de diferentes valores de b, saturación grasa, y otros factores relacionados con la secuencia RM empleada, que permitirán homogenizar los resultados futuros.

El estudio de la mama por RM tiene indicaciones consolidadas y también potenciales aplicaciones, cuya utilidad deberá demostrarse mediante las oportunas líneas de investigación. No ha sido el caso de las secuencias DWI, en el contexto planteado en el presente estudio. No obstante, queda camino por recorrer y son muchos los problemas y controversias que persisten en relación con el tipo de información que esta técnica aporta y su aplicabilidad real, como refleja el hecho de que, aún hoy, no se haya incluido en la clasificación BI-RADS. Entretanto, sirva este proyecto para arrojar alguna luz sobre el empleo de las secuencias potenciadas en difusión en la exploración por RM mamaria.

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a mi tutora la Doctora García Mur, por compartir conmigo su conocimiento, tiempo y material. Este trabajo, realizado siempre con entusiasmo y pasión ha sido posible gracias a ella. Espero transmitir una pequeña porción del amor que ella siente por su trabajo, así como de su rigurosidad, seriedad, y profesionalidad. Me siento profundamente orgullosa de haber coincidido con ella en mi formación, tanto profesional como personal, porque además de una excelente tutora es una buena amiga. Gracias Mamen por todo.

Gracias a mi tutor el Doctor Artigas, por su apoyo incondicional durante todos mis estudios de postgrado, por su disponibilidad permanente, por ser un amigo incomparable, por sus consejos durante mi residencia, porque además de tutor de esta tesis, fue mi tutor como residente. Gracias Chema por tus sabios consejos.

Gracias a la Doctora Cruz, por compartir sus conocimientos, su trabajo y su tiempo conmigo de forma gratuita. Gracias por su amabilidad y por esos buenos momentos de complicidad.

Gracias al Doctor Marín por su tiempo y por su habilidad por hacer comprensible las cosas más complejas. Por ser un referente para mí y una fuente inagotable de sabiduría, paciencia y humildad.

Gracias al Doctor Mazas, por transmitirme sus conocimientos sobre resonancia magnética y por explicarme con detenimiento ya hace años en que consistía la técnica de difusión.

Gracias al Doctor La Presta y a María Pazos por su asesoramiento en el análisis estadístico, siempre con simpatía, cercanía y sobre todo paciencia.

Gracias a todo el personal encargado de realizar las resonancias magnéticas, por su gran profesionalidad, por su calidad como personas y por su colaboración y disponibilidad, sin olvidar todos esos montones de estudios que hice cargar en la consola para revisar cuando todavía no disponíamos de PACS. Gracias.

Gracias a mis padres, hermanas, cuñados y sobrinos, que me han servido de ejemplo, y me han dado la alegría y motivación, que he necesitado en cada momento.

Gracias a mi cuñado Eduardo, que siempre me ha cuidado y protegido. Gracias por supervisar este trabajo y ayudarme a su diseño e impresión.

Y por último gracias a mi marido, mi compañero. Él ha sido mi gran apoyo siempre y sobre todo en estos meses finales. Gracias a sus conocimientos, a sus aportaciones informáticas y a su paciente espera y comprensión.

En definitiva gracias a todas las personas que habéis estado allí apoyándome porque este trabajo es un poco de todos vosotros.

Contenido

| | |
|--|----|
| 1. INTRODUCCIÓN..... | 14 |
| 1.1. Epidemiología del Cáncer de Mama..... | 14 |
| 1.2. Screening del Cáncer de Mama..... | 16 |
| 1.3. Clasificación Histológica del Cáncer de Mama..... | 20 |
| 1.4. Clasificación Molecular del Cáncer de Mama..... | 22 |
| 1.4.1. Luminales..... | 24 |
| 1.4.2. HER2..... | 25 |
| 1.4.3. Triples Negativos..... | 26 |
| 1.5. Avances en la Clasificación Molecular del Cáncer de Mama..... | 27 |
| 1.6. Clasificación Genética del Cáncer de Mama..... | 28 |
| 1.7. Técnicas Diagnósticas por Imagen en Patología Mamaria..... | 30 |
| 1.7.1. Mamografía..... | 30 |
| 1.7.2. Ecografía..... | 32 |
| 1.7.3. Procedimientos Intervencionistas..... | 33 |
| 1.7.4. Resonancia Magnética de Mama..... | 34 |
| 1.8. Algoritmo de Trabajo..... | 38 |
| 1.9. RM de Mama: Situación Actual..... | 40 |
| 1.9.1. Indicaciones RM de Mama (EUSOMA)..... | 42 |
| 1.9.2. Interpretación de la Imagen en RM de Mama..... | 43 |
| 1.9.3. Técnica de Difusión en RM..... | 51 |
| 2. OBJETIVOS..... | 69 |
| 3. MATERIAL Y MÉTODOS..... | 70 |
| 3.1. Datos Recogidos..... | 71 |
| 3.2. Técnica en la Resonancia de Mama..... | 75 |
| 3.3. Interpretación de la Señal de Difusión..... | 85 |

| | | |
|--------|--|-----|
| 3.3.1. | Análisis Cualitativo de la Difusión | 85 |
| 3.3.2. | Análisis Cuantitativo de la Difusión | 87 |
| 3.4. | Análisis Estadístico | 88 |
| 4. | RESULTADOS | 89 |
| 5. | DISCUSIÓN | 109 |
| 5.1. | Factores que Afectan a la Difusión | 116 |
| 5.1.1. | Supresión Grasa | 116 |
| 5.1.2. | Empleo de Gadolinio | 117 |
| 5.1.3. | Estado Hormonal | 118 |
| 5.1.4. | Valor b | 118 |
| 5.2. | Puntos Claves | 122 |
| 6. | CONCLUSIONES | 123 |
| 7. | BIBLIOGRAFÍA | 127 |

Índice de Ilustraciones

| | |
|---|----|
| Ilustración 1 - Situación de los Programas de Detección Precoz de CM en España..... | 16 |
| Ilustración 2 - Clasificación Molecular Clásica..... | 26 |
| Ilustración 3 - Nueva Clasificación Prat et al | 27 |
| Ilustración 4 - Angiogénesis Tumoral | 36 |
| Ilustración 5 - Algoritmo Flujo de Trabajo Diagnóstico CM (Ilustración Adaptada de la Guía para el Diagnóstico y el Tratamiento del CM en el Principado de Asturias)..... | 39 |
| Ilustración 6 - Análisis Semiológico RM: Criterios BI-RADS..... | 44 |
| Ilustración 7 - CM Bifocal..... | 44 |
| Ilustración 8 - Algoritmo de Actuación en Nódulos y Focos (Ilustración Adaptada de Dra. J Camps Herrero)..... | 45 |
| Ilustración 9 - Realce Tipo nódulo. Planos Coronal, Sagital y Axial..... | 46 |
| Ilustración 10 - Algoritmo de Actuación en Realces no Nodulares (Ilustración Adaptada de Dra. J Camps Herrero) | 46 |
| Ilustración 11 - Curvas Funcionales en el Estudio Dinámico RM de Mama | 47 |
| Ilustración 12 - Curva tipo I | 48 |
| Ilustración 13 - Curva tipo II | 49 |
| Ilustración 14 - Curva tipo III | 49 |
| Ilustración 15 - CM en RM..... | 50 |
| Ilustración 16 - Difusión: Movimiento Molecular. Desplazamiento neto | 52 |
| Ilustración 17 - Secuencia de Difusión | 52 |
| Ilustración 18 - Formación de la Imagen en Difusión (Ausencia de Restricción) | 53 |
| Ilustración 19 - Formación de la Imagen en Difusión (Restricción de Movimiento)..... | 53 |
| Ilustración 20 - Imagen en Difusión..... | 57 |
| Ilustración 21 - CDA | 58 |
| Ilustración 22 - Estudio de Difusión..... | 59 |
| Ilustración 23 - Restricción a la Difusión | 61 |
| Ilustración 24 - Difusión Facilitada | 61 |
| Ilustración 25 - Adenopatía Maligna RM..... | 68 |
| Ilustración 26 - RM 1,5 T y Antenas de Superficie..... | 75 |
| Ilustración 27 - RM de Mama Planos Sagital, Coronal y Axial..... | 76 |

| | |
|--|-----|
| Ilustración 28 - Protocolo RM..... | 77 |
| Ilustración 29 - Protocolo RM..... | 78 |
| Ilustración 30 - Postprocesado en Consola | 78 |
| Ilustración 31 - Imagen en Sustracción | 79 |
| Ilustración 32 - Imagen MIP en Coronal..... | 79 |
| Ilustración 33 - Reconstrucciones MPR..... | 80 |
| Ilustración 34 - Herramienta Software: Functool | 81 |
| Ilustración 35 - Imagen en Difusión, Mapa de Difusión e Imagen Invertida..... | 81 |
| Ilustración 36 - Procesamiento Secuencia de Difusión. Nivel de Umbral. | 82 |
| Ilustración 37 - Cálculo del CDA en la Consola | 83 |
| Ilustración 38 - Imagen Dinámica (a) y en Difusión (b) | 84 |
| Ilustración 39 - Imagen en Difusión..... | 84 |
| Ilustración 40 - Valores Postprocesado CDA | 84 |
| Ilustración 41 - Imagen en Difusión y Mapa de CDA..... | 85 |
| Ilustración 42 - Diferentes Representaciones de la Secuencia de Difusión | 86 |
| Ilustración 43 - Postprocesado en Consola | 87 |
| Ilustración 44 - Distribución del CM según Anatomía Patológica | 89 |
| Ilustración 45 - Distribución del CM por Masa Única, MF, MC o Bilateral | 90 |
| Ilustración 46 - Distribución del CM según Grado Nuclear | 91 |
| Ilustración 47 - Distribución del CM según Scarf-Bloom..... | 92 |
| Ilustración 48 - Distribución del CM según la Clasificación Molecular | 93 |
| Ilustración 49 - Distribución del CM según Valor Ki-67 | 94 |
| Ilustración 50 - Distribución del CM según Receptores Hormonales..... | 94 |
| Ilustración 51 - Distribución de las Metástasis del CM | 95 |
| Ilustración 52 - CDA y Anatomía Patológica | 97 |
| Ilustración 53 - CDA y MC, MF, Bilateralidad..... | 99 |
| Ilustración 54 - CDA y Grado Nuclear | 100 |
| Ilustración 55 - CDA y Scarf-Bloom..... | 102 |
| Ilustración 56 - CDA e Inmunohistoquímica..... | 103 |
| Ilustración 57 - CDA y Ki-67 | 106 |
| Ilustración 58 - CDA y Receptores Hormonales..... | 108 |

Índice de tablas

| | |
|---|-----|
| Tabla 1 - Screening del CM con Mamografía..... | 18 |
| Tabla 2 - Clasificación Histopatológica del CM | 20 |
| Tabla 3 - Estrategia Terapéutica Según la Clasificación Molecular del CM | 23 |
| Tabla 4 - Clasificación Epigenética del CM. Tabla Adaptada de Dawson et al Mostrando los 10 Subgrupos del CM..... | 29 |
| Tabla 5 - S y E Mamografía y RM en el CM en Mujeres con Riesgo Familiar..... | 36 |
| Tabla 6 - Criterios Diagnósticos BI-RADS en RM..... | 43 |
| Tabla 7 - CDA - Benignidad (B) y Malignidad (M) | 55 |
| Tabla 8 - Variabilidad en los Valores de b en Difusión según Autores | 66 |
| Tabla 9 - Distribución del CM según Anatomía Patológica..... | 90 |
| Tabla 10 - Distribución del CM por Masa Única, MF, MC o Bilateral..... | 91 |
| Tabla 11 - Distribución del CM según Grado Nuclear | 92 |
| Tabla 12 - Distribución del CM según Scarf-Bloom | 93 |
| Tabla 13 - Valor CDA | 96 |
| Tabla 14 - CDA y Anatomía Patológica..... | 98 |
| Tabla 15 - CDA y Grado Nuclear | 101 |
| Tabla 16 - CDA y Scarf-Bloom | 102 |
| Tabla 17 - CDA e Inmunohistoquímica | 105 |
| Tabla 18 - CDA y Ki 67 | 107 |
| Tabla 19 - CDA: Punto de Corte para Diferenciar Benignidad (B) y Malignidad (M) | 111 |
| Tabla 20 - Revisión Literatura: CDA en Lesiones Benignas | 112 |
| Tabla 21 - Tabla Resumen CDA en Lesiones Benignas..... | 113 |
| Tabla 22 - Diferentes Valores Medios de CDA y Valor de b Empleado..... | 119 |
| Tabla 23 - Variación del CDA en Función del Valor de b..... | 121 |
| Tabla 24 - Factores que influyen sobre el valor del CDA | 121 |

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Epidemiología del Cáncer de Mama

El cáncer de mama (CM), constituye por su elevada incidencia y mortalidad un problema sanitario de primera magnitud en los países industrializados. Es la neoplasia maligna más frecuente en las mujeres de 45 a 65 años de la sociedad occidental, representando el tumor con mayor mortalidad mundial en la población femenina [1, 2]. La edad de máxima incidencia se sitúa por encima de los 50 años, pero aproximadamente un 6% se diagnostica en mujeres menores de 35 años.

Presenta una tasa de crecimiento anual del 0.5% y mientras su incidencia ha aumentado en las últimas décadas, las tasas de mortalidad por CM han disminuido, gracias a las campañas de diagnóstico precoz y al desarrollo de nuevos tratamientos [3, 4].

Hasta el momento, no se dispone de medidas de prevención primaria del CM, aunque si se han identificado múltiples factores de riesgo que determinan su incidencia, siendo los más importantes endógenos (sexo, edad y raza) y por tanto no modificables, mientras que otros dependen de elementos exógenos [5].

FACTORES DE RIESGO:

- Edad: el 75% de los cánceres de mama se presentan en mujeres mayores de 50 años [6].
- Sexo: sólo el 1% de los cánceres de mama se producen en hombres.
- Raza: más frecuente en mujeres de raza blanca.
- Historia familiar: aumenta el riesgo si un familiar de primer grado (madre, hermana o hija) ha padecido la enfermedad. Si la enfermedad apareció en familiares de segundo grado, el riesgo es menor.
- Antecedentes personales: una mujer que ha tenido CM, tiene más riesgo de padecer CM contralateral [7].

- Enfermedades previas de la mama: existen lesiones mamarias que conllevan un mayor riesgo de desarrollar CM:
 - Riesgo leve: la adenosis esclerosante, las lesiones esclerosantes radiales y los fibroadenomas complejos, son lesiones que aumentan levemente el riesgo de desarrollar un CM.
 - Riesgo alto: lesiones precursoras como las lesiones proliferativas benignas tienen un riesgo elevado de desarrollar un CM, dentro de este grupo se incluye la neoplasia lobulillar in situ, la hiperplasia ductal atípica y la atipia plana.
 - Los papilomas no han demostrado riesgo de malignización, mientras que la papilomatosis múltiple en mujeres jóvenes sí que asocia malignización [8].
- Patrón mamográfico: el riesgo de CM es 5 veces superior en mujeres con un patrón mamográfico denso [9].
- Factores genéticos: BRCA1 y BRCA2 [10], [11]. Tanto el BRCA1 como el BRCA2 son genes supresores tumorales que se encuentran de forma natural en nuestras células, (el BRCA1 en el cromosoma número 17 y el BRCA2 en el cromosoma número 13). Cuando una persona tiene una copia alterada o mutada de uno de estos genes, aumenta el riesgo de presentar CM y cáncer de ovario familiar.
- Factores hormonales: menarquia precoz, menopausia tardía, primer embarazo tardío, ausencia de lactancia, nuliparidad y terapia hormonal sustitutiva prolongada, son factores de riesgo para desarrollar CM.
- Factores externos: la dieta rica en grasa, el consumo de alcohol, el consumo de tabaco antes del primer hijo, la exposición a sustancias químicas similares a los estrógenos, la exposición a radiación ionizante (especialmente durante la infancia), o a metalohormonas (Niquel y Cadmio)[12] también aumentan el riesgo de CM.

FACTORES PROTECTORES:

- El consumo de frutas y verduras, es decir la dieta mediterránea, ofrece protección para el CM con receptores hormonales (RH) negativos [13].

1.2. Screening del Cáncer de Mama

La estrategia más importante para reducir la mortalidad por CM es la detección temprana a través de los programas screening [14, 15], que a pesar de las diferencias en su implementación en las distintas comunidades autónomas españolas (ilustración 1), han permitido un aumento de la supervivencia y una disminución de la mortalidad [4, 14, 16, 17].

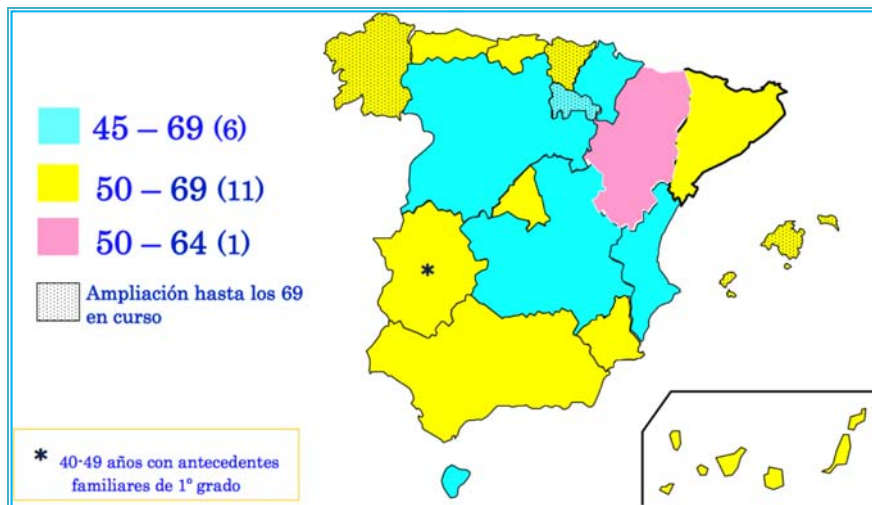


Ilustración 1 - Situación de los Programas de Detección Precoz de CM en España

La edad de cribado abarca de 50 a 64 años. No obstante, siguiendo las recomendaciones del Consejo Europeo y del Sistema Nacional de Salud, varias comunidades autónomas han ampliado el límite superior hasta los 69 años. Seis Comunidades incluyen además el grupo de 45 a 49 años.[18] www.cribadocancer.com

En la década de los 80, aumentó significativamente la incidencia del CM como consecuencia de la puesta en marcha de los programas de cribado, lo que supuso un incremento en el diagnóstico de carcinomas intraductales y carcinomas infiltrantes en estadio I, mientras que los carcinomas en estadios más avanzados disminuyeron.

Según Pollan et al [13] en España, en las décadas de los 80 y 90, las cifras de CM presentaron un incremento del 2,9% al año, posteriormente entre los años 2001 y 2004 se produjo un descenso del 3% de la incidencia en las pacientes mayores de 45 años. Esta tendencia se explica por la eficacia de los sistemas de screening del CM.

En España se diagnostican unos 22.000 casos al año, que representan cerca del 30% de todos los tumores del sexo femenino en nuestro país, con una mortalidad del 16,7%, lo que supone la principal causa de cáncer y de mortalidad por cáncer en la mujer. No obstante, no disponemos de un Sistema Nacional de registro de tumores para conocer las cifras exactas (www.aecc).

Los programas de screening del CM suponen un tema controvertido, ya que no existe consenso entre los diferentes programas de cribado poblacional, tanto a nivel europeo como americano. Distintas asociaciones como El Consejo Europeo, el Sistema Nacional de Salud, la "European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening and Diagnosis en su 4ª Ed, la Sociedad Americana del Cáncer, y la US preventive Services Task Force (USPSTF), entre otras, no han conseguido resolver a día de hoy algunos aspectos básicos del cribado del CM como la edad de la población diana, periodicidad del cribado, estandarización de sistemas de lectura, etc...

La mamografía es el eje principal del diagnóstico del CM, siendo la técnica de elección para screening, que en ocasiones deberá complementarse con ecografía sobre todo en el caso de mamas densas.

Las recomendaciones del uso de mamografía en mujeres asintomáticas de la Sociedad Española de Diagnóstico e Imagen Mamaria (SEDIM) [19, 20] son:

- Mujeres entre 40 - 70 años de edad, mamografía bienal [16, 18, 21].
- Mujeres con antecedentes familiares directos a partir de los 35 años de edad, mamografía anual.
- Mujeres que van a someterse a mamoplastia de reducción o aumento.
- Mujeres que van a someterse a un trasplante de órgano.
- Mujeres que van a someterse a un tratamiento hormonal de infertilidad.
- Mujeres con antecedentes personales de CM mamografía anual.
- Mujeres con antecedentes personales de riesgo, diferentes al antecedente personal de CM (determinadas lesiones mamarias benignas y neoplasias ginecológicas pélvicas, etc...).

La Sociedad Americana de Cáncer, por su parte indica las siguientes recomendaciones para garantizar la detección temprana del cáncer: (tabla 1) [22, 23].

| RECOMENDACIONES DE LA SOCIEDAD AMERICANA DEL CÁNCER PARA LA DETECCIÓN DEL CÁNCER DE MAMA EN MUJERES ASINTOMÁTICAS: | | |
|--|-----------------|----------------|
| Grupo de edad | Examen | Frecuencia |
| 20-40 | Autoexploración | Mensual |
| | Examen clínico | Cada tres años |
| 40-50 | Autoexploración | Mensual |
| | Mamografía | Cada 1-2 años |
| | Examen clínico | Anual |
| >50 | Autoexploración | Mensual |
| | Mamografía | Anual |
| | Examen clínico | Anual |

Tabla 1 - Screening del CM con Mamografía

En líneas generales, en Europa, clásicamente se recomienda el cribado bienal [18], mientras que en EE.UU [24], se recomienda anual. Publicaciones recientes indican que entre los 50 y 74 años el intervalo bienal consigue casi todos los beneficios del cribado anual, pero con menos perjuicios (como el aumento de las biopsias innecesarias) [22]. En lo referente a la edad de la población diana, diversos estudios han demostrado la efectividad del cribado en el rango de edad entre los 50-69 años [19, 20], sin embargo, la extensión del cribado a mujeres más jóvenes (40-49 años) genera controversia [21], al igual que por encima de los 70 años [16].

En la práctica clínica, está muy extendida la ecografía mamaria como técnica de imagen complementaria especialmente en pacientes con mamas con una cuantía glandular densa o heterogéneamente densa.

En algunas mujeres se recomienda además, estudios de detección con **Resonancia Magnética (RM)**.

Las principales indicaciones para la realización de **RM en el screening del CM son:**

- Control de mujeres con alto riesgo.
- Completar el estudio ante hallazgos mamográficos y/o ecográficos no concluyentes.

La Sociedad Americana del Cáncer recomienda que todas las mujeres con **alto riesgo** [25] (riesgo >20%), se realicen anualmente una RM de mama y una mamografía.

Según la Sociedad Americana del Cáncer se consideran mujeres con alto riesgo las que cumplen alguna de las siguientes condiciones:

- Aquellas que presentan una mutación en el gen BRCA1 o BRCA2 confirmada.
- Aquellas que tengan un familiar de primer grado (madre, padre, hermano, hermana o hijo) con mutación en el gen BRCA1 o BRCA2 y no se han realizado un análisis genético.
- Aquellas con antecedente de radiación en el tórax por otro tipo de cáncer, como la enfermedad de Hodgkin, entre los 10 y 30 años.
- Pacientes con enfermedades genéticas como el síndrome de Li-Fraumeni, el síndrome de Cowden o el síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba o algún pariente en primer grado que haya sido diagnosticado con uno de estos síndromes.

La Sociedad Americana del Cáncer recomienda, además, que en las mujeres con **riesgo moderado de CM** (riesgo entre 15-20 %) se valore individualmente la posibilidad de añadir un estudio mediante RM de mama a su mamografía anual. Esto incluye:

- Pacientes que presentan un antecedente personal de CM, carcinoma ductal in situ, carcinoma lobular in situ o hiperplasia ductal/lobular atípica.
- Pacientes que poseen mamas extremadamente densas o mamas con densidad asimétrica en el estudio mamográfico. (www.breastcancer.org)

1.3. Clasificación Histológica del Cáncer de Mama

Histológicamente el CM incluye un grupo heterogéneo de tumores, la mayoría de los cuales son adenocarcinomas que derivan del epitelio mamario, en particular de las células de los ductos de la unidad lobular terminal.

Los tipos histológicos más frecuentes son el carcinoma ductal infiltrante (CDI) sin otra especificación que supone el 80% de los tumores infiltrantes de mama y el carcinoma lobulillar infiltrante (CLI) que constituye el 10%, el otro 10% corresponde a CDI bien diferenciados productores de mucina, túbulos... (tipos mucinoso, tubular, papilar y medular) (Tabla 2).

| CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA CM | |
|-----------------------------------|---|
| Carcinoma sin otra especificación | |
| Carcinoma Ductal | Intraductal (in situ) Infiltrante Tipo Comedo Inflamatorio Medular Mucinoso Papilar Escirroso Tubular |
| Lobulillar | In situ Invasor |
| Enfermedad de Paget | |
| Carcinoma indiferenciado | |
| Otros | Tumor phyllodes Angiosarcoma Linfoma primario |

Tabla 2 - Clasificación Histopatológica del CM

Las clasificaciones basadas en las características histopatológicas, muchas veces no reflejan la evolución de la enfermedad, ya que tumores histológicamente similares entre sí, evolucionan y responden de manera diferente al tratamiento [26-28]. Este hecho ha suscitado la necesidad de elaborar nuevas clasificaciones del CM.

1.4. Clasificación Molecular del Cáncer de Mama

El diferente comportamiento clínico del CM en tumores histológicamente similares, es consecuencia de sus características moleculares. Existe una clara asociación entre el subtipo de CM y la evolución de la paciente.

La clasificación molecular se realiza en base a técnicas de microarrays de ADN que permiten realizar un retrato de cada tumor y establecer categorías según sus perfiles de expresión génica. Debido a la complejidad de éstas técnicas se tiende a realizar una aproximación del estudio génico en base a un número limitado de marcadores inmunohistoquímicos (IHQ), de forma que se puede catalogar el CM en subtipos equivalentes a los basados en perfiles de expresión génica (ilustraciones 2 y 3).

El estudio IHQ nos permite determinar las características propias de cada tumor, para categorizar el CM en los diferentes subtipos moleculares. Es una técnica que detecta la expresión de antígenos, especialmente proteínas en tejidos mediante el uso de anticuerpos específicos. La expresión de determinadas proteínas, como los receptores de estrógenos (RE), progesterona (RP) y el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2+), es diferente entre los distintos tumores y aportan información de carácter pronóstico y predictivo.

En agosto del 2000, Charles M Perou publicó una clasificación genómica del CM [29, 30] que ha ayudado a comprender mejor la biología de las células tumorales. Clasifica los tumores en virtud de sus características biológicas y aporta información sobre las diferencias moleculares del CM. Los subtipos descritos fueron 5: luminal A, luminal B, HER2+, basal-like y normal like [29, 30].

El mismo Perou ha ido perfeccionando esta clasificación definiendo firmas de genes capaces de discernir entre los distintos grupos.[29, 31]. En la 12 th St Gallen International Conference del CM (2011), [31] encontramos una nueva estrategia para la clasificación del CM reconociendo 4 categorías (tabla 3), de acuerdo a la expresión de RE, RP, HER2 y el antígeno de proliferación celular Ki-67, que determinan los subtipos: luminal A (RE+ y/o RP+, HER2- y Ki-67 < 14%) con baja expresión de genes proliferativos y buen

pronóstico, luminal B HER2- (RE+ y / o RP+, HER2-, y Ki-67 \geq 14%) con mayor expresión de genes proliferativos, luminal B HER2+ (RE+ y/o RP+, HER2+), HER2+ (RE-,RP- y HER2+) sin expresión de RH, y triples negativos (TN) (RE-, RP-, HER2-).

| SUBTIPO | CARACTERÍSTICAS | TRATAMIENTO |
|-------------------|--|--|
| Luminal A | RE y/o RP+[32] HER2- Ki-67 bajo (<14%)[33] | Hormonoterapia |
| Luminal B | <u>Luminal B (HER2-)</u> - RE y /o RP+ - HER2- - Ki-67 \geq 14% <u>Luminal B (HER2+)</u> - RE y/o RP+ - Cualquier Ki-67 - HER2+/amplificado | Hormonoterapia y Quimioterapia Hormonoterapia, Quimioterapia, anti HER2 |
| HER2 | <u>HER2+ (no luminales)</u> - HER2+/amplificado - RE y RP- | Quimioterapia y anti HER2 |
| triples Negativos | <u> triples Negativos</u> - RE y RP- - HER2- | Quimioterapia |

Tabla 3 - Estrategia Terapéutica Según la Clasificación Molecular del CM

Los distintos subtipos moleculares presentan factores de riesgo epidemiológicos específicos [34] y una progresión de la enfermedad y respuesta a los diferentes tratamientos que difieren entre ellos. Esta variabilidad implica que el manejo clínico debe ser diferente en función del subtipo de CM [35-37], lo que exige un seguimiento de diagnóstico por imagen paralelo al mismo.

1.4.1. Luminales

El CM luminal constituye el subtipo más común (65%) siendo más frecuente el subtipo luminal A respecto al luminal B.

Presentan RE, RP y queratinas de bajo peso molecular (CK7, CK8, CK18...). Asocian un intervalo libre de enfermedad mayor y es el grupo que muestra un mejor pronóstico en curvas de supervivencia y de intervalo libre de enfermedad [30, 38]. Los carcinomas lobulillares, tubulares y túbulo-lobulares de la clasificación histológica clásica suelen pertenecer a este tipo molecular.

Podemos diferenciarlos en aquellos que son de buen pronóstico como los luminales A con RH+, GN bajo y Ki 67<14%, de los luminales B que expresan RH+, Ki 67≥14% y GN alto, que presentan peor pronóstico que los anteriores.

Según la 12 th St Gallen International Conference del CM (2011), podemos dividirlos en [31]:

- Luminales A: suponen alrededor del 40% de los CM.
 - Son aquellos con RE y/o RP+ y con un Ki-67 < 14%.
 - HER2-.
 - Presentan menor expresión de los genes de proliferación como el Ki-67.
 - Tienen un mejor pronóstico que los otros subtipos.
- Luminales B: pertenecen a éste subgrupo el 25 % de los CM. Se dividen a su vez en:
 - Aquellos que presentan RE y/o RP+, HER2- y Ki-67 > 14%.
 - Aquellos con RE y/ o RP+ y HER+, con cualquier valor de Ki-67.
 - Presentan peor pronóstico que los luminales tipo A.

El grupo de los luminales responden a tratamiento hormonoterápico. Los luminales B pueden beneficiarse en algunos casos de la quimioterapia aunque en general la respuesta es pobre. Además los luminales B del subgrupo HER+ responden al tratamiento con anticuerpos monoclonales.

Las metástasis de los CM del subtipo luminal no son muy frecuentes, y en caso de producirse la localización ósea es más habitual que la visceral [39].

1.4.2. HER2

Entre un 20-30% de los CM tienen amplificado y/o sobreexpresado el proto-oncogén HER2.

Representan aproximadamente el 20% de los CM. Este grupo está constituido por los tumores que no expresan RE ni RP, pero si HER2, un proto-oncogén que pertenece a la familia de factor de crecimiento epidérmico (EGFR).Consta de cuatro miembros, designados de c-erbB-1 a c-erbB-4. De estos, el c-erbB-2 (HER2+) es un biomarcador del CM. No obstante, y a pesar de su agresividad, este tipo molecular suele mostrar una buena respuesta a la quimioterapia neoadyuvante y al tratamiento con anticuerpos monoclonales [30, 40], aunque tienen un pronóstico pobre. Recidivan con mayor frecuencia a nivel visceral que óseo [39].

Antes de la nueva clasificación se diferenciaban en:

- HER2+ con RH-.
- HER2+ con RH+.

Se incluye un tumor como HER2+ cuando la inmunohistoquímica es positiva en tres puntos y negativo cuando la tinción es negativa o positiva en un punto. Aquellos receptores con dos puntos se consideran “dudosos” y se catalogan como positivos o negativos atendiendo al resultado del análisis por hibridación fluorescente in situ (FISH), que indica si hay demasiadas copias del gen HER2 en las células tumorales. Los resultados del análisis por FISH pueden ser positivos (amplificación del gen HER2) o negativos (sin amplificación del gen HER2).

El análisis por FISH se realiza sobre una muestra tumoral con el fin de determinar si las células poseen copias adicionales del gen HER2 o no. Cuanto mayor sea la cantidad de copias del gen HER2, mayor será la cantidad de receptores HER2 que poseen las células. Estos receptores de HER2 reciben señales que estimulan la multiplicación celular del CM.

1.4.3. Triples Negativos

Suponen aproximadamente entre el 10 y el 20 % de los CM. Son tumores con RH-, (RE y RP-), y HER2-. Se asocian con mayor agresividad, peor pronóstico, una tasa alta de recidiva local y metástasis precoces.

Este subtipo se caracteriza porque el crecimiento del tumor no está estimulado por las hormonas estrogénicas y de progesterona, ni por la expresión de receptores de HER2. Por lo tanto, el CM TN no responde a la hormonoterapia (como tamoxifeno o inhibidores de la aromatasas) ni a las terapias dirigidas a los receptores de HER2, como el trastuzumab.

Los TN son el subtipo más sensibles a la quimioterapia [41-45].

Presentan menor número de recidivas óseas y mayor número de recidivas viscerales[39].

Son tumores que suelen presentar mayor necrosis, mayor índice de Scarf–Bloom y un Ki-67 elevado.

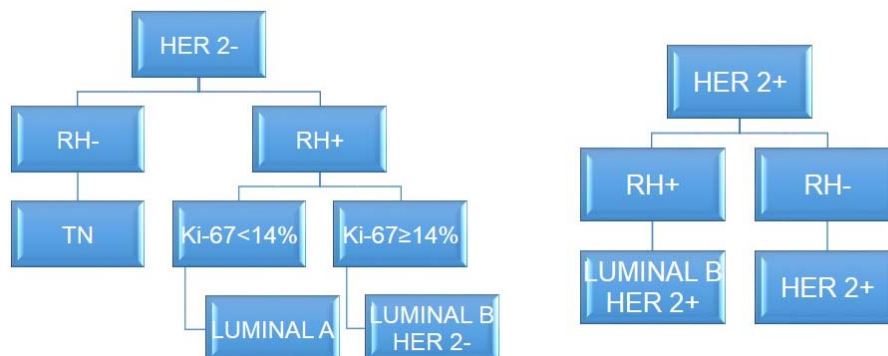


Ilustración 2 - Clasificación Molecular Clásica

1.5. Avances en la Clasificación Molecular del Cáncer de Mama

Recientemente Prat y su grupo [46], han realizado comparaciones clínico patológicas entre los subtipos luminal A y B, identificando mayores tasas de positividad de RP, en el tipo luminal A, encontrando diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia de las pacientes que presentaban RP elevados en las células tumorales, considerado como punto de corte empírico la presencia de más del 20% de RP. Estos resultados permiten realizar una clasificación más selectiva que divide los tumores según tengan RH+ o -, y el porcentaje de RP que expresen sus células. De esta forma la expresión de RP agrega un valor pronóstico a la actual clasificación, considerando una nueva definición de los tumores luminales A basada en el estudio IHQ del CM, que sería la siguiente: RH+, HER2-, Ki 67 < 14% y RP > del 20% (ilustración 3).

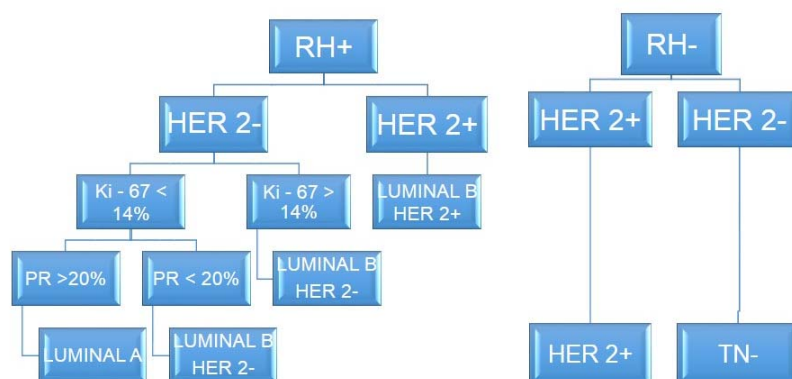


Ilustración 3 - Nueva Clasificación Prat et al

1.6. Clasificación Genética del Cáncer de Mama

El CM es objeto de constantes investigaciones, en el congreso del CM celebrado en Valencia en Abril de 2013, GEICAM IX SIMPOSIO (Grupo Español de Investigación del CM), los propios genetistas nos muestran los nuevos avances epigenéticos, para la nueva clasificación del CM, que se encuentra en continua evolución. Estos factores nos permiten diferenciar 10 nuevos subgrupos (tabla 4), para la clasificación del CM, siendo en este momento las técnicas de IHQ subóptimas frente a las técnicas de expresión genómica, permitiendo estas últimas establecer terapias individualizadas más selectivas [47] [48] [49, 50]

El futuro de la clasificación molecular del CM implica la incorporación de información clínica del paciente, así como información específica del tumor determinada por su carga genómica y proteica, de forma que se proporcionen subtipos específicos de diagnóstico, pronóstico y tratamiento del CM.

Todos estos avances nos obligan a un desarrollo de las técnicas de imagen en paralelo que cubran las necesidades de buscar unos biomarcadores robustos y válidos que lleven a un manejo integrado del CM.

Table II Features of the integrative clusters

| IntClust | Frequency (n, %) | Defining molecular features | Expression (n, %) | PAM50 (n, %) | Clinical features | Prognosis (5-year, 10-year DSS) | Genomic instability |
|----------|------------------|--------------------------------------|---|---|---|---------------------------------|---------------------|
| 1 | 139 (7%) | 17q23 amplification | ER + : 123 (88.49%) PR + : 60 (43.17%) HER2 + : 20 (14.39%) | Basal: 9 (6.47%) HER2: 21 (15.11%) LumA: 11 (7.91%) LumB: 90 (64.75%) Normal: 8 (5.76%) Basal: 2 (2.78%) HER2: 6 (8.33%) LumA: 25 (34.72%) LumB: 36 (50%) Normal: 3 (4.17%) Basal: 4 (1.39%) HER2: 9 (3.14%) LumA: 195 (67.94%) LumB: 43 (14.98%) Normal: 36 (12.54%) Basal: 64 (18.71%) HER2: 34 (9.94%) LumA: 106 (30.99%) LumB: 29 (8.48%) Normal: 109 (31.87%) Basal: 21 (11.05%) HER2: 108 (56.84%) LumA: 18 (9.47%) LumB: 33 (17.37%) Normal: 10 (5.26%) Basal: 3 (3.53%) HER2: 10 (11.76%) LumA: 23 (27.06%) LumB: 43 (50.59%) Normal: 6 (7.06%) Basal: 3 (1.59%) HER2: 9 (4.76%) LumA: 123 (65.08%) LumB: 41 (21.69%) Normal: 13 (6.88%) Basal: 1 (0.33%) HER2: 9 (3.01%) LumA: 192 (64.21%) LumB: 89 (29.77%) Normal: 8 (2.68%) Basal: 20 (13.79%) HER2: 26 (17.93%) LumA: 24 (16.55%) LumB: 70 (48.28%) Normal: 5 (3.45%) | High grade | Intermediate 0.80, 0.69 | High |
| 2 | 72 (4%) | 11q13/14 amplification | ER + : 69 (95.83%) PR + : 51 (70.83%) HER2 + : 3 (4.17%) | Basal: 2 (2.78%) HER2: 6 (8.33%) LumA: 25 (34.72%) LumB: 36 (50%) Normal: 3 (4.17%) Basal: 4 (1.39%) HER2: 9 (3.14%) LumA: 195 (67.94%) LumB: 43 (14.98%) Normal: 36 (12.54%) Basal: 64 (18.71%) HER2: 34 (9.94%) LumA: 106 (30.99%) LumB: 29 (8.48%) Normal: 109 (31.87%) Basal: 21 (11.05%) HER2: 108 (56.84%) LumA: 18 (9.47%) LumB: 33 (17.37%) Normal: 10 (5.26%) Basal: 3 (3.53%) HER2: 10 (11.76%) LumA: 23 (27.06%) LumB: 43 (50.59%) Normal: 6 (7.06%) Basal: 3 (1.59%) HER2: 9 (4.76%) LumA: 123 (65.08%) LumB: 41 (21.69%) Normal: 13 (6.88%) Basal: 1 (0.33%) HER2: 9 (3.01%) LumA: 192 (64.21%) LumB: 89 (29.77%) Normal: 8 (2.68%) Basal: 20 (13.79%) HER2: 26 (17.93%) LumA: 24 (16.55%) LumB: 70 (48.28%) Normal: 5 (3.45%) | No distinct clinical features | Poor 0.78, 0.51 | High |
| 3 | 290 (15%) | Paucity of copy number changes | ER + : 278 (95.86%) PR + : 211 (72.76%) HER2 + : 1 (0.34%) | Basal: 2 (2.78%) HER2: 6 (8.33%) LumA: 25 (34.72%) LumB: 36 (50%) Normal: 3 (4.17%) Basal: 4 (1.39%) HER2: 9 (3.14%) LumA: 195 (67.94%) LumB: 43 (14.98%) Normal: 36 (12.54%) Basal: 64 (18.71%) HER2: 34 (9.94%) LumA: 106 (30.99%) LumB: 29 (8.48%) Normal: 109 (31.87%) Basal: 21 (11.05%) HER2: 108 (56.84%) LumA: 18 (9.47%) LumB: 33 (17.37%) Normal: 10 (5.26%) Basal: 3 (3.53%) HER2: 10 (11.76%) LumA: 23 (27.06%) LumB: 43 (50.59%) Normal: 6 (7.06%) Basal: 3 (1.59%) HER2: 9 (4.76%) LumA: 123 (65.08%) LumB: 41 (21.69%) Normal: 13 (6.88%) Basal: 1 (0.33%) HER2: 9 (3.01%) LumA: 192 (64.21%) LumB: 89 (29.77%) Normal: 8 (2.68%) Basal: 20 (13.79%) HER2: 26 (17.93%) LumA: 24 (16.55%) LumB: 70 (48.28%) Normal: 5 (3.45%) | Low grade Low LN + | Good 0.93, 0.88 | Low |
| 4 | 343 (17%) | CNA devoid | ER + : 238 (69.39%) PR + : 155 (45.19%) HER2 + : 20 (5.83%) | Basal: 2 (2.78%) HER2: 6 (8.33%) LumA: 25 (34.72%) LumB: 36 (50%) Normal: 3 (4.17%) Basal: 4 (1.39%) HER2: 9 (3.14%) LumA: 195 (67.94%) LumB: 43 (14.98%) Normal: 36 (12.54%) Basal: 64 (18.71%) HER2: 34 (9.94%) LumA: 106 (30.99%) LumB: 29 (8.48%) Normal: 109 (31.87%) Basal: 21 (11.05%) HER2: 108 (56.84%) LumA: 18 (9.47%) LumB: 33 (17.37%) Normal: 10 (5.26%) Basal: 3 (3.53%) HER2: 10 (11.76%) LumA: 23 (27.06%) LumB: 43 (50.59%) Normal: 6 (7.06%) Basal: 3 (1.59%) HER2: 9 (4.76%) LumA: 123 (65.08%) LumB: 41 (21.69%) Normal: 13 (6.88%) Basal: 1 (0.33%) HER2: 9 (3.01%) LumA: 192 (64.21%) LumB: 89 (29.77%) Normal: 8 (2.68%) Basal: 20 (13.79%) HER2: 26 (17.93%) LumA: 24 (16.55%) LumB: 70 (48.28%) Normal: 5 (3.45%) | Low grade | Good 0.89, 0.76 | Low |
| 5 | 190 (10%) | ERBB2 amplification | ER + : 79 (41.58%) PR + : 40 (21.05%) HER2 + : 181 (95.26%) | Basal: 2 (2.78%) HER2: 6 (8.33%) LumA: 25 (34.72%) LumB: 36 (50%) Normal: 3 (4.17%) Basal: 4 (1.39%) HER2: 9 (3.14%) LumA: 195 (67.94%) LumB: 43 (14.98%) Normal: 36 (12.54%) Basal: 64 (18.71%) HER2: 34 (9.94%) LumA: 106 (30.99%) LumB: 29 (8.48%) Normal: 109 (31.87%) Basal: 21 (11.05%) HER2: 108 (56.84%) LumA: 18 (9.47%) LumB: 33 (17.37%) Normal: 10 (5.26%) Basal: 3 (3.53%) HER2: 10 (11.76%) LumA: 23 (27.06%) LumB: 43 (50.59%) Normal: 6 (7.06%) Basal: 3 (1.59%) HER2: 9 (4.76%) LumA: 123 (65.08%) LumB: 41 (21.69%) Normal: 13 (6.88%) Basal: 1 (0.33%) HER2: 9 (3.01%) LumA: 192 (64.21%) LumB: 89 (29.77%) Normal: 8 (2.68%) Basal: 20 (13.79%) HER2: 26 (17.93%) LumA: 24 (16.55%) LumB: 70 (48.28%) Normal: 5 (3.45%) | Younger age at diagnosis High grade High LN + | Poor 0.62, 0.45 | Intermediate |
| 6 | 85 (4%) | 8p12 amplification | ER + : 85 (100%) PR + : 36 (45.88%) HER2 + : 3 (3.53%) | Basal: 2 (2.78%) HER2: 6 (8.33%) LumA: 25 (34.72%) LumB: 36 (50%) Normal: 3 (4.17%) Basal: 4 (1.39%) HER2: 9 (3.14%) LumA: 195 (67.94%) LumB: 43 (14.98%) Normal: 36 (12.54%) Basal: 64 (18.71%) HER2: 34 (9.94%) LumA: 106 (30.99%) LumB: 29 (8.48%) Normal: 109 (31.87%) Basal: 21 (11.05%) HER2: 108 (56.84%) LumA: 18 (9.47%) LumB: 33 (17.37%) Normal: 10 (5.26%) Basal: 3 (3.53%) HER2: 10 (11.76%) LumA: 23 (27.06%) LumB: 43 (50.59%) Normal: 6 (7.06%) Basal: 3 (1.59%) HER2: 9 (4.76%) LumA: 123 (65.08%) LumB: 41 (21.69%) Normal: 13 (6.88%) Basal: 1 (0.33%) HER2: 9 (3.01%) LumA: 192 (64.21%) LumB: 89 (29.77%) Normal: 8 (2.68%) Basal: 20 (13.79%) HER2: 26 (17.93%) LumA: 24 (16.55%) LumB: 70 (48.28%) Normal: 5 (3.45%) | No distinct clinical features | Intermediate 0.83, 0.59 | High |
| 7 | 190 (10%) | 16p gain, 16q loss, 8q amplification | ER + : 187 (98.42%) PR + : 150 (78.95%) HER2 + : 2 (1.05%) | Basal: 2 (2.78%) HER2: 6 (8.33%) LumA: 25 (34.72%) LumB: 36 (50%) Normal: 3 (4.17%) Basal: 4 (1.39%) HER2: 9 (3.14%) LumA: 195 (67.94%) LumB: 43 (14.98%) Normal: 36 (12.54%) Basal: 64 (18.71%) HER2: 34 (9.94%) LumA: 106 (30.99%) LumB: 29 (8.48%) Normal: 109 (31.87%) Basal: 21 (11.05%) HER2: 108 (56.84%) LumA: 18 (9.47%) LumB: 33 (17.37%) Normal: 10 (5.26%) Basal: 3 (3.53%) HER2: 10 (11.76%) LumA: 23 (27.06%) LumB: 43 (50.59%) Normal: 6 (7.06%) Basal: 3 (1.59%) HER2: 9 (4.76%) LumA: 123 (65.08%) LumB: 41 (21.69%) Normal: 13 (6.88%) Basal: 1 (0.33%) HER2: 9 (3.01%) LumA: 192 (64.21%) LumB: 89 (29.77%) Normal: 8 (2.68%) Basal: 20 (13.79%) HER2: 26 (17.93%) LumA: 24 (16.55%) LumB: 70 (48.28%) Normal: 5 (3.45%) | Older age at diagnosis Low grade | Good 0.94, 0.81 | Intermediate |
| 8 | 299 (15%) | 1q gain, 16q loss | ER + : 297 (99.3%) PR + : 236 (78.93%) HER2 + : 1 (0.33%) | Basal: 2 (2.78%) HER2: 6 (8.33%) LumA: 25 (34.72%) LumB: 36 (50%) Normal: 3 (4.17%) Basal: 4 (1.39%) HER2: 9 (3.14%) LumA: 195 (67.94%) LumB: 43 (14.98%) Normal: 36 (12.54%) Basal: 64 (18.71%) HER2: 34 (9.94%) LumA: 106 (30.99%) LumB: 29 (8.48%) Normal: 109 (31.87%) Basal: 21 (11.05%) HER2: 108 (56.84%) LumA: 18 (9.47%) LumB: 33 (17.37%) Normal: 10 (5.26%) Basal: 3 (3.53%) HER2: 10 (11.76%) LumA: 23 (27.06%) LumB: 43 (50.59%) Normal: 6 (7.06%) Basal: 3 (1.59%) HER2: 9 (4.76%) LumA: 123 (65.08%) LumB: 41 (21.69%) Normal: 13 (6.88%) Basal: 1 (0.33%) HER2: 9 (3.01%) LumA: 192 (64.21%) LumB: 89 (29.77%) Normal: 8 (2.68%) Basal: 20 (13.79%) HER2: 26 (17.93%) LumA: 24 (16.55%) LumB: 70 (48.28%) Normal: 5 (3.45%) | Older age at diagnosis Low grade | Good 0.88, 0.78 | Intermediate |
| 9 | 146 (7%) | 8q gain, 20q amplification | ER + : 125 (85.62%) PR + : 79 (54.11%) HER2 + : 10 (6.85%) | Basal: 2 (2.78%) HER2: 6 (8.33%) LumA: 25 (34.72%) LumB: 36 (50%) Normal: 3 (4.17%) Basal: 4 (1.39%) HER2: 9 (3.14%) LumA: 195 (67.94%) LumB: 43 (14.98%) Normal: 36 (12.54%) Basal: 64 (18.71%) HER2: 34 (9.94%) LumA: 106 (30.99%) LumB: 29 (8.48%) Normal: 109 (31.87%) Basal: 21 (11.05%) HER2: 108 (56.84%) LumA: 18 (9.47%) LumB: 33 (17.37%) Normal: 10 (5.26%) Basal: 3 (3.53%) HER2: 10 (11.76%) LumA: 23 (27.06%) LumB: 43 (50.59%) Normal: 6 (7.06%) Basal: 3 (1.59%) HER2: 9 (4.76%) LumA: 123 (65.08%) LumB: 41 (21.69%) Normal: 13 (6.88%) Basal: 1 (0.33%) HER2: 9 (3.01%) LumA: 192 (64.21%) LumB: 89 (29.77%) Normal: 8 (2.68%) Basal: 20 (13.79%) HER2: 26 (17.93%) LumA: 24 (16.55%) LumB: 70 (48.28%) Normal: 5 (3.45%) | High grade | Intermediate 0.78, 0.62 | High |

1.7. Técnicas Diagnósticas por Imagen en Patología Mamaria

1.7.1. Mamografía

La mamografía es el método de imagen básico e imprescindible en el diagnóstico de la patología mamaria.

Se emplea no sólo para detectar el CM, sino también para su diagnóstico y seguimiento posterior.

Deben realizarse sistemáticamente dos proyecciones, craneocaudal (CC) y oblicua mediolateral (OML). Ocasionalmente se pueden complementar con proyecciones adicionales para una mejor valoración de las zonas dudosas.

La mamografía presenta una alta sensibilidad de forma global ($S = 85\%$) [51] que varía en función de la densidad mamaria, siendo excelente en las mamas grasas (hasta un 90%), mientras que en tejido mamario denso la sensibilidad disminuye incluso por debajo del 50% [52, 53].

BI-RADS 2004 (Breast Imaging Reporting and Data System).

El 'American College of Radiology' (ACR) desarrolló el 'Breast Imaging Reporting and Data System[®]', conocido como BI-RADS [54]. Se trata de un método estandarizado con el fin de unificar el lenguaje de los informes radiológicos por medio de números (del 0 al 6). Evalúa la morfología de las lesiones de mama y categoriza los hallazgos estableciendo el grado de sospecha y la actitud recomendada.

1.7.1.1. BI-RADS mamográfico

- **BI-RADS 0:** se considera incompleta. Para establecer una categoría precisa imágenes adicionales, bien sea mediante técnicas de imagen (proyecciones adicionales, ecografía) y/o comparación con estudios previos. Se utiliza fundamentalmente en los programas de cribado.
- **BI-RADS 1:** mamas normales, sin ningún hallazgo a destacar. Se recomienda seguimiento a intervalo normal.
- **BI-RADS 2:** normal pero con hallazgos benignos (lesiones con contenido graso, fibroadenomas calcificados, ganglios linfáticos intramamarios, prótesis). Conducta a seguir: control periódico normal.
- **BI-RADS 3:** hallazgos probablemente benignos, con una probabilidad de malignidad < 2 %. Incluye nódulos circunscritos no calcificados, asimetría focal con atenuación a la compresión, microcalcificaciones puntiformes agrupadas. Para su asignación es preciso realizar una valoración completa por la imagen (proyecciones adicionales, ecografía, o comparación con estudios previos). Por definición se excluyen las lesiones palpables. Conducta a seguir: seguimiento en un intervalo corto, que consistirá en una mamografía unilateral a los 6 meses y bilateral a los 12 y 24 meses. En caso de aumento o progresión de la lesión es recomendable practicar una biopsia. VPP menos del 2%.
- **BI-RADS 4:** son lesiones que no tienen todas las características morfológicas del CM, pero tienen alguna probabilidad de serlo, con un rango de malignidad muy amplio (2 al 95%).

Se subdividen en tres categorías:

- 4ª lesiones que tienen baja pero suficiente sospecha de malignidad, aunque el resultado esperado es de benignidad. VPP 2-10 %.
- 4b lesiones con sospecha intermedia de malignidad. Se requiere de una prueba histológica para descartar malignidad. VPP 11-40%

- 4c lesiones con moderada sospecha de malignidad sin ser la imagen clásica del carcinoma, el resultado esperado es de malignidad. VPP 41-84%.

La actitud recomendada en las tres categorías BI-RADS 4 es la biopsia, aunque no se especifica qué técnica intervencionista se debe utilizar en cada caso (punción citológica, con aguja gruesa, con sistemas asistidos por vacío o biopsia quirúrgica).

- **BI-RADS 5:** hallazgos típicamente malignos, con muy alta sospecha de malignidad. Es imperativa su biopsia ya que su probabilidad de malignidad es mayor al 95%.
- **BI-RADS 6:** lesión radiológica ya biopsiada con resultado maligno, pero que precisa completar estudio previo a terapias definitivas (cirugía, radioterapia o quimioterapia).

1.7.2. Ecografía

Es un método de diagnóstico por imagen basado en la utilización del ultrasonido, siendo una técnica importante en el diagnóstico y manejo de la patología mamaria.

Para obtener una imagen de alta calidad en ecografía mamaria, es necesario el empleo de transductores lineales de alta resolución y con frecuencias centrales elevadas, al menos entre 7–12MHz, con un campo visual y una penetración en profundidad de al menos 4cm.

Se trata de una prueba complementaria a la mamografía y no puede emplearse como técnica de imagen aislada en el diagnóstico precoz del CM. Sin embargo la ecografía es la técnica de elección para el estudio mamario en el caso especial de gestantes y mujeres muy jóvenes.

La ecografía presenta un papel importante en la estadificación ganglionar regional del CM puesto que permite identificar ganglios con semiología sospechosa, y además es el método de elección como guía del intervencionismo mamario percutáneo.

1.7.2.1. BI-RADS ecográfico (2003)

- **BI-RADS 1:** estudio mamario normal.
- **BI-RADS 2:** incluye quistes simples, ganglios linfáticos intramamarios, cicatriz quirúrgica, fibroadenoma sin modificaciones en estudios posteriores.
- **BI-RADS 3:** nódulos sólidos con características de fibroadenomas, quistes con ecos homogéneos.
- **BI-RADS 4:** nódulos sólidos que no reúnen todas las características típicas de fibroadenoma o de otra lesión probablemente benigna.
- **BI-RADS 5:** nódulo francamente sospechoso.
- **BI-RADS 6:** paciente con lesión radiológica ya biopsiada y con resultado maligno. Esta categoría se añadió para aquellas lesiones de la mama, confirmadas como malignas por biopsia pero que necesitan de otras técnicas de imagen para completar su estadificación locorregional para su planificación en el comité de patología mamaria.

1.7.3. Procedimientos Intervencionistas

Existen diferentes procedimientos intervencionistas que permiten obtener material y estudiar el tejido mamario desde un punto de vista anatomopatológico e IHQ. Son realizados de forma ambulatoria y bien tolerados por las pacientes:

- Punción aspiración aguja fina (PAAF) (25–21 G), se realiza guiada por ecografía y permite la extracción de células de una lesión para su estudio citológico.
- Biopsia con aguja gruesa (BAG) (18, 16 y sobre todo 14 G), permite un diagnóstico histológico, con el reconocimiento de la arquitectura de la lesión y un diagnóstico mucho más fiable. Los sistemas con agujas de corte tru-cut son los más empleados. Es una técnica de alto rendimiento diagnóstico por su seguridad, rapidez y bajo coste.

- Biopsia asistida por vacío (BAV), se utiliza principalmente guiada por rayos X mediante estereotaxia. Se utilizan agujas de gran calibre (11G) y permite realizar biopsia por aspiración gracias a un sistema de vacío acoplado a la aguja de biopsia.

Además dentro de los procedimientos intervencionistas se incluyen:

- Arpones metálicos como guía para tratamientos conservadores colocados mediante esterotaxia o guía ecográfica.
- Marcadores tumorales para las pacientes que van a recibir terapia sistémica primaria (TSP).

1.7.4. Resonancia Magnética de Mama

La RM es el método de imagen más exacto para la detección del CM invasor con una sensibilidad cercana al 100%. A pesar de ello es una técnica complementaria en el diagnóstico mamario. Emplea descriptores BI-RADS al igual que en los informes de mamografía y ecografía.

1.7.4.1. BI-RADS RM

- **BI-RADS 0** : incompleta.
- **BI-RADS 1**: negativa. No captación anormal (control rutinario).
- **BI-RADS 2**: benigna (seguimiento de rutina).
- **BI-RADS 3**: probablemente benigna. Control en corto intervalo de tiempo.
- **BI-RADS 4**: sospechoso de malignidad. Realizar biopsia.
- **BI-RADS 5**: altamente sugestiva de malignidad. Realizar biopsia.
- **BI-RADS 6**: malignidad conocida. Estudio de imagen para planificación terapéutica.

Dado que el trabajo de esta tesis se fundamenta en el empleo de la RM se realiza a continuación una exposición de la misma más pormenorizada.

La RM de mama aporta información relevante que puede modificar el manejo clínico de la paciente, como la detección de multifocalidad (MF): múltiples focos en el mismo cuadrante, multicentricidad (MC): varios focos o nódulos en diferentes cuadrantes, la identificación de volúmenes tumorales mayores de lo esperado o la bilateralidad: detección de lesiones sospechosas de malignidad en la mama contralateral. Todos estos hallazgos pueden modificar la actitud a seguir con las pacientes.

Entre las indicaciones clínicas de la RM de mama se encuentran: el estudio prequirúrgico de las pacientes y la evaluación de la respuesta a la TSP [55], la sospecha de recidiva de CM, el estudio de la población con riesgo genético familiar, y el análisis de las lesiones indeterminadas halladas mediante técnicas convencionales.

La RM de mama presenta una elevada sensibilidad [56] y aunque su especificidad es menor, nos permite evaluar imágenes no concluyentes obtenidas en estudios mamográficos y/o ecográficos y discernir entre lesiones benignas y malignas (en mamografía se pueden encontrar entre un 5-15% de falsos negativos) [57].

En aquellas pacientes con riesgo aumentado de CM [25, 58] por historia familiar se ha visto que el screening con mamografía presenta una sensibilidad baja en comparación con los estudios de RM como se muestra en la tabla 5. En estos casos se consiguió un diagnóstico precoz en una etapa de pronóstico más favorable, con unos niveles de sensibilidad publicados entre 79% y 98%. Por ello la RM es aceptada como parte integrante de los programas de vigilancia en mujeres con sospecha de CM familiar.

| Resumen de los resultados publicados obtenidos en mamografía y RM en el Screening de CM en mujeres con alto riesgo familiar de cáncer de mama | | | | |
|---|---------|-------|-----------|----------|
| Año de estudio | Muestra | Nº CM | RM :S / E | Mx S/ E |
| Kuhl et al 2000 [59] | 192 | 12 | 100/95 | 33/93 |
| Kriege et al, 2004[60] | 1909 | 45 | 71/NP | 40/NP |
| Sardanelli et al, 2007 [55]) | 278 | 18 | 94/ NP | 59 /NP |
| Tilanus-Linthorst et al, 2000[61] | 109 | 3 | 100 /94 | 0 /NP |
| Warner et al, 2004 [62] | 236 | 22 | 73 /99 | 36 /99 |
| Stoutjesdijk et al, 2001 [63] | 179 | 14 | 100/ 93 | 42 /96 |
| Warner et al, 2001 [64] | 196 | 7 | 100 /91 | 28 /99,5 |
| Leach et al, 2005 [65] | 649 | 35 | 77/ 81 | 40 /93 |
| Trecate et al, 2003 [66] | 24 | 4 | 100/NP | 0/ NP |

Tabla 5 - S y E Mamografía y RM en el CM en Mujeres con Riesgo Familiar.

Uno de los factores que ha favorecido el aumento del valor predictivo negativo (sensibilidad) de la RM ha sido el empleo de medios de contraste. La utilización de gadolinio identifica áreas de hipervascularización o vascularización anómala relacionadas con la angiogénesis tumoral (ilustración 4) además de aportar información sobre el comportamiento tumoral, y su agresividad.

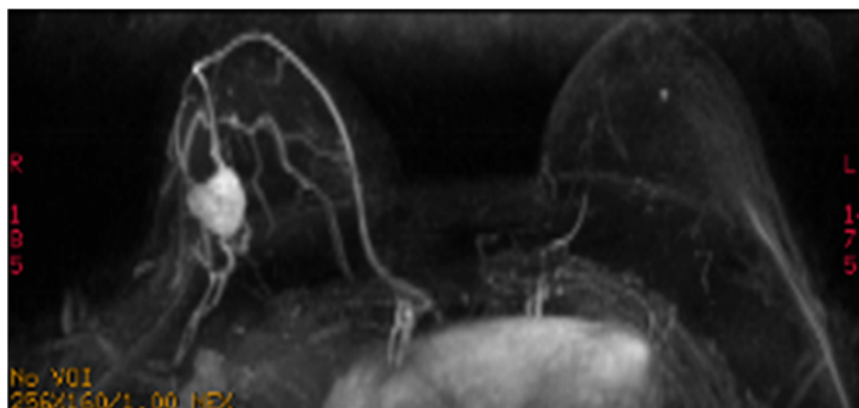


Ilustración 4 - Angiogénesis Tumoral

La RM de mama nos permite estudiar la superficie de la mama, la axila y la pared torácica, permitiéndonos así una valoración local y regional de la extensión de la enfermedad del CM.

Otras ventajas que ofrece la RM son la no utilización de radiaciones ionizantes, su alto poder discriminatorio tisular, la adquisición de múltiples secuencias y proyecciones y la posibilidad de reconstrucción en 3D.

La RM constituye un arma diagnóstica muy potente, gracias a su versatilidad, la variedad de información que aporta y su alta sensibilidad.

1.8. Algoritmo de Trabajo

El algoritmo de trabajo en la consulta de la sección de Radiología de mama del Hospital Universitario Miguel Servet, presenta el siguiente orden: (ilustración 5) se realiza en primer lugar un estudio mediante mamografía en dos proyecciones y/o ecografía según esté indicado, y en dependencia de la categorización BI-RADS asignada se determinará la actitud a seguir.

Si se confirma anatomo-patológicamente el diagnóstico de CM, se realiza una RM, para obtener información precisa sobre el tamaño, localización y extensión de la lesión, valorar la presencia o no de MF/MC, y excluir bilateralidad. La RM nos permite realizar una correcta estadificación locoregional del CM y establecer en el comité de patología mamaria una estrategia de tratamiento de forma individualizada.

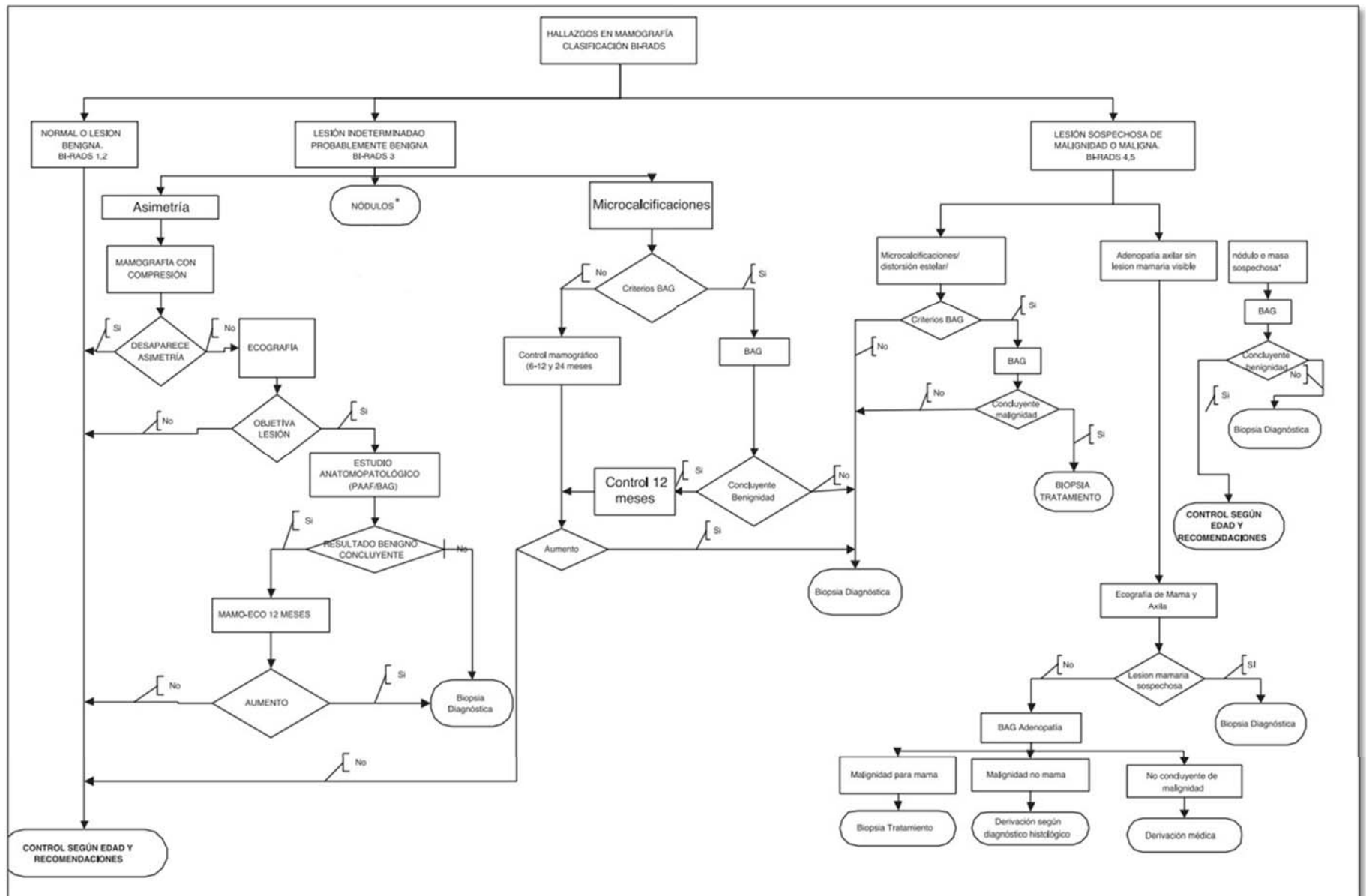


Ilustración 5 - Algoritmo Flujo de Trabajo Diagnóstico CM (Ilustración Adaptada de la Guía para el Diagnóstico y el Tratamiento del CM en el Principado de Asturias)

1.9. RM de Mama: Situación Actual

En los últimos años se ha producido una verdadera revolución de las técnicas de imagen, especialmente de la RM, convirtiéndose en una herramienta fundamental tanto para el diagnóstico, como para el seguimiento del CM.

La RM de mama con contraste comenzó a emplearse en 1989 [67, 68] y gracias a su alta sensibilidad para el diagnóstico del CM ha pasado a formar parte del protocolo de abordaje diagnóstico de la patología mamaria. Valora tanto la enfermedad local como regional, permitiendo estadificar el CM con exactitud, y planificar el tratamiento más adecuado.

Atendiendo a las últimas recomendaciones de la Sociedad Europea del CM (EUSOMA) sobre las indicaciones de la RM de mama, debemos resaltar su papel en la estadificación locorregional de las pacientes diagnosticadas de CM de estirpe lobulillar, en pacientes candidatas a cirugía conservadora con un parénquima mamario denso, donde la mamografía tiene una menor sensibilidad, así como para la monitorización de la respuesta tumoral tras la TSP [69, 70].

El progreso y la innovación constante de la RM, así como su reciente aplicación en el estudio mamario, nos aportan nuevos datos que ayudan al manejo clínico de la paciente.

Su capacidad para evaluar aspectos morfológicos, cinéticos y biológicos gracias al empleo de contraste y el estudio del realce de las lesiones, así como la reciente aplicación de secuencias innovadoras como la difusión, nos aportan nuevos datos, hasta ahora desconocidos y nos acercan más al comportamiento biológico tumoral [71-73].

La difusión, nos permite observar el comportamiento tisular analizando la restricción que producen las células tumorales al movimiento de las moléculas de agua y nos da información cualitativa y cuantitativa de las lesiones estudiadas.

De esta forma a la imagen morfológica (anatómica) en RM, típicamente representada en las secuencias potenciadas en T1 y T2, se le añade información funcional, gracias al empleo de contraste, a la realización de estudios dinámicos, los cuales aportan información de la vascularización de las lesiones y del comportamiento tumoral analizando el lavado del contraste y mediante secuencias más complejas, como la difusión, que nos aportan información cualitativa y cuantitativa del CM, incrementando la especificidad de la RM y ayudándonos a diferenciar lesiones benignas y malignas.

Estos avances en diagnóstico por imagen, nos encaminan hacia una medicina más predictiva.

Este apasionante futuro ya ha comenzado.

A continuación se detallan las indicaciones de la RM de mama, la interpretación de la RM de mama y la secuencia de difusión, explicando las bases físicas, el postprocesado de las imágenes de difusión, las aplicaciones, y las limitaciones y errores de esta secuencia.

1.9.1. Indicaciones RM de Mama (EUSOMA)

Las indicaciones de la RM están en evolución permanente.

La Sociedad Europea de Especialistas de CM (EUSOMA) organizó un grupo de trabajo para evaluar la evidencia disponible sobre el valor clínico y las indicaciones de la RM de mama [70].

- La indicación más común es para la estadificación local en pacientes con diagnóstico reciente de CM, donde la RM puede caracterizar y cuantificar las lesiones, evaluar si el tumor es MC o MF, así como la invasión de la pared costal, o la afectación ganglionar, además permite evaluar la mama contralateral y detectar la presencia de un cáncer mamográficamente oculto.
- Otras indicaciones incluyen el screening en mujeres con elevado riesgo de CM (mayor del 20-25%) [2].
- En pacientes con un estudio mamográfico que presenta alguna anomalía indeterminada.
- Para monitorizar la respuesta a la TSP en pacientes con CM localmente avanzado.
- Valoración de la neovascularización.
- Estudio de pacientes con sospecha de rotura de prótesis mamarias.
- Diferenciación entre fibrosis y recidiva en pacientes con cirugía previa conservadora.

Actualmente la RM es el método más sensible para el diagnóstico del CM, permitiendo el diagnóstico de lesiones no detectadas por exploración física o métodos convencionales y con una sensibilidad cercana al 100% para el CDI, si bien es inferior en el carcinoma ductal in situ y en el carcinoma lobulillar pudiendo presentar, falsos negativos. Sin embargo, su especificidad no es muy elevada (37-97%), siendo superior cuando se realiza y se interpreta de forma integrada con otros métodos de imagen mamarios y por profesionales con experiencia en la misma.

1.9.2. Interpretación de la Imagen en RM de Mama

Los criterios diagnósticos en RM de mama se guían por los descriptores BI-RADS [54, 74] que se exponen en la tabla 6, siendo las categorías diagnósticas las mismas que se emplean en ecografía o mamografía (BI-RADS 0 a 6).

| CRITERIOS DIAGNÓSTICOS BI-RADS EN RM | |
|--|--|
| FOCO: Diámetro inferior o igual a 5mm. | -Debido a su pequeño tamaño no puede ser caracterizada morfológicamente |
| NÓDULO: Lesión ocupante de espacio tridimensional | - <i>Morfología:</i> Redonda, ovalada, lobulada, irregular. - <i>Margen:</i> Liso o bien definido, irregular o impreciso, espiculado. - <i>Captación interna:</i> Homogénea, heterogénea, en anillo, con septos internos hipocaptantes, con septos internos hipercaptantes, captación central. |
| Realce NO NODULAR (no masa): No ejerce efecto masa sobre el parénquima glandular. | - <i>Distribución:</i> Focal, lineal, ductal, regional, segmentaria, múltiple, difusa. - <i>Patrón de captación:</i> Homogénea, heterogénea, punteada, agrupada o confluyente, reticular o dendrítica. - <i>Simetría</i> Respecto a la mama contralateral. |
| HALLAZGOS ASOCIADOS: Pueden aparecer aislados o asociados a una captación anómala | -Captación simétrica o asimétrica. -Retracción CAP, infiltración CAP, engrosamiento cutáneo, edema. -Hiperseñal ductal . -Invasión piel, m. pectoral o pared costal. -Adenopatías. -Hematoma/sangre. -Vacío de señal (artefacto). -Quiste. |
| LOCALIZACIÓN | -Mama. -Cuadrante. -Profundidad. |
| CINÉTICA DE CAPTACIÓN: Se distinguen dos fases | - <i>Fase inicial:</i> Hasta los primeros 2 min. o hasta que la curva empiece a cambiar. La captación puede ser lenta, media o rápida. - <i>Fase tardía:</i> La captación puede continuar ascendiendo (progresiva), permanecer estable (en meseta) o disminuir (lavado). |

Tabla 6 - Criterios Diagnósticos BI-RADS en RM

(CAP: complejo areola pezón)

Iniciaremos la caracterización de las imágenes con el análisis morfológico (ilustración 6) [74-76], valorando si existe un foco único o múltiples focos y posteriormente valoraremos el realce (nodular o no nodular) (ilustración 7) [77].

En las lesiones tipo nódulo se analizará la intensidad de señal (IS) en la secuencia T2 con respecto al tejido fibroglandular (hiper, iso o hipointensa). Las lesiones malignas suelen presentar una IS hipo o isointensa comparadas con el parénquima, existen excepciones como los cánceres mucinosos o medulares, o la presencia de necrosis central tumoral.



Ilustración 6 - Análisis Semiológico RM: Criterios BI-RADS

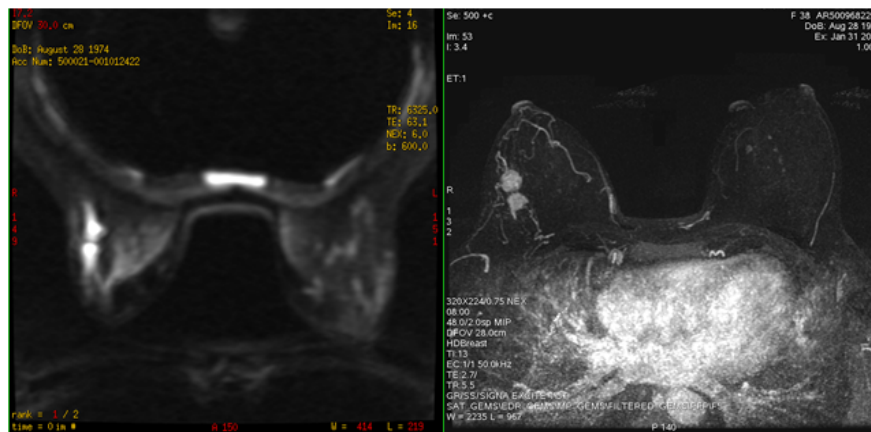


Ilustración 7 - CM Bifocal

RM de mama con secuencias en difusión (izquierda) y reconstrucción 3D MIP sustracción (derecha) donde se identificó la presencia de un CM con realce nodular bifocal con dos nódulos uno de ellos, (el más posterior con componente intraductal).

El análisis cinético se realiza después del análisis morfológico. Se centrará fundamentalmente en aquellas lesiones que muestran realce tras la administración de contraste.

A partir del análisis morfológico y cinético de la lesión, determinaremos si la lesión presenta un realce nodular o un realce no nodular. Este paso es fundamental, ya que se aplican descriptores distintos según el tipo de lesión. Toda lesión aislada de menos de 5 mm de diámetro será catalogada como foco. Los focos son lesiones que por su pequeño tamaño no pueden ser caracterizadas morfológicamente (tabla 6).

En el caso de los realces nodulares definiremos su morfología, bordes y por último, su arquitectura interna tras la administración de contraste. Las lesiones malignas suelen presentar forma irregular, bordes espiculados y captación heterogénea o en anillo.

El diagnóstico diferencial de los nódulos se reduce a lesión benigna o maligna (Ilustración 8 y 9).

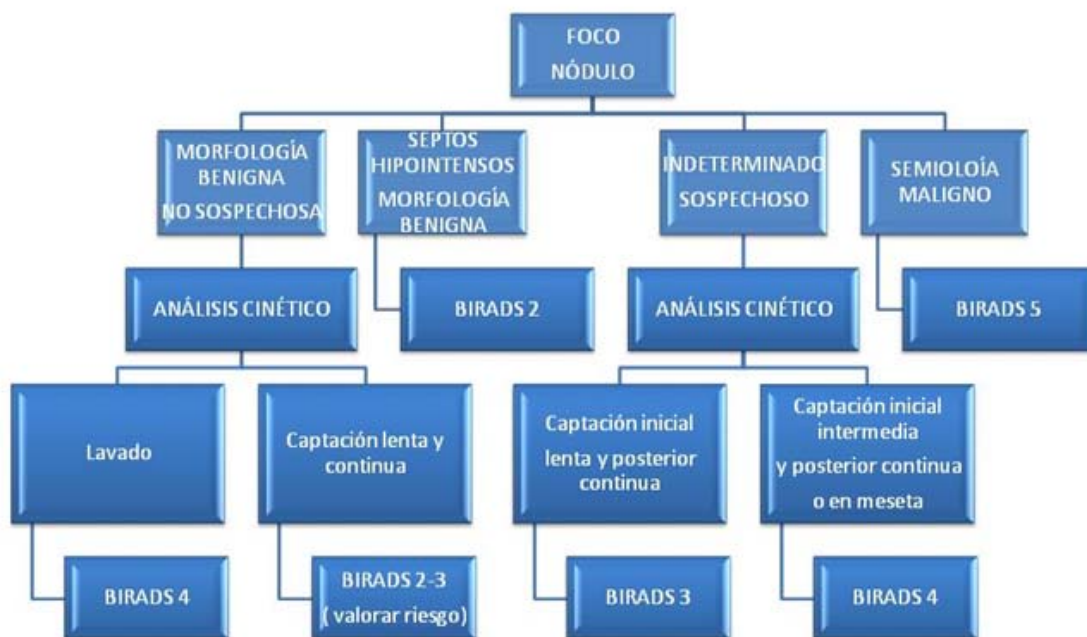


Ilustración 8 - Algoritmo de Actuación en Nódulos y Focos (Ilustración Adaptada de Dra. J Camps Herrero)

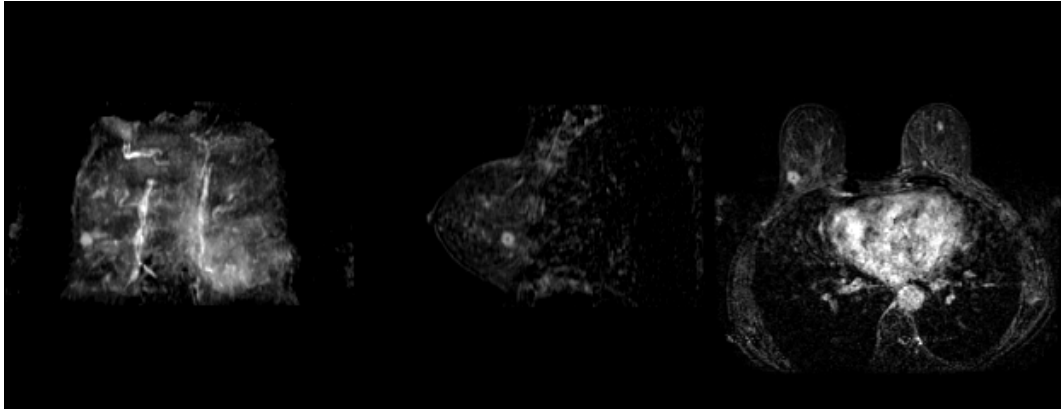


Ilustración 9 - Realce Tipo nódulo. Planos Coronal, Sagital y Axial

El realce de tipo no nodular (ilustración 10), según su distribución puede ser: lineal, segmentario, focal, regional o difuso. El diagnóstico diferencial abarca un amplio espectro de lesiones entre las que destacan el CLI, carcinoma ductal in situ, CDI o cambios fibroquísticos. Inicialmente se analizará la distribución de las lesiones y posteriormente, su patrón de realce. Las lesiones malignas con realce no nodular suelen mostrarse como un foco solitario de hipercaptación o como un área de captación regional, segmentaria lineal o dendrítica. Si la captación es regional o segmentaria la morfología de realce suele ser multinodular o en empedrado [78].

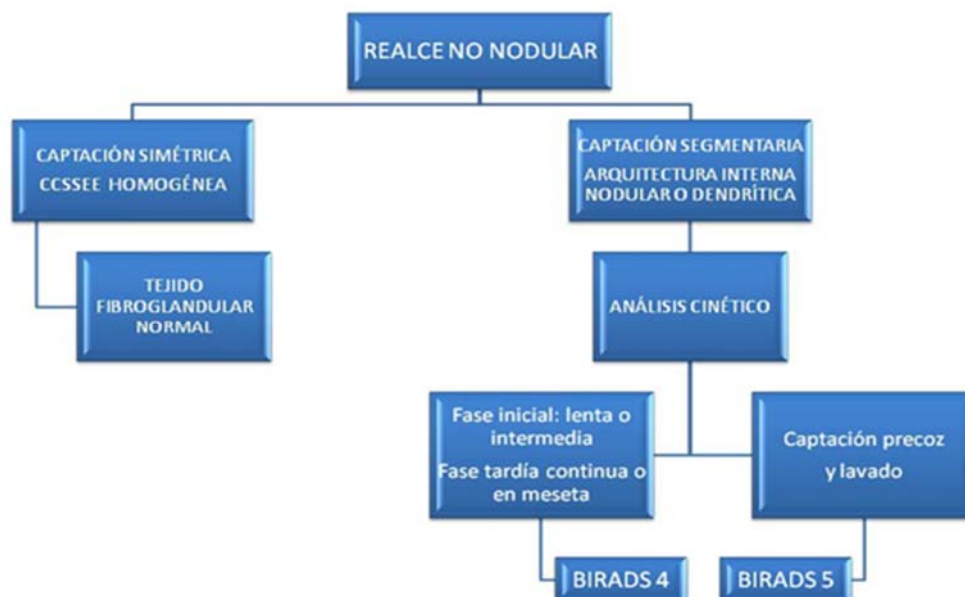


Ilustración 10 - Algoritmo de Actuación en Realces no Nodulares (Ilustración Adaptada de Dra. J Camps Herrero)

Las lesiones malignas suelen mostrar un realce intenso y precoz, que va seguido de un realce posterior en meseta (en el 30% de los casos) o de tipo lavado (en el 60% de los casos) aunque visualmente estos cambios son mucho menos evidentes que el intenso realce observado durante la primera fase de la curva.

Mediante los estudios dinámicos obtenemos curvas de captación de contraste que relacionan la IS con el tiempo. Es imprescindible valorar tanto el realce inicial como la fase de realce postinicial y tardía [79]. Según la clasificación de *Kuhl* [76] se describen tres tipos de curva ampliamente aceptados (ilustración 11).

En los primeros estudios sobre criterios dinámicos se insistió en la importancia de la fase precoz para discriminar entre lesiones benignas y malignas, pero actualmente un gran porcentaje de autores atribuyen un mayor peso específico a la fase postinicial y tardía, considerando el *wash-out* o lavado como un criterio fiable de malignidad.

El CM muestra captación de contraste (con algunas excepciones), pero también es cierto que muchas lesiones benignas captan contraste. Estos hechos nos demuestran que los datos dinámicos no deben constituir el único criterio diagnóstico empleado, sino que deben integrarse con otros criterios (los denominados morfológicos) para aumentar la especificidad al tipificar las lesiones.

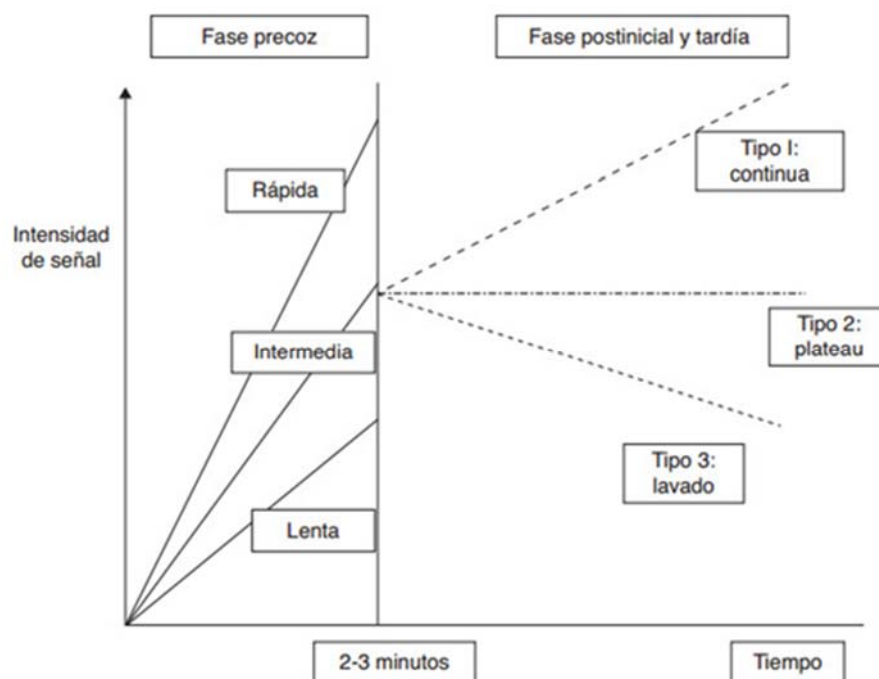


Ilustración 11 - Curvas Funcionales en el Estudio Dinámico RM de Mama

En las lesiones malignas, la captación de señal en la fase precoz suele ser rápida, alcanzando dentro del “primer minuto” (o primera secuencia postcontraste) el 80% o más de su valor máximo. A esta captación de contraste en el “primer minuto” con respecto al valor máximo de captación, es lo que algunos autores denominan también como “saturation” y viene determinada por la fórmula $Si1/Simax$.

Las curvas dinámicas de relación de la IS en el tiempo, aportan una información visual sobre el comportamiento de la lesión [80]:

- Tipo I: realce que aumenta de forma progresiva en el tiempo. Típica de lesiones benignas (ilustración 12). Solo el 8,9% de las lesiones que presentan este tipo de curva corresponden a lesiones malignas.

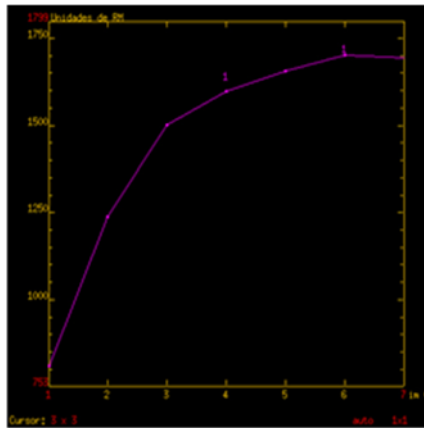


Ilustración 12 - Curva tipo I

- Tipo II o meseta (*plateau*): realce máximo a los 2-3 minutos y permanece constante. Es la curva característica del 33,3% de las lesiones malignas (ilustración 13).

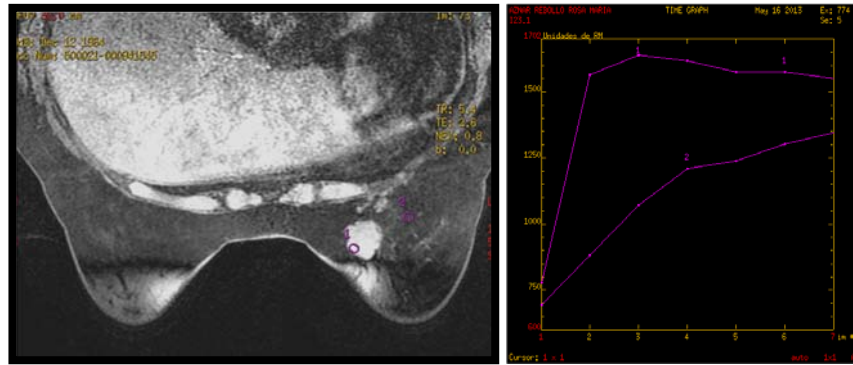


Ilustración 13 - Curva tipo II

- Tipo III o de lavado rápido (*wash-out*): decrece tras un pico inicial a los 2-3 minutos. El 57, 4% de las lesiones malignas presentan este tipo de curva (ilustración 14) [81].

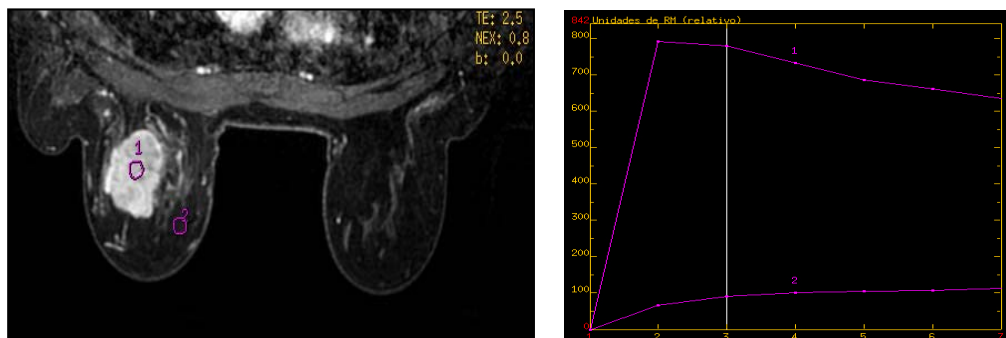


Ilustración 14 - Curva tipo III

Un dato importante a considerar en las curvas cinéticas es la llamada “regla del 90-90”, que hace referencia al incremento de la señal de más del 90% en los primeros 90 segundos tras la inyección del contraste, y es típico del carcinoma invasivo (Ilustraciones 17 y 18). Aunque aproximadamente el 20% de los papilomas y fibroadenomas pueden mostrar una curva similar, éstos presentan bordes bien definidos y una IS elevada en T2 en comparación con el parénquima adyacente. Este signo de realce intenso y precoz es sugestivo de malignidad sobre todo cuando va seguido de lavado (ilustración 12), siempre teniendo en cuenta toda la información que aporta el estudio en su conjunto.

Las lesiones malignas (ilustración 14), suelen presentar morfología irregular y estrellada, de contornos espiculados y presentan captación heterogénea o en anillo.

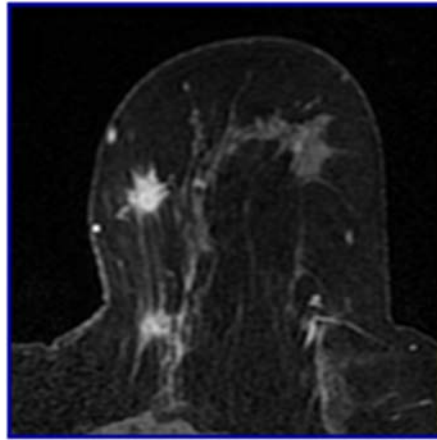


Ilustración 15 - CM en RM

Lesión de bordes espiculados y mal definidos sugestiva de carcinoma invasivo.

Otro de los signos clásicos de malignidad es el realce centrípeto: la porción del tumor que presenta mayor fenómeno de angiogénesis tumoral se encuentra en la periferia de la masa y muestra mayor realce tras la administración del contraste, mientras que los fenómenos de necrosis, fibrosis o hemorragia son más frecuentes en la porción central, presentando ésta zona un menor realce o un retraso en el mismo.

La mayoría de los estudios mediante RM mamaria incluyen el análisis morfológico y cinético de las lesiones, en nuestro caso además todas las pacientes han sido estudiadas mediante una secuencia de **Difusión en RM**, analizando los valores obtenidos del **Coefficiente de Difusión Aparente (CDA)**, y correlacionando posteriormente estos valores con la agresividad tumoral. Dado que este es el tema fundamental del trabajo que nos ocupa detallamos a continuación los principios generales de esta técnica.

1.9.3. Técnica de Difusión en RM

Para entender los principios generales de las secuencias de difusión en RM es necesario conocer algunos términos:

- **Difusión molecular (DM):**

El término difusión molecular hace referencia al movimiento aleatorio que se produce en las moléculas de agua cuando son inducidas térmicamente. Sus bases físicas fueron descritas por Einstein en 1905 [82, 83].

- **Movimiento browniano (MB):**

Es el movimiento que se produce en las moléculas en todas las direcciones del espacio de forma aleatoria cuando se encuentran en un medio libre, sin obstáculos. Estas moléculas experimentan cambios de velocidad cada vez que colisionan entre sí, determinando un movimiento incoherente denominado MB o difusión libre [84].

- **Coefficiente de difusión aparente (CDA) e imagen de difusión:**

El desplazamiento de las moléculas en todas las direcciones del espacio se cuantifica mediante el coeficiente de difusión, sin embargo al referirnos a este fenómeno en los tejidos biológicos empleamos el término de CDA que tiene en cuenta la restricción que producen de forma natural las diferentes barreras del organismo (membranas celulares, vasos, organelas...) al libre movimiento de las moléculas de agua. Como se muestra en la ilustración 16, el desplazamiento neto de una molécula de agua al cabo de un tiempo determinado es mucho menor que su recorrido real (línea azul). El CDA es la medida de dicho desplazamiento neto por unidad de tiempo. El empleo de RM para visualizar este desplazamiento neto constituye la imagen potenciada en difusión [84].

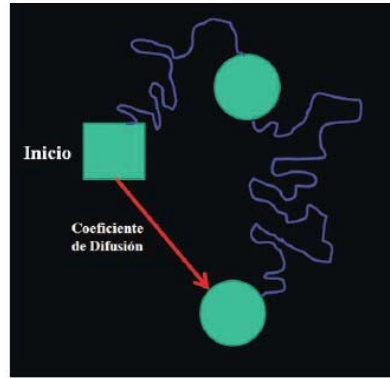


Ilustración 16 - Difusión: Movimiento Molecular. Desplazamiento neto

(Imagen Adaptada de Ahualli, RAR 74(3);2010)[84])

Las secuencias de difusión en RM, demuestran de forma cuantitativa y cualitativa las diferencias de movilidad de los protones del interior de los tejidos, representando, en definitiva, la longitud media recorrida por dichas moléculas en un intervalo de tiempo específico.

1.9.3.1. Física de las secuencias de Difusión

La secuencia de difusión es una secuencia T2 SE (pulso de radiofrecuencia de 90° seguido por otro pulso de radiofrecuencia de 180°) a la que se le aplica un par simétrico de gradientes con polaridad opuesta, uno de ellos previo al pulso de 180°, denominado fase o D y otro posterior al pulso de 180° denominado refase o R, logrando de esta manera medir la difusión de las moléculas de agua, efectos demasiado pequeños como para ser visibles en la RM convencional (ilustración17).

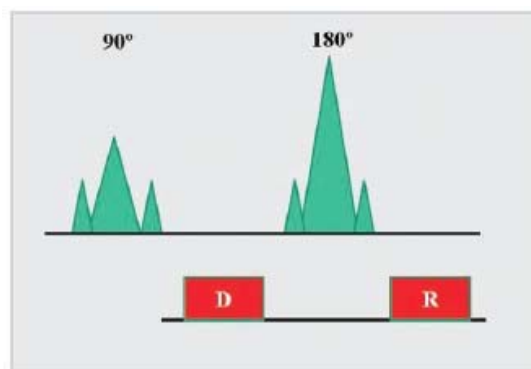


Ilustración 17 - Secuencia de Difusión

(Imagen Adaptada de Ahualli, RAR 74(3);2010)[84])

En primer lugar se aplica un pulso radiofrecuencia (RF) de 90° que consigue que todas las moléculas del interior de un vóxel se sitúen en la misma fase, después de la aplicación de este primer gradiente se pierde la fase de las moléculas de agua (desfase). Tras el pulso de 180° , se aplica el segundo gradiente, que refasa solamente aquellos protones que tienen una posición idéntica a la que tenían antes de aplicar el primer gradiente. Las moléculas de agua que presentan un movimiento libre, no limitado por obstáculos físicos, se pueden desplazar considerablemente entre la utilización de ambos gradientes. Dichas moléculas por lo tanto, no se refasan completamente tras la aplicación del segundo gradiente, dando como resultado una pérdida de la IS. (ilustración 18).

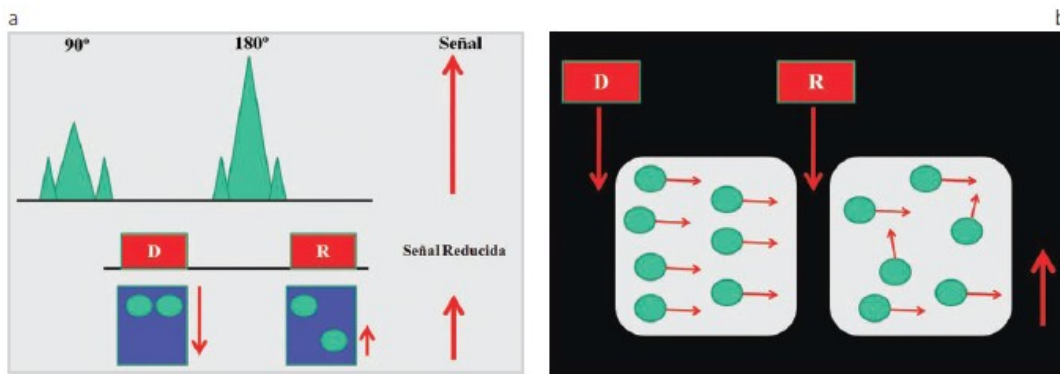


Ilustración 18 - Formación de la Imagen en Difusión (Ausencia de Restricción)

(Imagen Adaptada de Ahualli, RAR 74(3);2010)[84]

Cuando existe una restricción al libre movimiento de las moléculas de agua, no se produce desplazamiento de las mismas entre la aplicación de ambos gradientes por lo que los cambios de fase son cancelados y no se produce una pérdida de señal neta.(ilustración 19) preservando de esta forma la señal T2 del tejido.

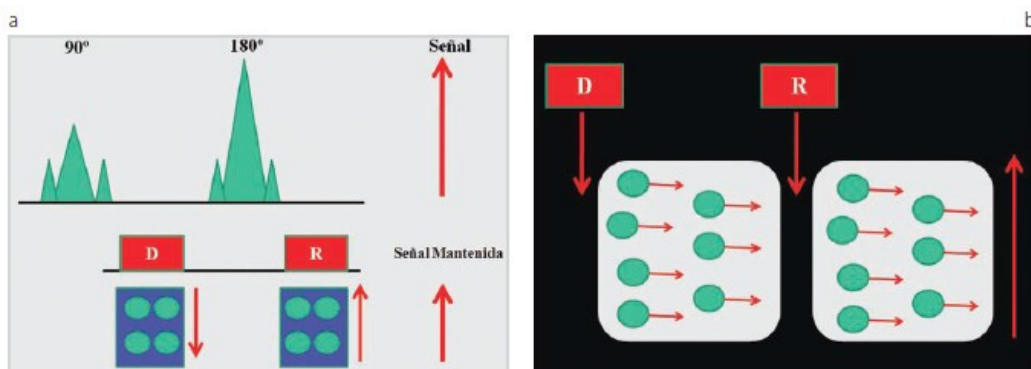


Ilustración 19 - Formación de la Imagen en Difusión (Restricción de Movimiento)

(Imagen Adaptada de Ahualli, RAR 74(3);2010)[84]

1.9.3.2. Empleo de la Técnica de Difusión en RM

Además de las secuencias básicas, en el protocolo de RM mamaria cabe destacar la secuencia de difusión [85]. Esta secuencia se fundamenta en la capacidad de detectar el movimiento microscópico aleatorio de las moléculas de agua libre en el espacio intersticial. La señal que obtenemos deriva de la restricción al libre movimiento de las partículas de agua y se cuantifica mediante el CDA. La técnica de difusión en RM abre un horizonte en el estudio funcional del CM, ya que nos aporta información acerca de sus características histológicas (densidad celular, necrosis y mitosis) y puede valorar la respuesta tumoral a la TSP.

Inicialmente esta secuencia se limitaba al estudio de la patología cerebral (años 90). Las primeras referencias a la técnica de difusión en RM se realizaron en 1986 por Le Bihan [86, 87] y en 1990 por Moseley [88], estos autores describieron la utilidad de la técnica de difusión en RM con estudios sobre animales para detectar de forma precoz infartos cerebrales. Posteriormente se extendió su aplicación para la valoración de los infartos cerebrales en humanos así como la patología tumoral cerebral. El desarrollo de la técnica y las aplicaciones de la misma no han dejado de crecer y progresar.

Gracias a los avances tecnológicos (secuencias ecoplanar, gradientes potentes, antenas multicanal y sobre todo la aplicación de la imagen paralela) su aplicación se ha extendido progresivamente a otros órganos, aplicándose actualmente al resto del cuerpo, ya que es una secuencia muy rápida, que aporta información tanto cualitativa (a partir de las imágenes en difusión), y cuantitativa (mediante el cálculo del CDA en los mapas de difusión), sin necesidad de empleo de contraste intravenoso (iv).

Los primeros estudios que hacen referencia a su aplicación en la patología mamaria son de 1997 por Englander et al que publicó su trabajo "Diffusion imaging of human breast" [89] y ese mismo año Maier et al publicaron el estudio "Quantitative diffusion imaging in implanted human breast tumors" [90], desde entonces las publicaciones que hacían referencia a la técnica de difusión en RM y su aplicación al campo de la patología mamaria han crecido de forma exponencial. En un primer momento, se limitaron a diferenciar entre lesiones benignas y malignas, en la tabla 7 se muestran algunos de los

autores, el año del estudio, el tamaño muestral, el valor medio del CDA y la presencia o no de correlación entre CDA y malignidad.

| AUTOR | TAMAÑO MUESTRAL* | VALOR DE b (s/mm ²) | CDA lesión M (mm ² /s) | CDA/MALIGNIDAD |
|------------------------------|------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|----------------|
| El Khouli, et al (2012) [91] | *N=93 **(68 M/33 B) | 0,600 s | 0.55x10 ⁻³ | Correlación |
| Barceló et al (2009) [92] | N=88 (80 M/14 B) | 0,700 | 1,12 x 10 ⁻³ | Correlación |
| Woodhams et al (2005) [93] | N= 191 (167 M/24 B) | 0,750,1000 | 1,22 x 10 ⁻³ CHESS | Correlación |
| Kuroki et al(2004) [94] | N= 60 (55 M/5 B) | 0,1000 | 1,021x10 ⁻³ | Correlación |
| Guo et al (2002) [95] | N=55 | 0,1000 | 0,97 x 10 ⁻³ | Correlación |
| Baltzer (2009)[96] | N=65 (39M/35B) | 0,800 | 1,05 x 10 ⁻³ | No diferencias |

Tabla 7 - CDA - Benignidad (B) y Malignidad (M)

*N= Número de Pacientes Incluido en el Estudio

**()= Número de Lesiones Malignas (M) y Benignas (B) Encontradas en el Estudio

1.9.3.3. Información Cualitativa y Cuantitativa de la Técnica de Difusión

Las imágenes de difusión nos proporcionan información complementaria a la obtenida en las demás secuencias convencionales de la RM y deben ser valoradas de manera cualitativa y cuantitativa (mapas CDA).

Las variaciones de la difusión dependen por tanto: del tipo de tejido en el que nos encontramos, como de la densidad celular y por supuesto de la integridad de las membranas celulares y de la vascularización.

- **Información cualitativa:**

La secuencia de difusión permite valorar el comportamiento de los tejidos de forma visual, ya que los tejidos con alta difusión (aquellos que no se oponen al libre movimiento de las moléculas de agua), presentan una relativa atenuación de señal, es decir son hipointensos en las imágenes de difusión, mientras que aquellos tejidos que restringen más la difusión (como es el caso de los tumores hipercelulares), presentan un aumento relativo de la IS (hiperintensidad) (ilustración 20).

En las imágenes en difusión, aquellas áreas que restringen la difusión “brillan” más que el parénquima circundante.

La sensibilidad de la secuencia a la difusión de las moléculas de agua varía de acuerdo con el valor b o factor b utilizado. El valor b depende de la amplitud, de la duración del gradiente y del intervalo de tiempo existente entre la aplicación de ambos gradientes y es seleccionado por el operador, se emplean generalmente dos valores de b uno de 0 s/mm^2 y otro más alto entre 500-1000 s/mm^2 .

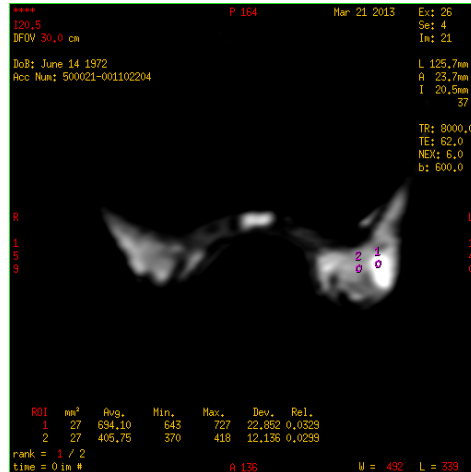


Ilustración 20 - Imagen en Difusión

- **Información cuantitativa:**

La difusión de las moléculas de agua en los tejidos biológicos está influenciada incluso en condiciones normales por obstáculos histológicos (membranas celulares, vasos, células...), que hacen que la difusión no sea realmente “libre” en todas las direcciones del espacio, por eso al hablar de difusión en RM, se emplea el término CDA, que tiene en cuenta la restricción a la difusión por los tejidos biológicos. Se mide en mm^2/s .

En términos matemáticos, el cálculo o mapa CDA se obtiene en cada vóxel a través de un ajuste monoexponencial realizado en base a la IS medida en escala logarítmica y a los valores b de la siguiente manera [97, 98]:

$$CDA = \log \left[\frac{(S0/S1)}{(b1-b0)} \right]$$

S0: intensidad de señal en imágenes sin ponderación de difusión b [el factor gradiente de la secuencia de pulso] = 0 s/mm^2).

S1: señal de intensidad en las imágenes de difusión.

Este valor resulta de la pendiente de la línea que une el logaritmo de la IS para los dos valores b escogidos, típicamente 0 y otro entre 0 y $1000 \text{ s}/\text{mm}^2$ (en nuestro caso $b = 600 \text{ s}/\text{mm}^2$) (ilustración 21) [99].

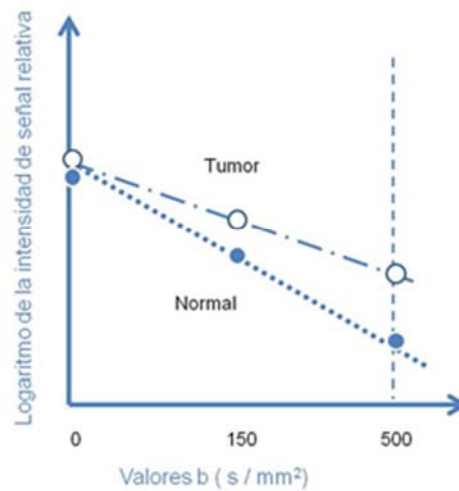


Ilustración 21 - CDA

Diagrama que muestra el gráfico del logaritmo de las Intensidades relativas de señal de un tejido (y) para diferentes valores b (x). La pendiente de la línea entre ambos valores es el valor de CDA. (Adaptado de P., S., Rev. Chil Radiol, 2009.)

El CDA es un valor independiente de la intensidad del campo magnético y contribuye a reducir el efecto Shine Through. El ordenador calcula el CDA para cada pixel de la imagen y lo muestra como un mapa paramétrico, en color o escala de grises. Manualmente, es posible dibujar un área de interés sobre la imagen y así obtener el valor de CDA para un determinado tejido (ilustración 22).

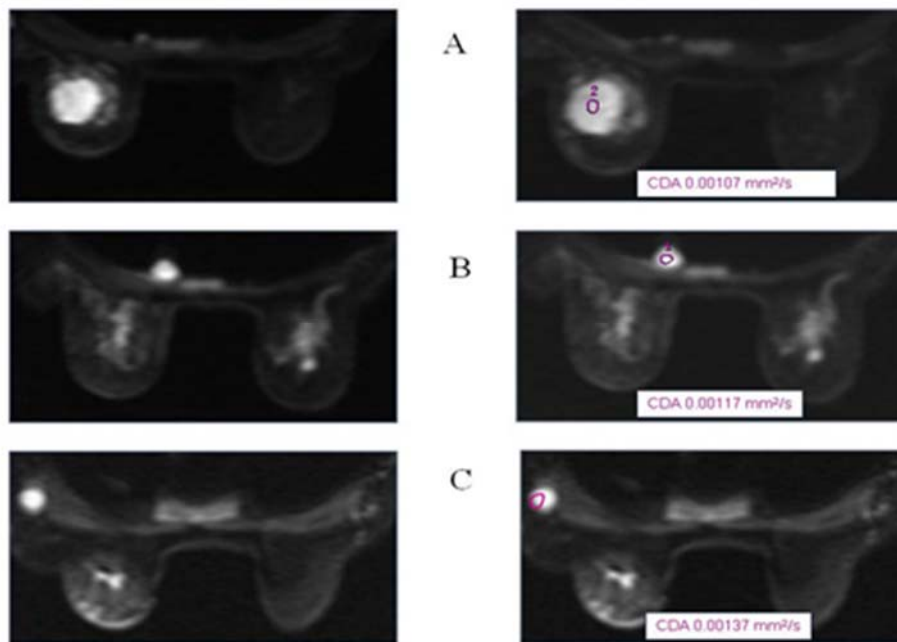


Ilustración 22 - Estudio de Difusión

Los estudios de difusión sirven no solo para valorar patología mamaria (A), sino que también nos aportan información del componente ganglionar de la cadena mamaria interna (B), o del nivel axilar (C). Como se ve en las imágenes colocamos el ROI en el punto de interés para obtener los CDA

El cálculo del CDA se basa en el logaritmo negativo del radio de dos grupos de imágenes adquiridas, relacionando aquellas obtenidas con un valor $b = 0 \text{ s/mm}^2$, con las adquiridas con un valor $b = 600 \text{ s/mm}^2$, siendo necesario para poder realizar el mapa CDA la adquisición de al menos dos valores b [98].

El empleo cada vez mayor de estas secuencias, y su progresiva aplicación en diferentes regiones del organismo, ha sido posible gracias a la introducción de secuencias eco planar (echo planar imaging-EPI) [100], con pulsos de gradiente muy potentes, que generan imágenes ultrarrápidas, lo que permite obtener una adquisición completa en muy poco tiempo (18-64 ms) y de suficiente calidad.

1.9.3.4. Tipos de Difusión (Isotrópica vs Anisotrópica)

Dentro del organismo la difusión biológica puede ser isotrópica o anisotrópica. A nivel de la mama la difusión es isotrópica.

- **Difusión anisotrópica:**

Se estudia fundamentalmente en la sustancia blanca y nervios periféricos, por lo que no nos referiremos a ella en nuestro estudio. Hace referencia a la difusión de los protones del agua libre entre las vainas enrolladas de mielina. Se expresa mediante el CDA anisotrópico o tensor de difusión (TDA).

- **Difusión isotrópica:**

La difusión isotrópica es aquella que se produce libremente en todas las direcciones del espacio. Ocurre en aquellos tejidos con una estructura aleatoria.

Se expresa de manera cuantitativa, como ya hemos visto mediante el CDA.

Ésta difusión queda restringida en diferentes situaciones, a nivel intracelular (isquemia), extracelular (viscosidad) e intersticial (hipercelularidad).

1.9.3.5. Factores que Afectan a la Difusión

Mediante RM podemos medir la difusión molecular in vivo. En el interior de los tejidos la difusión de las moléculas de agua se produce en los tres compartimentos del organismo (Ilustraciones 23 y 24) [99].

- Espacio intracelular
- Espacio extracelular
- Espacio intravascular[86]

El espacio intravascular es el que presenta una mayor difusión, debido al flujo sanguíneo o perfusión, motivo por el cual los tumores con aumento de su vascularización presentan una elevada IS en las imágenes en difusión [101].

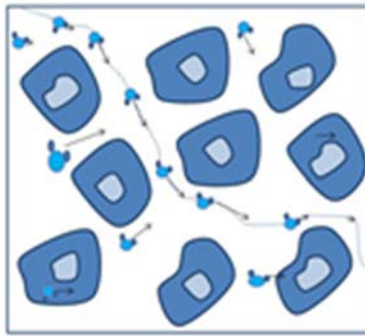


Ilustración 23 - Restricción a la Difusión

Esquema representativo de la restricción a la difusión de las moléculas de agua, por la presencia de elevada celularidad y de membranas celulares intactas. Las moléculas de agua (●), se mueven en el espacio intracelular, extracelular e intravascular microcirculación).

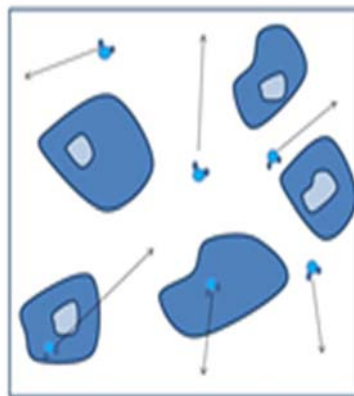


Ilustración 24 - Difusión Facilitada

Esquema que muestra la difusión facilitada. En un tejido de menor celularidad y con membranas celulares defectuosas, las moléculas de agua se mueven con mayor facilidad.

Los factores que fundamentalmente afectan a la difusión de las moléculas de agua en los tres compartimentos son:

- **La isquemia:**

Al producirse edema citotóxico, la difusión de las moléculas de agua disminuye [102], la falta de oxígeno en las células hace que los transportadores de membrana (Na/K) dejen de funcionar, esto hace que se produzca el paso masivo de agua de forma pasiva al interior de la célula, ésta se hincha y como consecuencia se produce una restricción a la

difusión las moléculas de H₂O a nivel intracelular. Al realizar un estudio de difusión RM estas células se verán brillantes en la imagen en difusión.

- **La viscosidad:**

Cuando existe un acúmulo de detritus en una cavidad como en el caso de los abscesos, este material abscesificado, compuesto por macromoléculas de largas cadenas, dificulta la difusión de las moléculas de agua y se produce una restricción a la difusión, y una alteración en el movimiento de las moléculas de agua, en este caso a nivel del espacio extracelular, donde dejan de difundir libremente.

- **La hiper celularidad:**

Es el caso de los tumores, el aumento de la celularidad, y la neovascularización, provocan una restricción a la difusión de las moléculas de H₂O, en el espacio intersticial, impidiendo el libre movimiento de las moléculas de agua, que encuentran más obstáculos a la hora de difundir. Esto se traduce en una hiperseñal en las imágenes de difusión (hiposeñal en los mapas de difusión) y una disminución del valor del CDA en relación con el tejido adyacente normal.

La técnica difusión en RM abre un horizonte en el estudio biológico y funcional CM.

Ya se ha demostrado en diversos estudios la utilidad del CDA para diferenciar tumores benignos y malignos. Sumi et al [103] demostraron que los ganglios linfáticos metastásicos presentaron un CDA menor que los ganglios benignos, así mismo diferentes autores (Woodhams, Sinha, Guo... entre otros) han publicado estudios demostrando que el valor del CDA en los tumores de mama malignos, es menor en comparación con lesiones mamarias benignas, y con el tejido glandular normal [93, 95, 104].

En general el tejido tumoral, tiende a producir mayor restricción a la difusión que el tejido normal, ya que produce un obstáculo, a la libre difusión de las moléculas de agua, limitándola.

Esta restricción a la difusión en los tumores se traduce en una disminución del valor del CDA, que se atribuye a las características histológicas tumorales, incluida la hiper celularidad, el aumento de vascularización y la abundancia de membranas celulares [95, 105-107].

Cuanto mayor celularidad presenta un tumor, menor es la difusión de las moléculas de agua a su paso y por tanto menor es el valor del CDA. La razón de por qué los tumores malignos tienen cifras de CDA más bajas que el tejido celular normal, probablemente se relacione con la combinación de factores como la hiper celularidad, la desorganización celular y el incremento de la tortuosidad del espacio extracelular, factores que contribuyen a una disminución de la difusión de las moléculas de agua.

1.9.3.6. *Limitaciones de la Difusión y Soluciones*

Las principales limitaciones de la técnica de difusión pueden estar relacionadas con la secuencia, con la adquisición, con el área de exploración y con valor de b [84].

- **Relacionadas con la secuencia**

La secuencia de difusión presenta una baja relación S/R, ello se resuelve empleando un tiempo de eco bajo (< 100), aumentando el número de adquisiciones (2 o 3), modificando el espesor de corte (mínimo 6-7mm), empleando una matriz grosera (128 x 128), o con campos magnéticos altos (3 T).

- **Relacionadas con la adquisición**

Encontramos dos limitaciones fundamentales inherentes a la técnica que son la susceptibilidad magnética y el desplazamiento químico que se produce en las secuencias ecoplanares en *single-shot*, empleadas para la adquisición de las imágenes en difusión.

Las secuencias de difusión se encuentran ponderadas en T2, por lo que las imágenes de difusión, son el resultado de una mezcla de la difusión de las moléculas de agua y del tiempo de relajación T2 que presentan los diferentes tejidos.

Por tanto un área con un tiempo de relajación T2 muy largo puede aparecer hiperintensa en las imágenes de difusión (por el efecto T2), y ello nos puede confundir con una zona que presenta restricción a la difusión. Para evitar este tipo de errores hay que comparar la imagen de difusión con la obtenida en los mapas de difusión, donde este efecto no se produce.

Este efecto T2, que puede ser interpretado erróneamente como una falsa restricción a la difusión, es lo que se denomina: “T2 shine-through”, y no es debido a una verdadera restricción a la difusión.

Otra forma de reducir este indeseable efecto es emplear TE “cortos” y aumentando el valor de b, aunque nunca se consigue eliminar completamente este efecto de las imágenes de difusión.

El CDA sin embargo es independiente de la potencia del imán y por tanto no se ve afectado por el efecto T2. Nos podemos servir por tanto del valor del CDA (que no estará alterado), y de los mapas de difusión para hacer frente a este problema y no caer en interpretaciones erróneas.

La susceptibilidad magnética es consecuencia de la alta potenciación T2 que tienen estas secuencias que producen una gran diferencia de campo magnético en las interfaces de tejidos diferentes.

Los efectos del desplazamiento químico se pueden corregir empleando técnicas de supresión grasa como la Short Inversion Time Conversion – Recovery (STIR) que suprime la grasa, a expensas de un mayor tiempo de adquisición.

- **Relacionadas con el valor de b:**

La información que aporta el valor del CDA es mayor cuantos más valores b se empleen en un estudio, pero lógicamente esto provoca un aumento del tiempo de exploración. Se emplean al menos dos valores b. Sin embargo, no hay consenso en cuanto al valor óptimo que se debe emplear, por lo que estos difieren de un centro a otro (tabla 6) [92, 108]. En general a mayor valor b, mayor atenuación de las moléculas de agua, y por tanto mayor efecto T2.

El valor de b es el que determina la sensibilidad de la secuencia de la difusión y éste depende de factores como la amplitud, la duración del gradiente y el intervalo de tiempo existente entre la aplicación de ambos gradientes [97, 98, 109].

Nosotros decidimos el valor de b que queremos emplear, se pueden emplear dos o más valores, incluyendo uno de 0 s/mm² (sin ponderación en difusión) y uno más alto

(habitualmente entre 500-1000 s/mm²)[14, 91, 92, 108, 110]. Lógicamente, el valor b máximo se encuentra limitado por la potencia de los gradientes [111].

No existen criterios de unificación de los valores b [112]. Las imágenes que se obtienen al emplear valores bajos (por ejemplo, 50 s/mm²) presentan una buena relación señal/ruido (S/R), pero por el contrario están poco potenciadas en difusión. Conforme aumentamos su valor, se incrementa la sensibilidad de la difusión, aunque a expensas de una reducción de la relación S/R, con una mayor distorsión de la imagen y un aumento del tiempo de eco [97] [98].

Debido a la falta de estandarización de los valores de b, se han descrito diferentes valores de CDA en enfermedades similares, por lo que no existen criterios unificados para los valores más adecuados del CDA en el CM, aunque sí en otros tumores.

En la tabla 8 se muestran los valores que emplean diferentes autores en la valoración de las lesiones mamarias en RM en la secuencia de difusión, donde se aprecia la falta de estandarización.

| AUTOR | VALOR DE b (s/mm ²) |
|--------------------------------|---------------------------------|
| Kuroki et al. (2004)[94] | 0, 1000 |
| Savannah et al. (2011)[113] | 0, 600 |
| El Khouli et al. (2010)[91] | 0, 600 |
| Marini et al. (2007)[110] | 0, 1000 |
| Kim et al. (2009)[114] | 0, 1000 |
| Baltzer et al (2009)[96] | 0, 750, 1000/ 0,800 |
| Guo et al. (2002)[95] | 0,1000 |
| Barceló et al (2008) [92] | 0, 700 |
| Constantini et al (2010)[115] | 0, 1000 |
| Rubesova et al (2006)[116] | 0,200, 400,600,800,1000 |
| Woodhams et al (2005)[93] | 0, 750 |
| Huang et al (2008)[117] | 0, 500 / 0, 1000 |
| Jim et al (2008)[118] | 0,600/ 0, 1000 |
| Tang et al (2008)[119] | 0,800/0,1000 |
| Gu et al (2007)[120] | 0,500/ 0,1000/ 0,2000 |
| Lou et al (2007)[121] | 0,4000/0,600/0,800/0, 1000 |
| Luo et al (2007)[122] | 0,800 |
| Zhao et al (2005)[123] | 0,1000 |
| Li et al (2005)[124] | 0,1000 |
| Zhang et al (2009)[125] | 0,500/0,1000 |

Tabla 8 - Variabilidad en los Valores de b en Difusión según Autores

Esta falta de estandarización en el valor de b empleado se traduce en una variabilidad del valor medio de CDA, ya que parece que a mayor valor de b empleado menor es el valor medio del CDA [120, 121, 125].

Otros factores que pueden afectar al valor del CDA son el Hardware, (equipos diseñados por fabricantes distintos presentan implementaciones ligeramente diferentes en cuanto a la adquisición de imagen, al *performance* del gradiente y a las estrategias de reducción de artefactos), por los factores humanos (variabilidad interobservador) y los factores biológicos (constitución de la lesión), que determinan diferencias en el resultado final del valor del CDA [84].

1.9.3.7. Utilidades de la Técnica de Difusión

En el campo de la oncología, la difusión se ha relacionado tanto con la agresividad tumoral como con la respuesta al tratamiento en TPS. Los resultados obtenidos con la técnica de difusión por RM, se están convirtiendo en posibles marcadores en el CM, ya que es una adquisición no invasiva, que no requiere de material de contraste, no emplea radiación ionizante, y además se trata de una secuencia rápida que puede incorporarse de forma fácil al estudio de rutina como una secuencia más, sin incrementar significativamente el tiempo de estudio.

Existen múltiples trabajos que han demostrado que la difusión permite diferenciar lesiones benignas de malignas [73, 91-93, 104]. Nosotros proponemos en este estudio valorar la utilidad de la difusión como marcador de la agresividad tumoral.

En la literatura se establecen diversos puntos de corte entre las lesiones benignas y malignas según la información cuantitativa que ofrecen los estudios de difusión con el cálculo del CDA, aunque estos criterios no están unificados, por la falta de homogeneidad de los parámetros técnicos, la mayoría ellos coinciden en unos valores de corte similares, considerando malignas aquellas lesiones con un $CDA < 1,2 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ [92, 93, 104]. Según el punto de corte elegido para discernir entre lesión benigna o maligna obtendremos variaciones que afectaran de forma directa a la sensibilidad/especificidad. Cuánto más baja sea la cifra del CDA más específica será para malignidad, convirtiéndose la difusión en un arma que mejora la especificidad de la RM de mama, dependiendo del umbral de corte que elijamos [92, 116].

Los ganglios sospechosos de afectación metastásica en RM presentan contornos irregulares y desflecados, intenso realce y alteración de su morfología. El CDA también puede calcularse a nivel de los ganglios, de forma que nos ayude a determinar su posible origen reactivo o tumoral (ilustración 25).

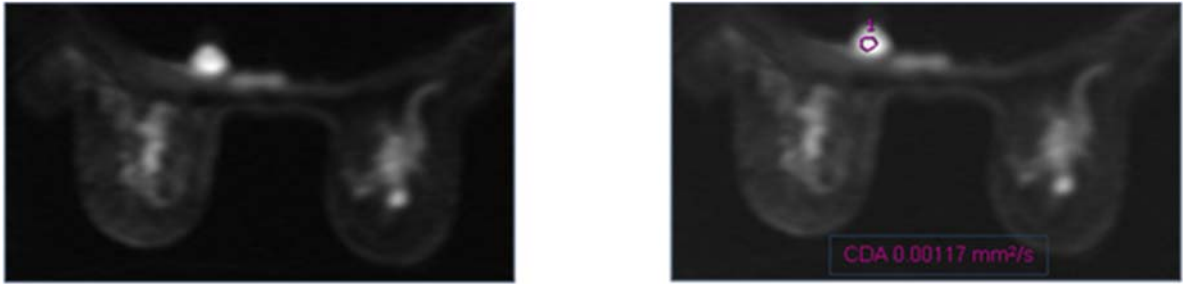


Ilustración 25 - Adenopatía Maligna RM

Adenopatía en cadena mamaria interna visualizada en RM (imagen de la izquierda), y cálculo del CDA (imagen de la derecha). Los estudios de difusión no sirven solo para valorar patología mamaria, sino que también nos aportan información del componente ganglionar, bien de la cadena mamaria interna o del nivel axilar.

El estudio del CM mediante RM se fundamenta en la actualidad según BI-RADS en la valoración conjunta de criterios morfológicos y dinámicos, no obstante podemos obtener información adicional gracias a las curvas dinámicas y secuencias innovadoras como la difusión.

2. OBJETIVOS

- Analizar los valores obtenidos en el cálculo del Coeficiente de Difusión Aparente y su relación con parámetros anatomopatológicos e inmunohistoquímicos.
- Evaluar si los parámetros funcionales en RM nos permiten predecir la agresividad tumoral.
- Establecer los factores que pueden limitar la reproductibilidad del valor del Coeficiente de Difusión Aparente.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Nuestros pacientes provienen del programa de prevención del CM del Sistema Aragonés de Salud, y de la Unidad de Mama del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, desde enero 2008 hasta enero de 2012.

Se han incluido de forma retrospectiva en el estudio un total de 334 pacientes con diagnóstico AP de CM infiltrante, a todas ellas se les había realizado al menos un estudio de RM mamaria para estadificación locorregional, incluyendo la secuencia de difusión en el protocolo diagnóstico.

No se ha realizado ninguna prueba adicional al protocolo diagnóstico establecido en nuestro centro. En todos los casos se informó a las pacientes del protocolo a seguir y se solicitó el consentimiento informado escrito para las pruebas de carácter intervencionista y para la realización de RM tal y como figura en la sección de radiología mamaria del servicio de Radiodiagnóstico de nuestro hospital (ANEXO I y II).

No se han recogido datos personales ni identificativos de las pacientes en la base de datos. Se ha empleado un sistema de codificación para mantener la confidencialidad.

Tipo de estudio planteado:

Se trata de un estudio retrospectivo en el que se ha realizado una revisión prospectiva del valor del CDA por RM con un radiólogo con más de 10 años de experiencia, utilizando como “gold standar” los resultados histológicos de la biopsia de la lesión estudiada.

El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón, al que está adscrito el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza (ANEXO III).

Se valoró el tamaño tumoral, la MF, la MC, y la bilateralidad tumoral, la clasificación histológica, el tipo molecular, el grado histológico, los RH y el Ki-67 como marcadores de agresividad tumoral.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico AP de CM infiltrante.
- RM de estadificación locorregional con secuencia de difusión.

Criterios de exclusión:

- Pacientes en las que la RM presentó limitaciones técnicas, que impidieron su correcta interpretación.
- Pacientes que habían recibido tratamiento previo con radioterapia en los 12-18 meses anteriores.

Todos los estudios de imagen fueron almacenados, bien en discos (aquellos realizados en 2008 y 2009) o directamente en el PACS (Picture Archiving and Communications System) aquellos realizados a partir de 2010.

3.1. Datos Recogidos

Datos iniciales que incluyeron datos de filiación de las pacientes diagnosticadas de CM, fechas relevantes y datos que definen la extensión de la enfermedad:

- Número de historia codificado: número que se asigna de forma individualizada a cada paciente y que permite al profesional autorizado buscar en la intranet del hospital para acceder al historial clínico, al mismo tiempo que impide la identificación de las pacientes por personal no autorizado. En la base de datos éste número se ha codificado para mantener el anonimato de las pacientes.
- Fecha de nacimiento: con el formato dd/mm/aaaa.
- Fecha de realización de la RM de mama: día que se realizó la prueba. Se recoge con el formato dd/mm/aaaa.
- Edad: de la paciente en el momento de la realización de la RM.
- Extensión de la enfermedad: hace referencia a la presencia de afectación sistémica.
- Localización de la enfermedad a distancia.
- Fecha de diagnóstico de la enfermedad a distancia con el formato dd/mm/aaaa.
- Fecha de exitus: recogida en el formato dd/mm/aaaa.

Los datos recogidos del estudio por imagen mediante RM de mama han sido los siguientes:

- **Tamaño del tumor:** El tamaño tumoral en milímetros (diámetro máximo) medido en la secuencia T1 con gadolinio (VIBRANT) y en las imágenes de sustracción obtenidas durante el postprocesado. Se considera uno de los factores pronósticos más importantes [126, 127], y junto con la afectación ganglionar y la presencia o no de metástasis constituyen los criterios utilizados para la estadificación TNM. Existe una relación directa entre tamaño tumoral y la probabilidad de metástasis ganglionares axilares. Con un pronóstico y una supervivencia significativamente mejor en aquellas pacientes con un tamaño tumoral menor a 2 cm [128].
- Tumor único, MF, MC o bilateral
- Valor del CDA expresado en $\text{mm}^2/\text{segundo}$: dato cuantitativo que permite valorar la restricción que produce al movimiento de las moléculas de agua en una región de interés a estudio.

Los datos anatomopatológicos, recogidos en el estudio han sido los siguientes:

- Subtipo histológico del CM:
 - Carcinoma ductal infiltrante
 - Carcinoma lobulillar infiltrante
 - Tipos especiales: mucinoso, medular, papilar, coloide...
- Subtipo molecular del CM: atendiendo a los resultados de la 12 th St Gallen Conferencia Internacional del CM (2011) [31], dividiéndolos en:
 - Luminal A
 - Luminal B
 - HER2
 - TN
- Gradificación histológica: el método de gradificación empleado en el estudio anatomopatológico fue el sistema de clasificación de Nottingham (modificación de Elston-Ellis del sistema de Scarff-Bloom-Richardson) [15]. Se recogió en la base de datos de la siguiente manera:

- Formación de túbulos:
 - Más del 75% del tumor presenta formación de túbulos : 1 punto
 - De 10% al 75% : 2 puntos
 - Menos del 10% del tumor presenta túbulos: 3 puntos

- Pleomorfismo o Grado nuclear:
 - Núcleos pequeños regulares, uniformes en tamaño y patrón de cromatina con escasa variación con respecto a un núcleo normal: 1 punto.
 - Núcleo mayor que uno normal, con cromatina en grumos, nucléolo aparente, variaciones importantes en tamaño y patrón de cromatina se le asignan 2 puntos.
 - Núcleo con marcada variación en forma, tamaño y patrón de la cromatina con dos o más nucléolos aparentes se le asignan 3 puntos.

- Recuento de mitosis/10 campos de gran aumento (CGA):
 - Los puntos son asignados de acuerdo al área del campo de gran aumento utilizado para cada microscopio y siempre contando el número de mitosis por 10 campos de gran aumento.
 - Es imprescindible conocer cuál es el diámetro del campo del microscopio que estamos utilizando puesto que la puntuación varía dependiendo del mismo.

Para obtener el valor numérico del índice del GN se suma la puntuación obtenida en los tres parámetros anteriormente descritos, y se obtienen los siguientes grados:

- Grado 1: bien diferenciado: 3-5 puntos.
- Grado 2: moderadamente diferenciado: 6-7 puntos.
- Grado 3: pobremente diferenciado: 8-9 puntos.

Marcadores inmunohistoquímicos recogidos:

- RH: Indicando la presencia o no de RE y RP, clasificando los CM en los diferentes subtipos moleculares.
- HER2: Indicando la positividad o ausencia del mismo.
- Ki-67: Separando los tumores según presentaran un porcentaje superior o inferior al 14% según se establece en la 12 th St Gallen International Conference del CM (2011) [31].

3.2. Técnica en la Resonancia de Mama

Las imágenes fueron obtenidas con una RM General Electric (GE) Signa de 1,5 Tesla, (Echospeed Signa; General Electric Medicales Systems, Milwaukee, Wisconsin, USA), utilizando bobinas de superficie específicas de mama (“phased-array multicoil”) y colocando a la paciente en decúbito prono con los brazos hacia arriba (ilustración. 26).

Los requerimientos técnicos para la realización de la RM en nuestro hospital se realizaron de acuerdo a los criterios publicados en la III JORNADA DEL CONSENSO NACIONAL DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL CM 2009.

Todos los estudios se realizaron entre el día 6-13 del ciclo menstrual, en las pacientes en edad reproductiva, salvo que por este motivo se retrasase la fecha de cirugía o el inicio de la TSP, mientras que en las pacientes menopáusicas con tratamiento hormonal sustitutivo, éste se retiró temporalmente 15 días antes del estudio con RM.



Ilustración 26 - RM 1,5 T y Antenas de Superficie

Resonancia Magnética: General Electric 1.5 Tesla y la antena de superficie específica de mama.

El protocolo de imagen incluyó primero en un localizador en los tres planos del espacio que aporta imágenes sagitales, axiales y coronales (ilustración 27), y las siguientes secuencias (ilustración 28 y 29):

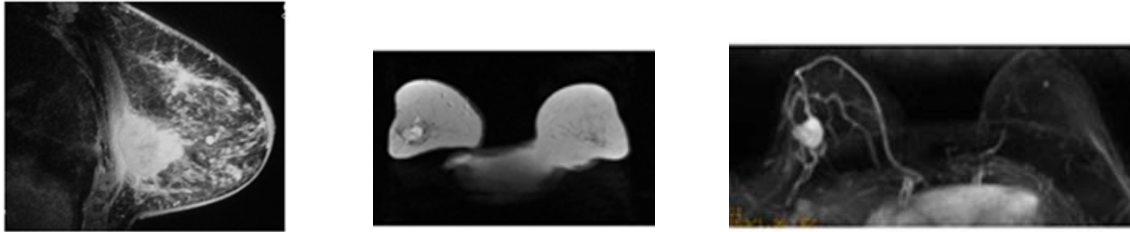


Ilustración 27 - RM de Mama Planos Sagital, Coronal y Axial

- T2 Fast recovery fast spin echo (FRFSE T2) en axial, con un tiempo de repetición (TR) de 4800 milisegundos (ms), tiempo de eco efectivo (TE) 90.9 ms, empleando un tren de eco (ET) de 13, un campo de visión o FOV (Field of view) de 300x300 mm, una matriz de adquisición de 320 x 224 (frecuencia/ fase) y un grosor de corte de 2 mm, sin espacio entre los cortes, y un número de adquisiciones (NEX) de 2. Asimismo, se estableció una dirección de frecuencia anterior/posterior (A/P), con un número suficiente de cortes para abarcar la totalidad de la mama y una duración aproximada de entre 5 y 6 minutos.
- Difusión en axial con single-shot echoplanar imaging (EPI), con unos valores $b = 0$ y 600 s/mm^2 , un TR de 8000, un TE de 61.3, un FOV de 350x350 mm, una matriz de 64 x 128 un grosor de corte: 5 mm, sin espacio entre cortes, un NEX de 6 y sin necesidad de administración de contraste iv.
- Estudio dinámico 3D VIBRANT que es un procedimiento de adquisición de imágenes diseñado por GE, para la mama. Es una secuencia eco de gradiente (fast spoiled gradient–echo: FSPGR), con adquisición 3D. Consta de una fase potenciada en T1 sin contraste y de 5 fases dinámicas obtenidas de forma consecutiva tras la administración de gadolinio. La primera fase dinámica se realiza a los 20 segundos de haber finalizado la inyección de contraste y las otras 4, separadas aproximadamente por un intervalo de 1 minuto. Se emplea un ángulo de inclinación de 10° , un TR de 5.2 ms, un TE de 2,5 ms, un FOV de 290 x 290 mm, una matriz de 320 x 224 (frecuencia/fase), un grosor de corte de 2 mm,

sin espacio entre los cortes y un NEX de 1. Cada adquisición consta de 68 a 80 cortes por fase, con una duración total de entre 7-8 minutos.

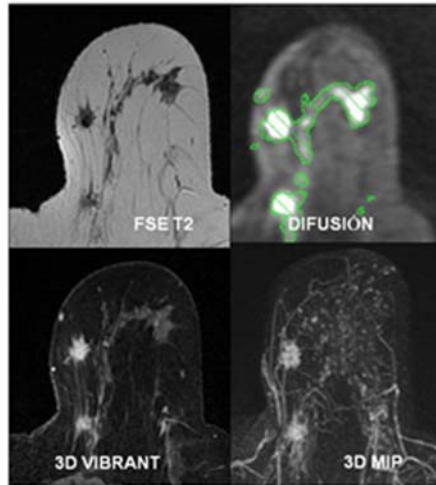


Ilustración 28 - Protocolo RM

Secuencia FSE T2, SE EPI difusión isotrópica, estudio 3D dinámico: Secuencias del protocolo RM de mama y reconstrucción 3D MIP, realizada en el post procesado, donde se obtienen también las imágenes en sustracción, imágenes MPR, curvas funcionales y cálculo del CDA.

La cobertura anatómica en la dirección del grosor de corte incluyó ambas mamas desde la región supraclavicular hasta el pliegue inframamario (ilustración 29).

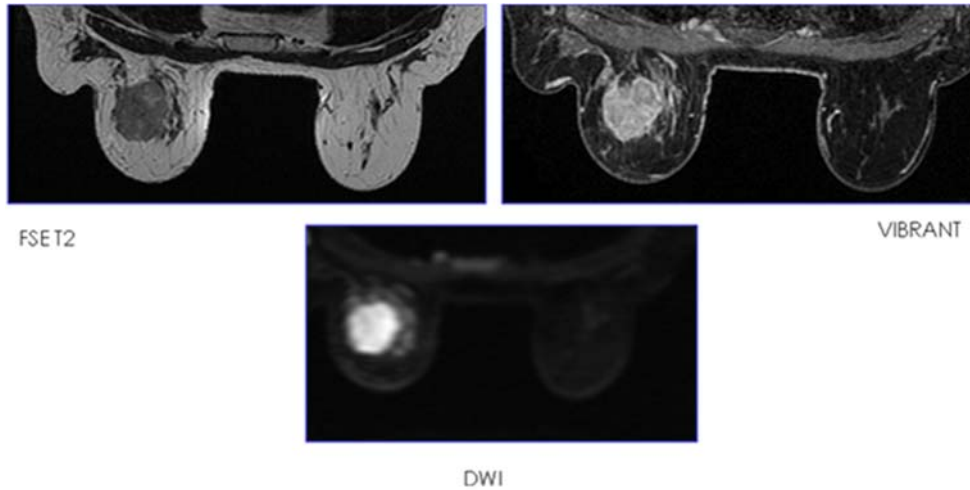


Ilustración 29 - Protocolo RM

Antes de introducir a la paciente en el imán, se tomó un acceso venoso generalmente antecubital, para poder administrar Gadolinio-DTPA (Magnevist-Manograf®, Juste S.A.Q.F, Schering AG, Berlin, Germany), en una dosis de 0.15 mmol/kg de peso en bolo, seguido de 20 ml. de suero salino. La duración aproximada total del estudio fue unos 30 minutos.

Posteriormente en la consola de trabajo se realizó el postprocesado de las imágenes que incluyeron: sustracciones digitales, reconstrucciones de máxima IS (MIP), reconstrucciones multiplanares (MPR), curvas dinámicas y cálculo del CDA (ilustración 30).

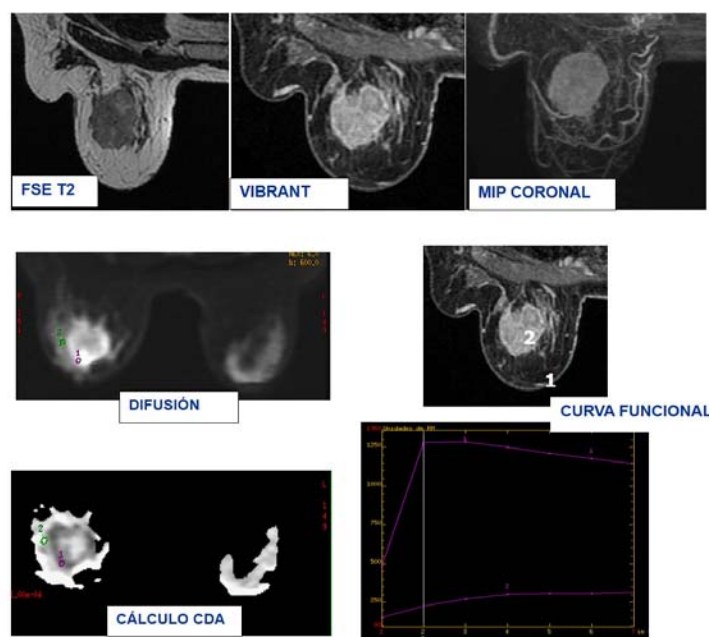


Ilustración 30 - Postprocesado en Consola

Las imágenes en sustracción se obtuvieron restando las imágenes de las series postcontraste, de la primera serie sin contraste píxel por píxel en un “Advantage Windows Workstation” (General Electric Medical Systems), visualizando las lesiones que realzan. Además, se obtuvieron imágenes paramétricas (SER) o fisiológicas en las que la intensidad de la captación se gradúo en colores. (ilustración 31).

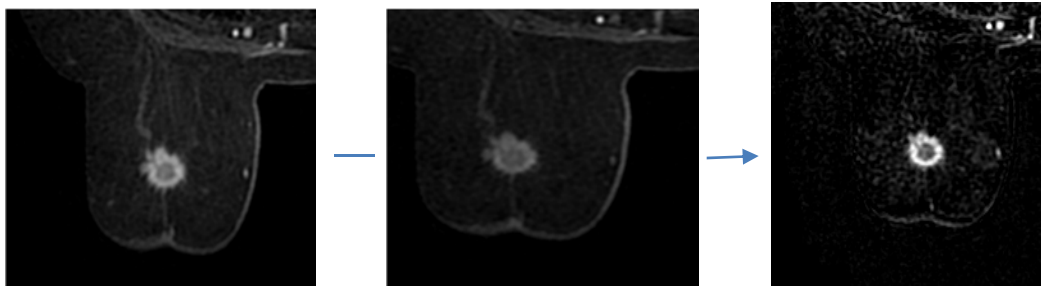


Ilustración 31 - Imagen en Sustracción

Las imágenes de máxima IS (MIP) se obtuvieron de las secuencias sustraídas y permitieron valorar el mapa vascular de la mama (ilustración 32).

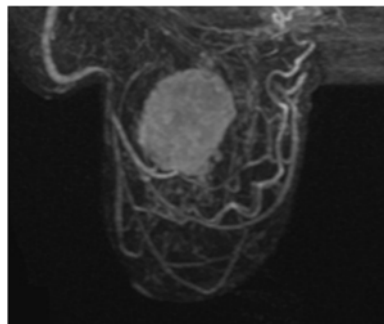


Ilustración 32 - Imagen MIP en Coronal

Las reconstrucciones MPR nos permitieron localizar las lesiones en los tres ejes del espacio (ilustración 33).

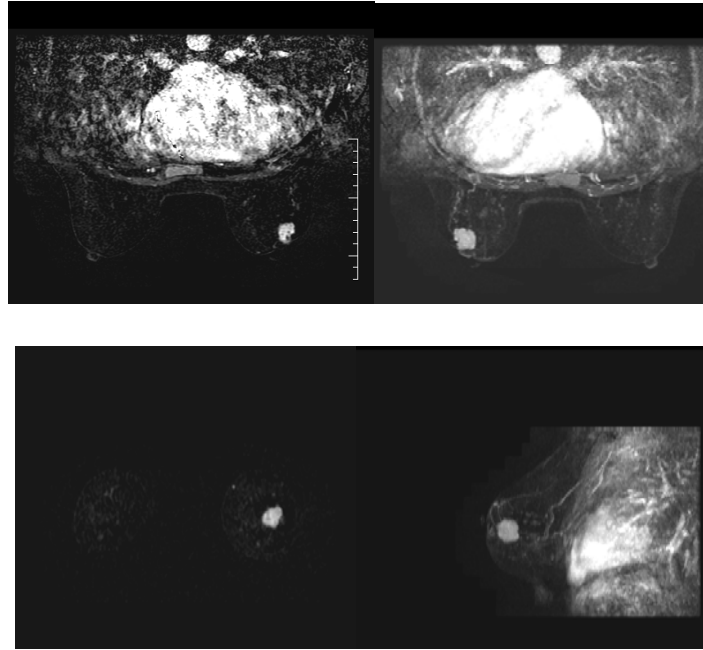


Ilustración 33 - Reconstrucciones MPR

Las curvas dinámicas, funcionales o de relación de IS en el tiempo, valoran el grado de realce de la lesión a estudio. Se obtuvieron a partir de la adquisición de imágenes obtenidas con la aplicación VIBRANT (diseñada por GE, para la mama), o a partir de las imágenes en sustracción, empleando la herramienta Functool. Se eligió un ROI, que se situó en la zona que presentó un realce más rápido e intenso, con un tamaño de pixel recomendado de 3 a 5 mm, y se colocó otro ROI de igual tamaño en el tejido glandular adyacente que sirvió de referencia para estudiar el realce de la lesión problema y obtener la curva dinámica.

Y por último con las imágenes potenciadas en difusión procedimos al cálculo numérico del CDA, para lo cual empleamos la herramienta Functool (software de postprocesado de GE Advantage Workstation 4.3), para realizar el postprocesado de las imágenes. (ilustración 34).

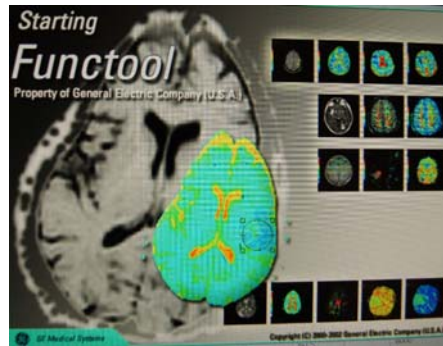


Ilustración 34 - Herramienta Software: Functool

Las imágenes obtenidas en la secuencia de difusión se representaron en escala de grises (a veces invertida) (ilustración. 35) o en escalas con colores arbitrarios (mapa color falso).

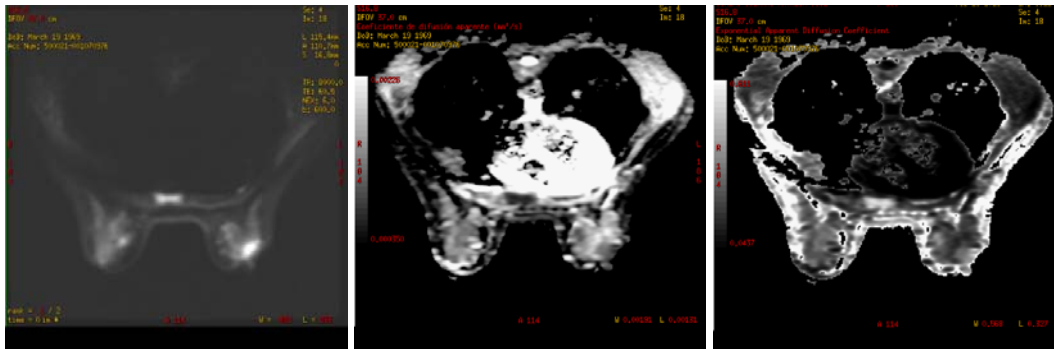


Ilustración 35 - Imagen en Difusión, Mapa de Difusión e Imagen Invertida

Lo primero que aplicamos en el postprocesado de la imagen fue un nivel de umbral, de forma que todos los valores por debajo de ese umbral no se procesaron y los valores por encima de ese umbral si se procesaron. El área de trabajo elegida apareció rallada en verde en la consola, como se aprecia en la ilustración 36. De esta manera se mejoró la percepción subjetiva de la imagen ya que conseguimos que no se mostraran los píxeles que estaban fuera la mama.

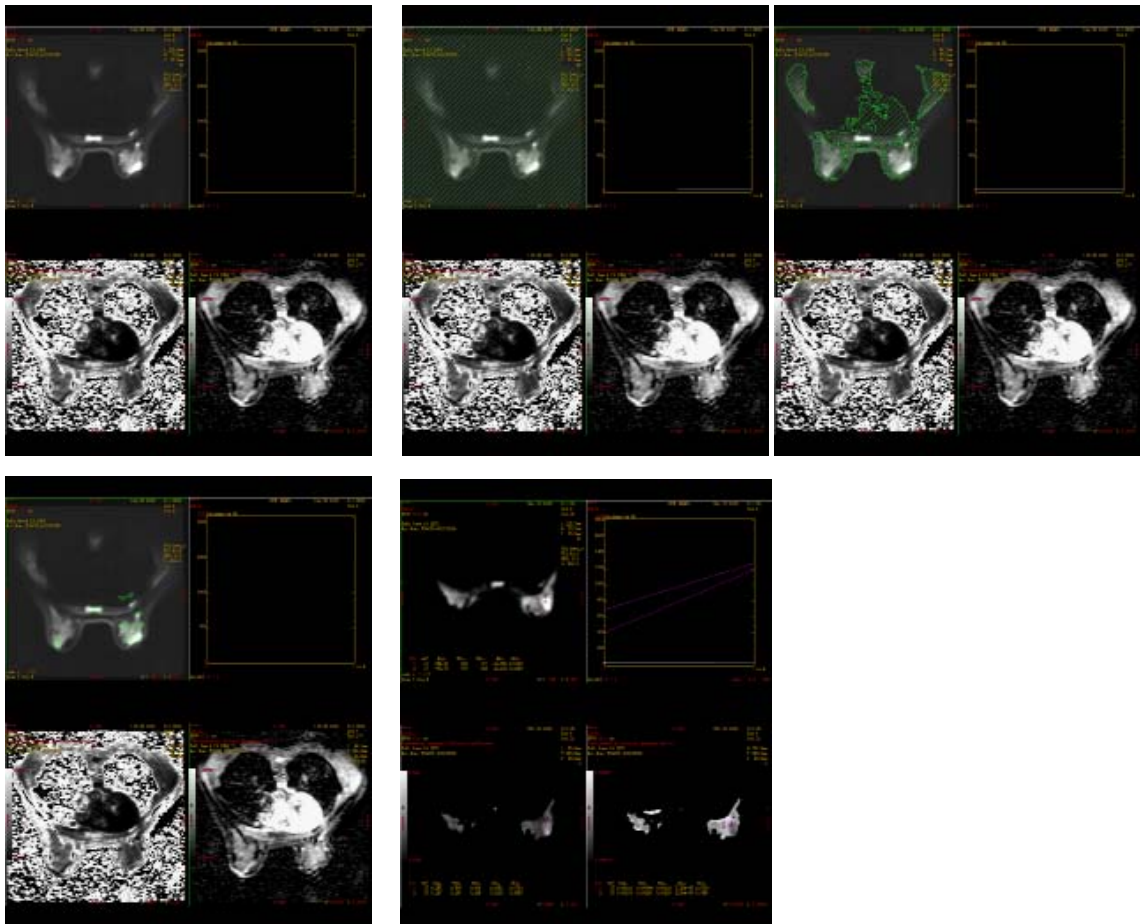
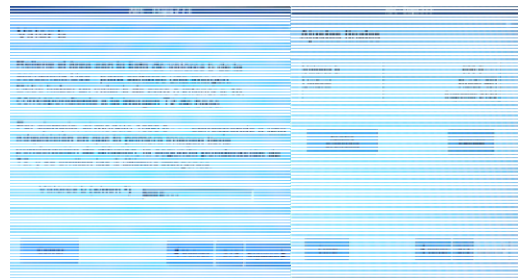
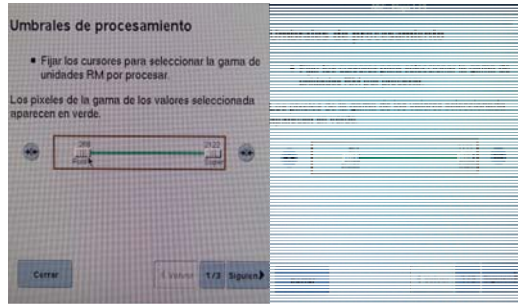


Ilustración 36 - Procesamiento Secuencia de Difusión. Nivel de Umbral.

El valor b esta predefinido antes de la adquisición de la imagen y por tanto este valor al igual que el resto de parámetros estadísticos (nivel de confianza) no se modificaron.

Una vez elegido y ajustado el umbral, procesamos la parte de la imagen que nos interesó, y calculamos los coeficientes exponenciales (pantalla de la izquierda) y el CDA (pantalla de la derecha) (ilustraciones 37-39). Para calcular el CDA se colocó un ROI sobre la lesión a estudio y obtuvimos: el número de píxeles que se encuentran dentro del ROI trazado, el área en mm², los valores mínimo, máximo, promedio, y la desviación estándar del CDA. Valores que nos indicaron en mm²/s la restricción al libre movimiento de las moléculas de agua en esa región de interés. Dentro de estos parámetros el valor promedio del CDA fue el que empleamos en nuestro estudio. (ilustración 40)

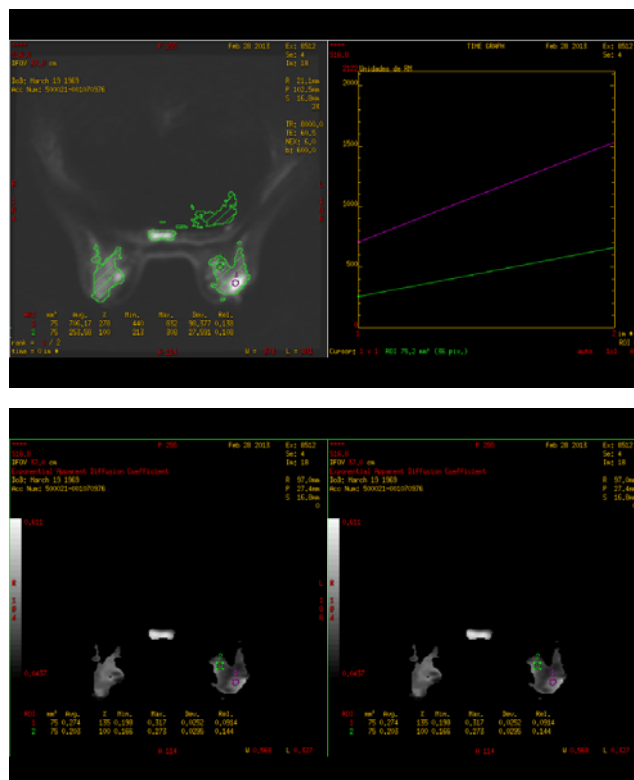


Ilustración 37 - Cálculo del CDA en la Consola

En todos los casos, se calculó el CDA a partir de un ROI colocado en la lesión mamaria a estudio, donde se identificó la mayor cantidad de tejido tumoral sólido, evitando las zonas de necrosis, y los bordes de la lesión, para ello se correlacionó con la imagen obtenida en la secuencia dinámica y se colocó el ROI en la zona de mayor realce de

contraste, tomando como guía las imágenes dinámicas (ilustraciones 38-40), el tamaño del ROI empleado fue de entre 10-80 mm².

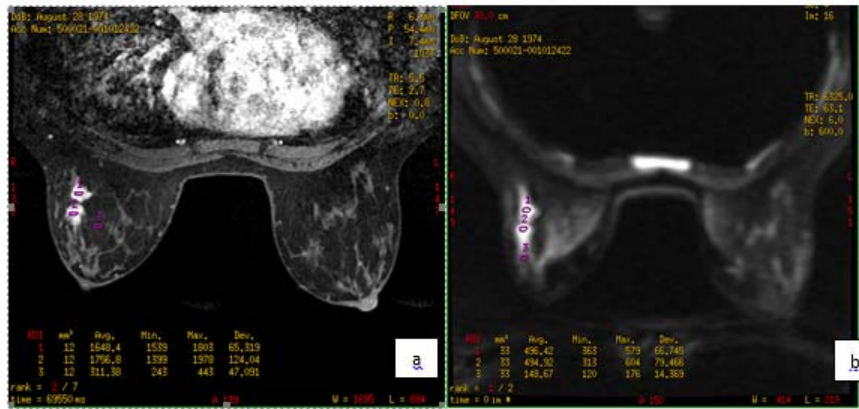


Ilustración 38 - Imagen Dinámica (a) y en Difusión (b)

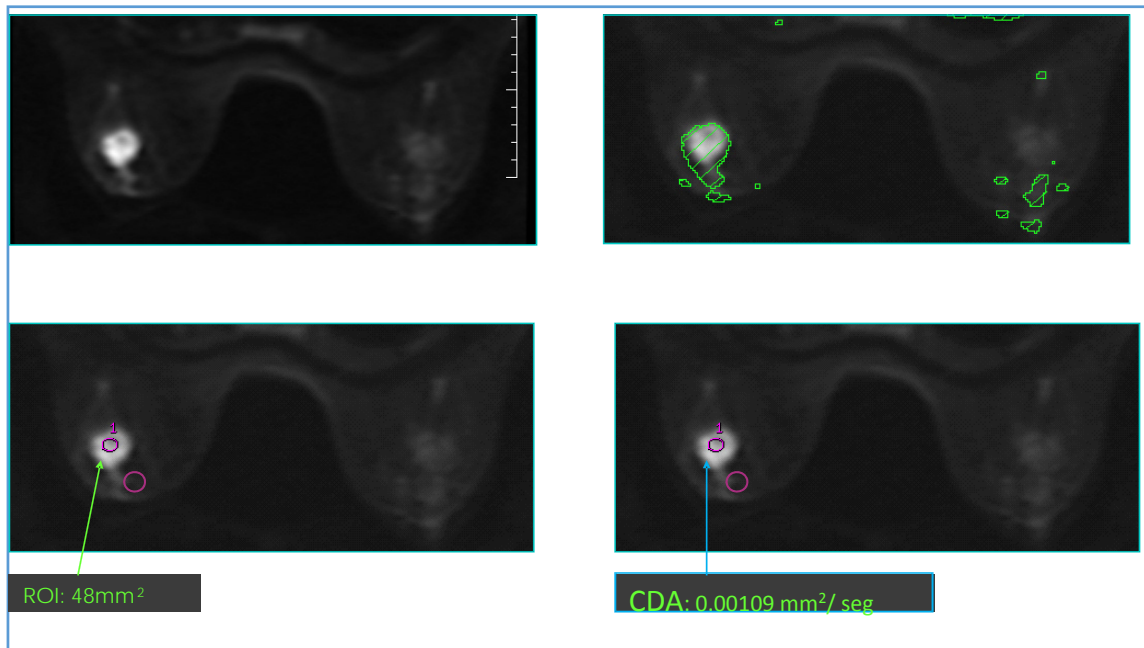


Ilustración 39 - Imagen en Difusión

| ROI | mm ² | Avg. | Z | Min. | Max. | Dev. | Rel. |
|-----|-----------------|---------|-----|---------|---------|----------|--------|
| 1 | 75 | 0,00130 | 80 | 0,00115 | 0,00162 | 9,73e-05 | 0,0747 |
| 2 | 75 | 0,00161 | 100 | 0,00130 | 0,00179 | 0,000139 | 0,0864 |

R 114 W 0,00191 L 0,00131

Ilustración 40 - Valores Postprocesado CDA

3.3. Interpretación de la Señal de Difusión

La difusión por RM se basa en la detección del movimiento aleatorio de las moléculas de agua en los tejidos. En el organismo, esta difusión no se produce libremente en todas las direcciones del espacio como en el medio exterior, sino que se encuentra limitada por los obstáculos biológicos, por ello hablamos de difusión aparente, y la expresamos de manera cuantitativa mediante el CDA (mm^2/s).

La RM es el único método capaz de detectar y medir la difusión molecular in vivo, es decir el movimiento aleatorio de las moléculas de agua (movimiento browniano) en el interior de nuestro cuerpo.

Uno de los problemas de esta secuencia es que no hay consenso sobre los valores de b óptimos a utilizar en cada órgano o segmento corporal, lo que se refleja en la variabilidad de los valores de CDA que se obtienen. Por esta razón, hay equipos de trabajo que emplean dos o más valores b con el objeto de buscar la optimización de sus secuencias.

Nosotros empleamos un valor $b = 0$ y $b = 600 \text{ s}/\text{mm}^2$

3.3.1. Análisis Cualitativo de la Difusión

El análisis cualitativo (visual) se realizó a partir de las imágenes en difusión y de los mapas CDA.

En las imágenes en difusión las áreas con alta difusión son relativamente hipointensas y las áreas que presentan restricción a la difusión se caracterizan por una hiperintensidad, mientras que los mapas de CDA muestran la imagen invertida de la difusión (ilustración 41).

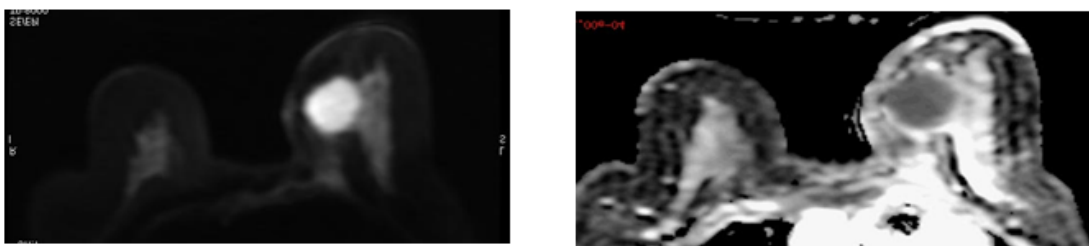


Ilustración 41 - Imagen en Difusión y Mapa de CDA

Clínicamente se emplean las imágenes en difusión más que los mapas CDA por su mayor capacidad para identificar las lesiones.

Por cada valor b seleccionado obtuvimos un grupo de imágenes que se determinaron en la programación y se evaluaron cualitativamente. Existen varias alternativas para visualizar las imágenes, y suelen representarse en escala de grises (a veces invertida) o en escalas con colores arbitrarios (mapa color falso) (ilustración 42).

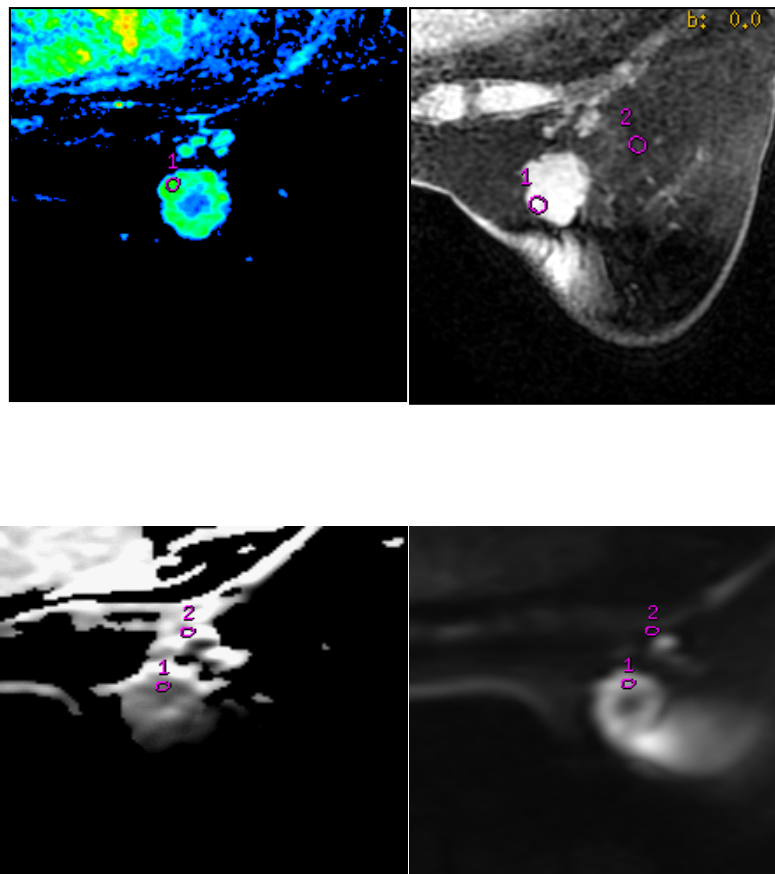


Ilustración 42 - Diferentes Representaciones de la Secuencia de Difusión

Cuando los valores b son bajos la imagen tiene una mayor potenciación en T2 y mejor es la relación señal/ruido, pero la ponderación en difusión también es menor, además se produce un incremento del efecto T2 (T2 Shine Trough), que se traduce en un aumento de la IS debida al efecto T2 y no a una restricción real de la difusión, este efecto nos puede llevar a interpretaciones erróneas (falsos positivos). Para evitarlo recurrimos a los mapas paramétricos donde se muestran los CDA (mapas de CDA), que muestran cambios de la señal que son debidos únicamente a la difusión del agua (y no al efecto T2). En los mapas CDA la restricción de la difusión se muestra como un área de baja de señal intensidad frente al efecto T2 shine-through, que mantiene alta intensidad de señal. A medida que aumentamos el valor de b , la sensibilidad de la difusión se incrementa aunque a expensas de una reducción de la relación S/R.

3.3.2. Análisis Cuantitativo de la Difusión

La segunda etapa del análisis de las secuencias de difusión consistió en el análisis cuantitativo del CDA (o mapa CDA).

La obtención del mapa de CDA fue automático y se realizó durante el postprocesado de las imágenes en la consola de trabajo. Se calculó sobre la imagen paramétrica en escala de grises o color (valoración visual del mapa CDA) que refleja las diferencias en difusión de las moléculas de agua en un sector determinado, seleccionando regiones de interés mediante un ROI, siempre evitando la zona central o de necrosis, para disminuir artefactos (ilustración 43).



Ilustración 43 - Postprocesado en Consola

3.4. Análisis Estadístico

Para el análisis de los datos se empleó el programa estadístico SPSS (Statistical Package for Social Sciences, IBM Company, Chicago, Illinois, USA) versión 15.0 de Windows. Comparamos los valores obtenidos del CDA en la lesión tumoral, (tomando la lesión de mayor tamaño en los casos de MF, MC o bilateralidad de CM) con los parámetros que se relacionan con la agresividad tumoral, y realizamos el análisis con los estadísticos correspondientes en cada caso.

El análisis estadístico se dividió en dos partes:

- Análisis descriptivo.
- Análisis inferencial.

Las variables cuantitativas se describieron mediante la media, la desviación típica, mediana, rango, mínimo y máximo en el caso de que la distribución fuese simétrica o mediante mediana y rango intercuartílico en caso de asimetría observada en el histograma de frecuencias o encontrada en pruebas de normalidad (Kolmogorov-Smirnov).

Las variables categóricas se describieron mediante las frecuencias absolutas y relativas.

Para el análisis univariante de una vía (efecto de cada covariable, por separado en la respuesta al CDA) se ha empleado el análisis de la varianza (ANOVA). En la mayoría de los casos se pudo asumir la normalidad y homogeneidad de la varianza por lo que las asunciones del ANOVA se cumplieron. Si al realizar la prueba ANOVA se obtuvo una significación baja (menor que 0.05) rechazamos la hipótesis de que en todos los grupos las medias son iguales.

Si existieron diferencias entre las medias de los grupos se realizó el test de las diferencias honestamente significativas de Tukey (Tukey HSD), para ver entre qué grupos existían esas diferencias.

4. RESULTADOS

Se estudiaron de forma retrospectiva 334 pacientes con CM invasivo confirmado anatomopatológicamente entre enero 2008 y enero 2012.

La edad media de las pacientes fue de 58,69 años (con un rango comprendido entre los 22 y los 91 años de edad).

El tamaño medio de las lesiones fue de 25,95 mm con un tamaño mínimo de 7 mm y máximo de 88 mm, que se distribuyen de la siguiente forma según su AP: el 86,2 % fueron CDI, (n = 291), el 6,6 % CLI (n = 22), y el 6,3 % tipos especiales (ST) (n = 21) (ilustración 44 y tabla 9).

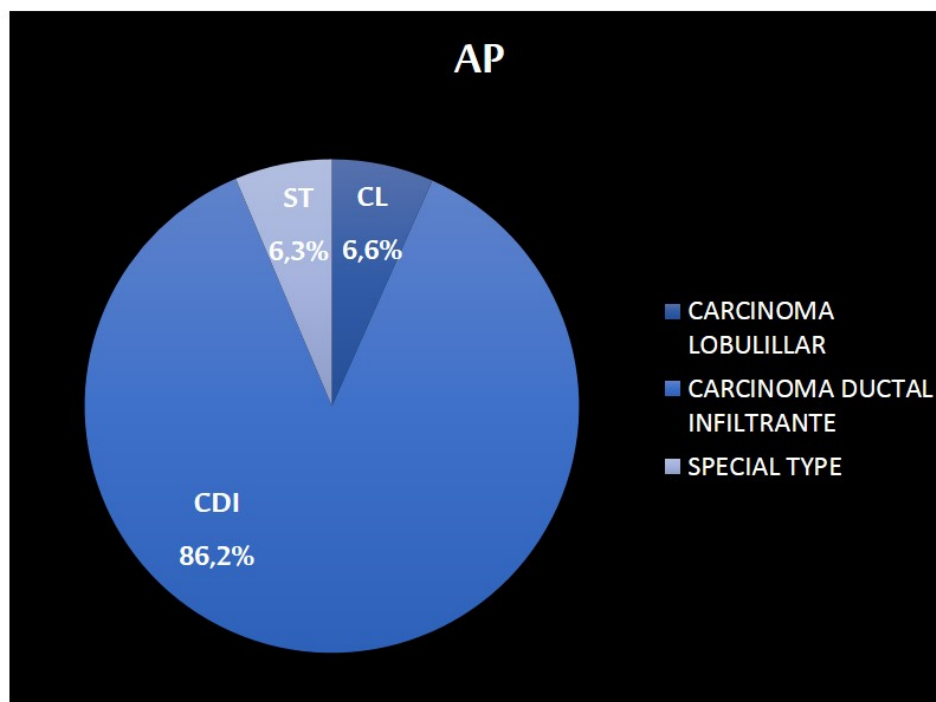


Ilustración 44 - Distribución del CM según Anatomía Patológica

| Válidos | | AP | Frecuencia | % | % acumulado |
|--------------|--|--|------------|--------------|-------------|
| | | Ductal Infiltrante | 291 | 87,1 | 87,1 |
| | | Lobulillar Infiltrante | 22 | 6,6 | 93,7 |
| | | Special Type (mucinoso / medular/coloide...) | 21 | 6,3 | 100 |
| Total | | | 334 | 100,0 | |

Tabla 9 - Distribución del CM según Anatomía Patológica

De los 334 CM, 236 se presentaron como nódulo/masa única, 69 fueron MF, 25 MC y 4 bilaterales. (ilustración 45 y tabla 10).

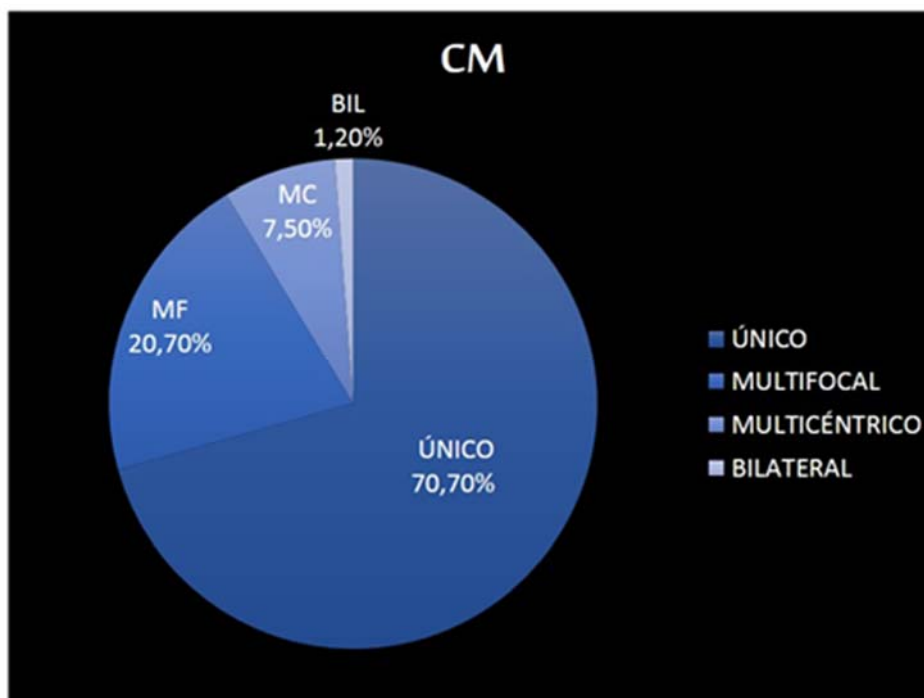


Ilustración 45 - Distribución del CM por Masa Única, MF, MC o Bilateral

| | Tipo | Frecuencia | % | % acumulado |
|---------|---------------|------------|--------------|-------------|
| Válidos | Único | 236 | 70,7 | 70,7 |
| | Multifocal | 69 | 20,7 | 91,3 |
| | Multicéntrico | 25 | 7,5 | 98,8 |
| | Bilateral | 4 | 1,2 | 100,0 |
| | Total | 334 | 100,0 | |

Tabla 10 - Distribución del CM por Masa Única, MF, MC o Bilateral

En relación al grado nuclear (ilustración 46, tabla 11) se obtuvo la siguiente distribución:

- Grado 1: n=60
- Grado 2: n=203
- Grado 3: n=71

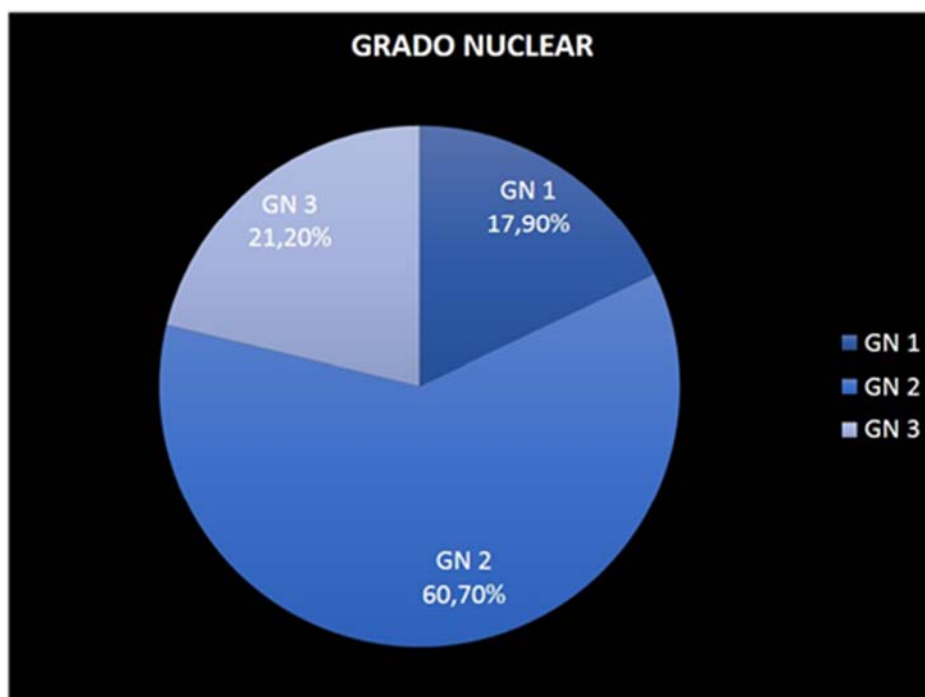


Ilustración 46 - Distribución del CM según Grado Nuclear

| | GN | Frecuencia | % | % acumulado |
|---------|--------------|------------|--------------|-------------|
| Válidos | 1 | 60 | 17,8 | 17,8 |
| | 2 | 203 | 61,0 | 78,9 |
| | 3 | 71 | 21,1 | 100,0 |
| | Total | 334 | 100,0 | |

Tabla 11 - Distribución del CM según Grado Nuclear

En cuanto al SB la distribución fue la siguiente, 6 casos presentaron un SB bajo, 215 un SB medio y 113 un SB alto (ilustración 47, tabla 12).

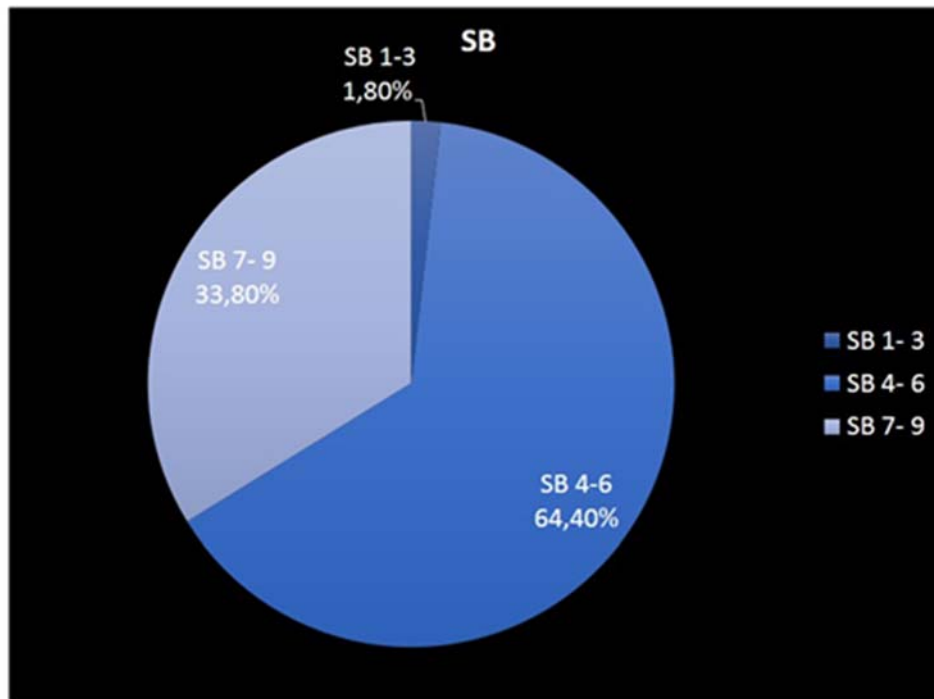


Ilustración 47 - Distribución del CM según Scarf-Bloom

| | | Frecuencia | % | % acumulado |
|--------------|-----|------------|--------------|-------------|
| Válidos | 1-3 | 6 | 1,5 | 1,5 |
| | 4-6 | 215 | 64,4 | 66,1 |
| | 7-9 | 113 | 33,8 | 100,0 |
| Total | | 334 | 100,0 | |

Tabla 12 - Distribución del CM según Scarf-Bloom

La distribución en subgrupos según el estudio IHQ, fue de la siguiente manera: 88 pertenecieron al subgrupo luminal A, 163 al subgrupo Luminal B, 14 fueron HER + y 63 TN (ilustración 48).

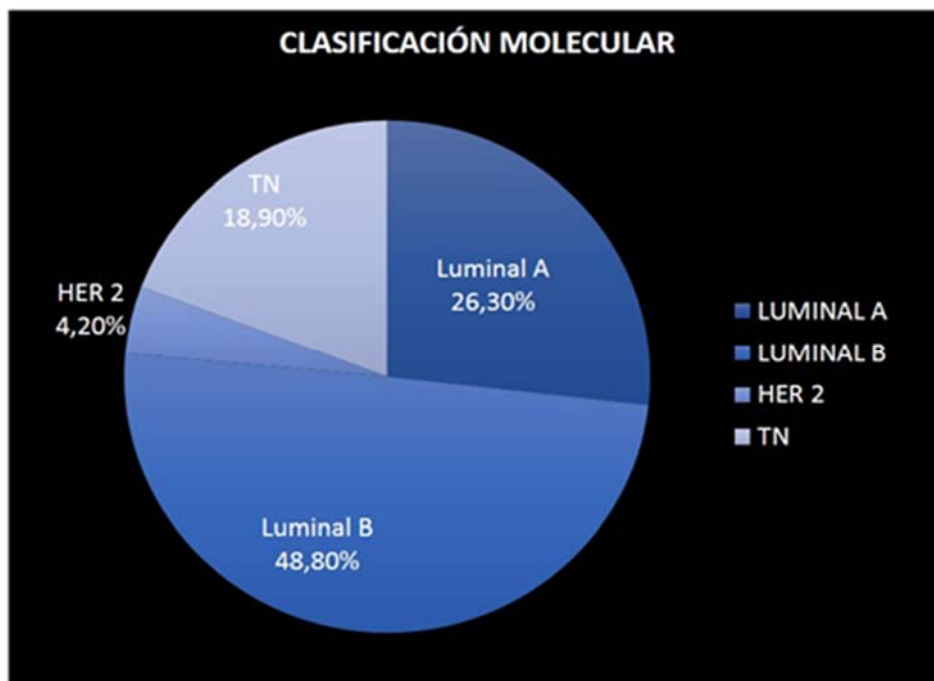


Ilustración 48 - Distribución del CM según la Clasificación Molecular

Atendiendo al Ki-67: 240 CM presentaron un valor de Ki-67 igual o superior al 14%, y el resto un valor de Ki-67 inferior al 14% (ilustración 49).

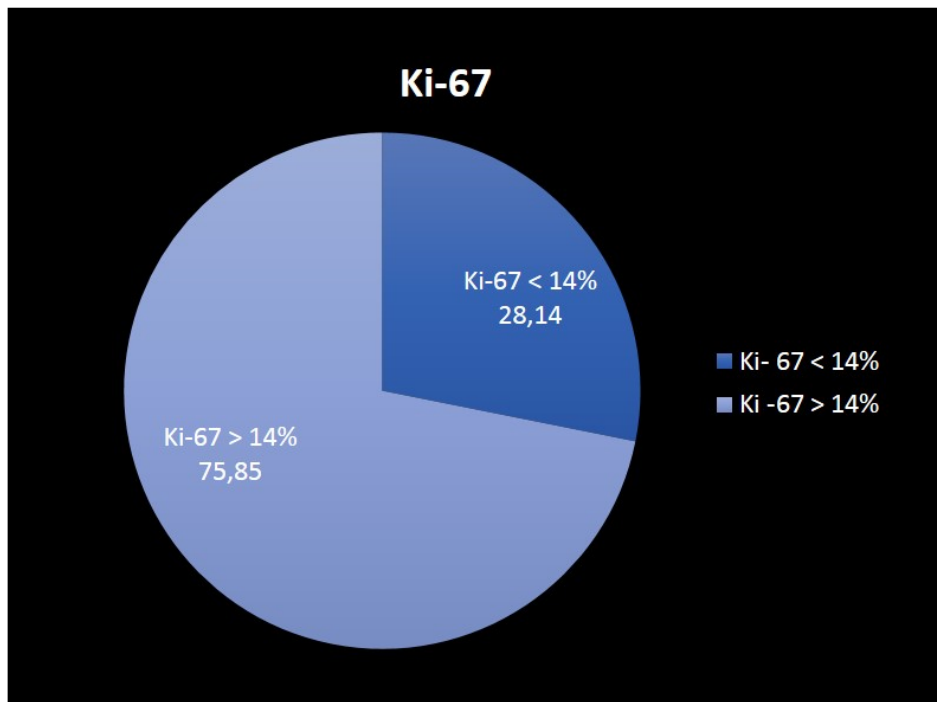


Ilustración 49 - Distribución del CM según Valor Ki-67

En cuanto a los RH, 254 tumores presentaron RE+ frente a 80 que fueron RE- y 210 con RP+, frente a 124 RP- (ilustración 50).

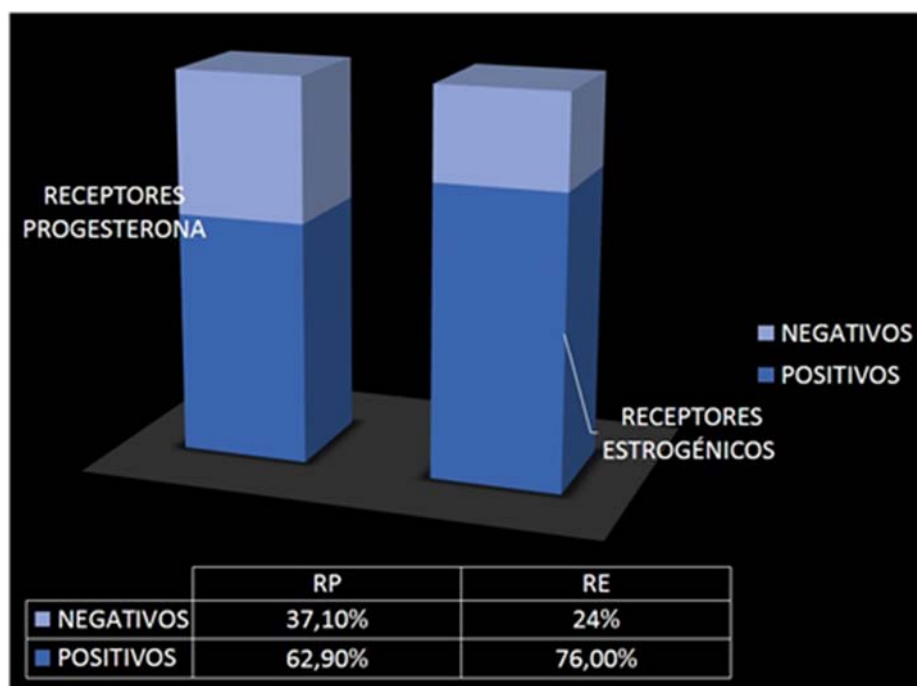


Ilustración 50 - Distribución del CM según Receptores Hormonales

A lo largo del estudio se identificaron 28 pacientes con metástasis a distancia. Su distribución fue la siguiente: 10 pacientes con metástasis óseas, 10 con metástasis viscerales (5 en múltiples vísceras, 2 cerebrales, 1 pulmonar, 1 hepática y 1 partes blandas), y en 8 pacientes encontramos metástasis óseas asociadas a metástasis viscerales.

En 3 pacientes se produjo recidiva tumoral local mamaria (ilustración 51).

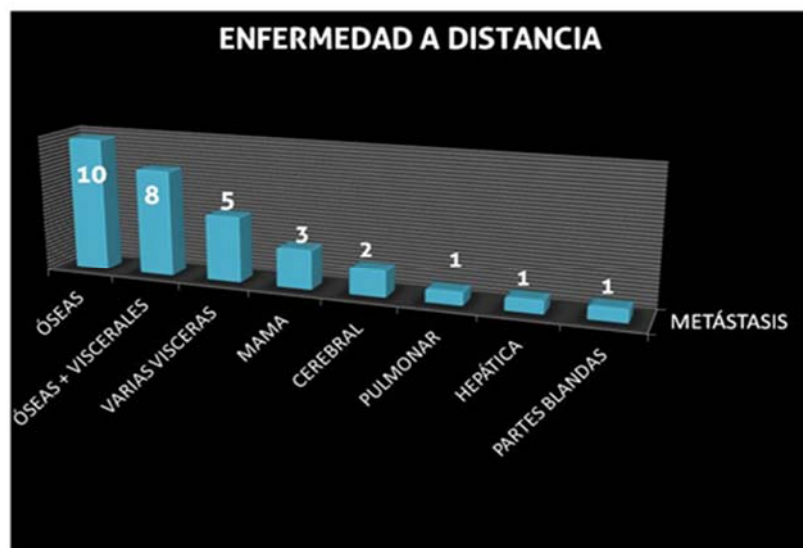


Ilustración 51 - Distribución de las Metástasis del CM

El subtipo molecular que presentó mayor número de recidivas fue el de los TN [41-44] con una frecuencia del 17,4%, seguidos de los luminales B con una frecuencia del 9,6%. [30, 38].

No hemos encontrado hasta el momento ninguna recidiva en los CM HER2+.

La mortalidad a lo largo de los cuatro años que ha durado el estudio, ha sido del 1.8 % (n = 6). El resultado AP en todos ellos correspondió a CDI con un alto índice de SB. En cuanto al subtipo molecular el 50% pertenecieron al subgrupo Luminal B, y el otro 50 % al subgrupo TN. El tamaño medio de las lesiones fue de 37,16 mm, y respecto a la estadificación local: 3 casos fueron CM únicos, 2 casos MC y 1 caso ME, los 6 casos presentaron enfermedad metastásica.

Correlación entre el CDA y los datos recogidos:

Detallamos a continuación el análisis del CDA y su correlación con los diferentes parámetros estudiados, los resultados obtenidos:

El valor medio del CDA de las lesiones estudiadas fue de $1,210 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ y la distribución en la población estudiada se muestra en la tabla 13.

| | | Estadístico | Error típ. | |
|-----|----------------------------------|-------------|------------|--|
| CDA | Mean | ,00121031 | ,000008363 | |
| | 95% Confidence Interval for Mean | Lower Bound | ,00119386 | |
| | | Upper Bound | ,00122677 | |
| | 5% Trimmed Mean | ,00120069 | | |
| | Median | ,00118000 | | |
| | Std. Deviation | ,000152837 | | |
| | Minimum | ,000700 | | |
| | Maximum | ,001790 | | |
| | Range | ,001090 | | |
| | Interquartile Range | ,000210 | | |
| | Skewness | ,877 | ,133 | |
| | Kurtosis | 1,177 | ,266 | |

Tabla 13 - Valor CDA

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$) al comparar la media del valor del CDA obtenido para cada uno de los subgrupos anatomopatológicos, siendo la media del CDA para el CDI de $1.20 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, en el CLI de $1.16 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ y en los ST de $1.26 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (ilustración 52, tabla 14).

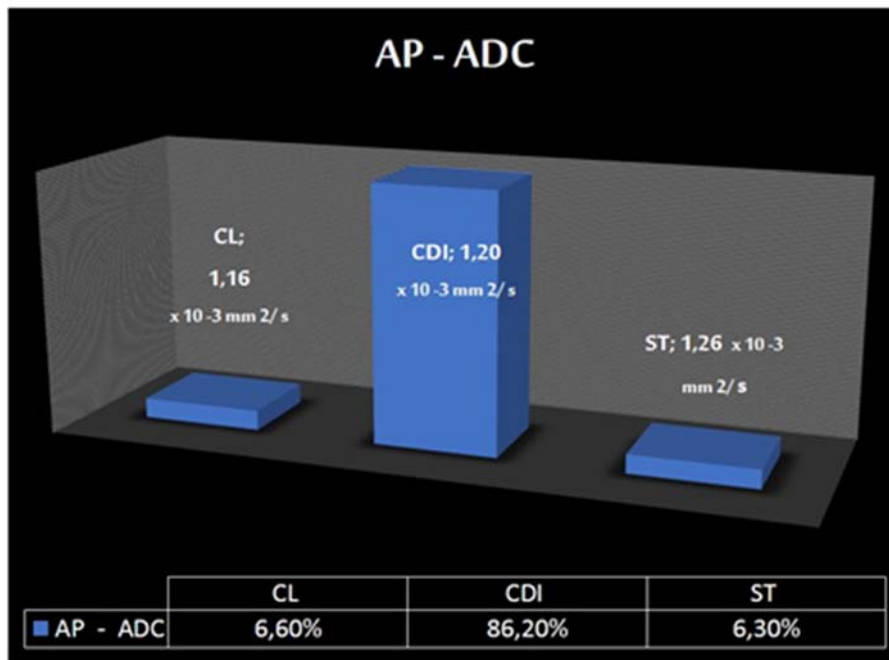


Ilustración 52 - CDA y Anatomía Patológica

| | | AP | Statistic | Std. Error | |
|-----------------|----------------------------------|----------------------------------|-------------|------------|-----------|
| CDA | Ductal Infiltrante | Mean | ,00120802 | ,00000890 | |
| | | 95% Confidence Interval for Mean | Lower Bound | ,00119050 | |
| | | | Upper Bound | ,00122554 | |
| | | 5% Trimmed Mean | ,00119859 | | |
| | | Median | ,00118000 | | |
| | | Std. Deviation | ,00015054 | | |
| | | Minimum | ,000700 | | |
| | | Maximum | ,001790 | | |
| | | Range | ,001090 | | |
| | | Interquartile Range | ,000210 | | |
| | | Skewness | ,870 | ,144 | |
| | | Kurtosis | 1,286 | ,287 | |
| | | Lobulillar infiltrante | Mean | ,00116955 | ,00003157 |
| | 95% Confidence Interval for Mean | | Lower Bound | ,00113706 | |
| | | | Upper Bound | ,00126839 | |
| 5% Trimmed Mean | ,00119869 | | | | |
| Median | ,00161955 | | | | |

| | | | | |
|------------|----------|----------------------------------|-------------|-----------|
| CDA | | Variance | ,000 | |
| | | Std. Deviation | ,00014810 | |
| | | | 5 | |
| | | Minimum | ,001010 | |
| | | Maximum | ,001470 | |
| | | Range | ,000460 | |
| | | Interquartile Range | ,000265 | |
| | | Skewness | ,262 | ,491 |
| | | Kurtosis | -1,094 | ,953 |
| | | Mean | ,00126143 | ,00004397 |
| | | 95% Confidence Interval for Mean | Lower Bound | ,00114850 |
| | | | Upper Bound | ,00133260 |
| | | 5% Trimmed Mean | ,00122333 | |
| | | Median | ,00120000 | |
| | | Std. Deviation | ,00019667 | |
| | | Minimum | ,001030 | |
| | | Maximum | ,001761 | |
| | | Range | ,000731 | |
| | | Interquartile Range | ,000275 | |
| | Skewness | 1,166 | ,512 | |
| | Kurtosis | 1,038 | ,992 | |

Tabla 14 - CDA y Anatomía Patológica

El valor medio del CDA en relación al CM y su presentación como masa única, MF, MC, o bilateral, fue la siguiente: $1,21 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ para los CM únicos, $1,18 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ para los MF, $1,26 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ para los MC y $1,21 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ en aquellos que se presentaron como CM bilateral (ilustración 53). El CDA fue inferior en el caso de los MF, aunque no demostró diferencias estadísticamente significativas con los otros subgrupos.

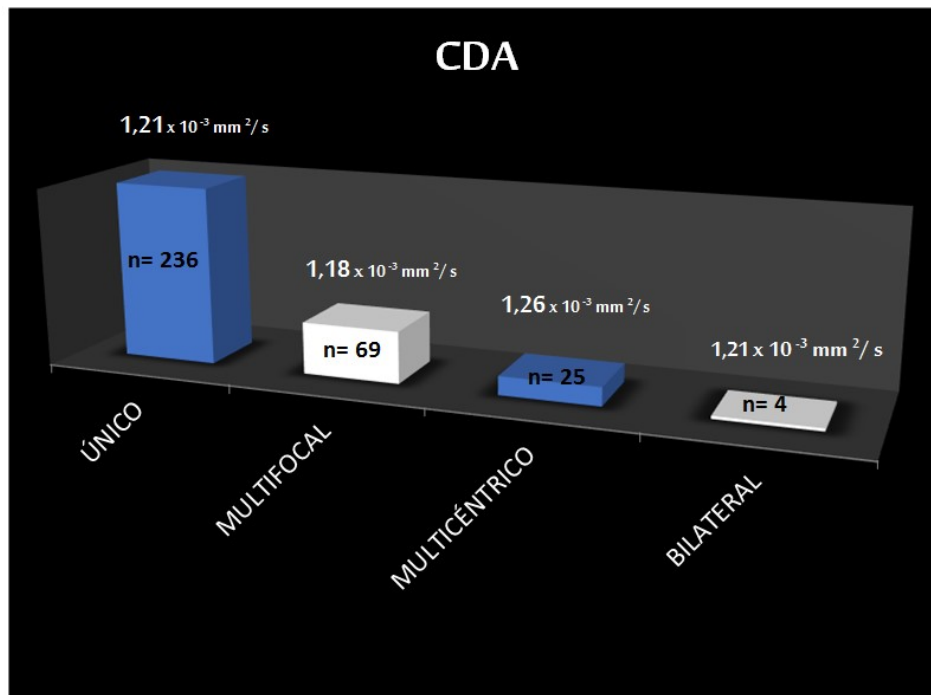


Ilustración 53 - CDA y MC, MF, Bilateralidad

El valor medio del CDA en relación con el grado nuclear fue de $1,20 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, para los CM grado 1, de $1,21 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ para los de grado 2 y $1,19 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, para el grado 3 (ilustración 54 y tabla 15). No encontrando diferencias estadísticamente significativas.

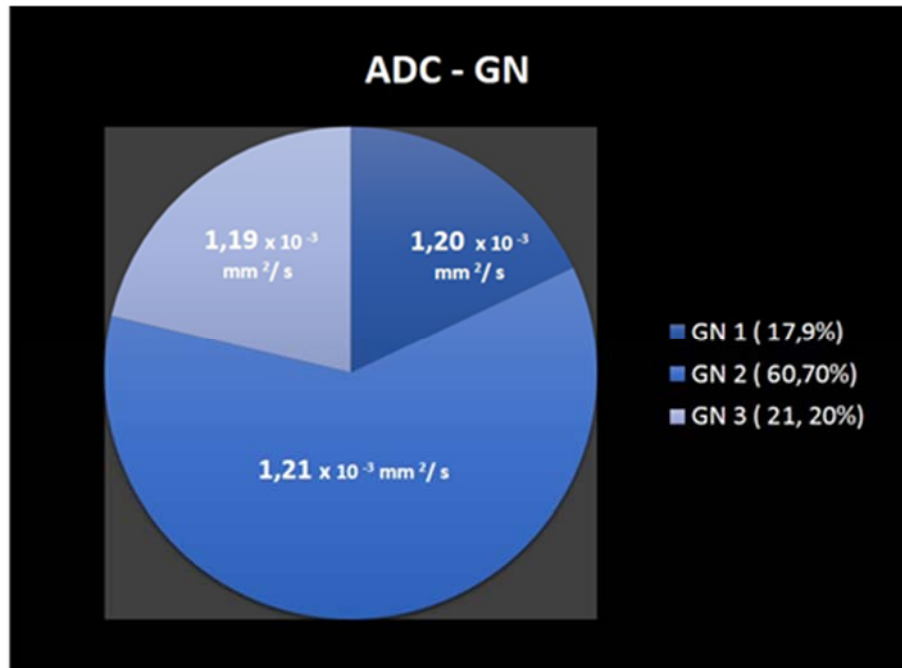


Ilustración 54 - CDA y Grado Nuclear

| CDA | Grado Nuclear | | Statistic | Std. Error |
|----------------------------------|----------------------------------|-------------|------------|------------|
| | GN 1 | Mean | | ,00120019 |
| 95% Confidence Interval for Mean | | Lower Bound | ,00115689 | |
| | | Upper Bound | ,00124349 | |
| 5% Trimmed Mean | | ,00118322 | | |
| Median | | ,00116000 | | |
| Std. Deviation | | ,000164691 | | |
| Minimum | | ,001010 | | |
| Maximum | | ,001761 | | |
| Range | | ,000751 | | |
| Interquartile Range | | ,000213 | | |
| Skewness | | 1,580 | ,314 | |
| Kurtosis | | 2,949 | ,618 | |
| GN 2 | | Mean | | ,00121574 |
| | 95% Confidence Interval for Mean | Lower Bound | ,00119401 | |
| | | Upper Bound | ,00123747 | |
| | 5% Trimmed Mean | | ,00120799 | |
| | Median | | ,00119000 | |
| | Std. Deviation | | ,000156253 | |

| | | | | | |
|---------------------|---------------------|----------------------------------|-------------|------------|------------|
| CDA | Minimum | | ,000700 | | |
| | Maximum | | ,001790 | | |
| | Range | | ,001090 | | |
| | Interquartile Range | | ,000225 | | |
| | Skewness | | ,622 | ,172 | |
| | Kurtosis | | ,707 | ,341 | |
| | GN 3 | Mean | | ,00119986 | ,000001320 |
| | | 95% Confidence Interval for Mean | Lower Bound | ,00116758 | |
| | | | Upper Bound | ,00123213 | |
| | | 5% Trimmed Mean | | ,00119002 | |
| | | Median | | ,00117000 | |
| | | Std. Deviation | | ,000134356 | |
| | | Minimum | | ,001010 | |
| | | Maximum | | ,001660 | |
| Range | | ,000650 | | | |
| Interquartile Range | | ,000180 | | | |
| Skewness | | 1,050 | ,289 | | |
| Kurtosis | | 1,372 | ,570 | | |

Tabla 15 - CDA y Grado Nuclear

Relacionando el CDA y el SB, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas, incluso agrupando los CM en SB elevado (entre 7-9) y SB moderado-bajo (entre 1-6) (ilustración 55 y tabla 16), obteniendo un valor medio del CDA de $1,20 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, en aquellos tumores con un SB alto = 113, (33,8%) y de $1,21 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, en el resto $n = 221$ (66,2%). (Solo 4 pacientes presentaron un SB entre 1-3).

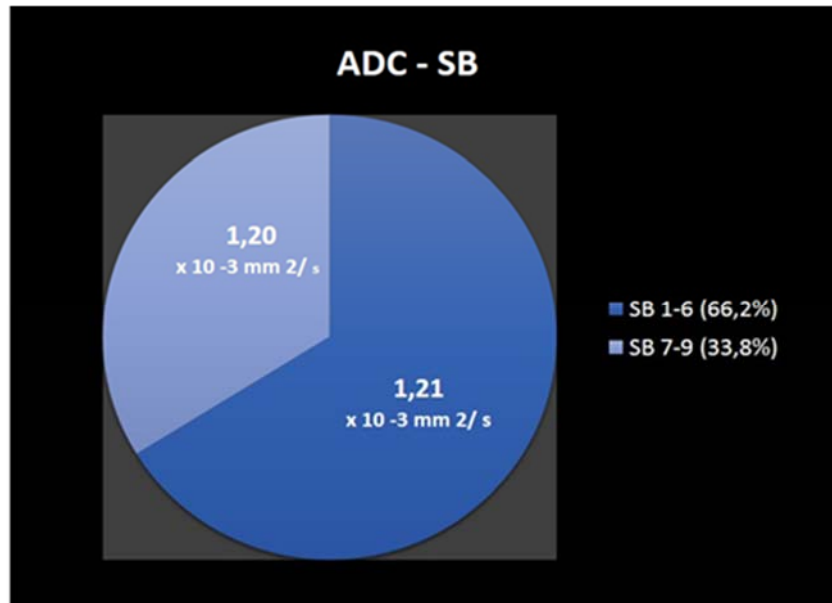


Ilustración 55 - CDA y Scarf-Bloom

| CDA | SB | | | Estadístico | Error típ. |
|----------------------------------|----------------------------------|-------------|------------|-------------|------------|
| | | SB 1-6 | Mean | | |
| 95% Confidence Interval for Mean | Lower Bound | | | ,00119160 | |
| | Upper Bound | | | ,00123471 | |
| 5% trimmed mean | | | ,00120297 | | |
| Median | | | ,00118000 | | |
| Std deviation. | | | ,000161094 | | |
| Mínimum | | | ,000700 | | |
| Máximum | | | ,001790 | | |
| Range | | | ,001090 | | |
| Interquartile Range | | | ,000230 | | |
| Skewness | | | ,862 | ,165 | |
| Kurtosis | | | 1,230 | ,329 | |
| SB 7-9 | Mean | | | | ,00120279 |
| | 95% Confidence Interval for Mean | Lower Bound | | ,00117704 | |
| | | Upper Bound | | ,00122855 | |
| | 5% trimmed mean | | | ,00119380 | |
| | Median | | | ,00117000 | |
| | Std deviation. | | | ,000136928 | |
| | Mínimum | | | ,001010 | |
| | Máximum | | | ,001660 | |
| | Range | | | ,000650 | |
| | Interquartile Range | | | ,000190 | |
| | Skewness | | | ,895 | ,229 |
| | Kurtosis | | | ,735 | ,455 |

Tabla 16 - CDA y Scarf-Bloom

Relacionando el CDA y el subtipo molecular encontramos los siguientes resultados: el valor medio del CDA fue de $1,23 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ en el subtipo luminal A, $1,19 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ para los luminales B, $1,18 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ en los HER2+, y $1,23 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ en los TN, no encontrando diferencias estadísticamente significativas. (ilustración. 56 y tabla 17).

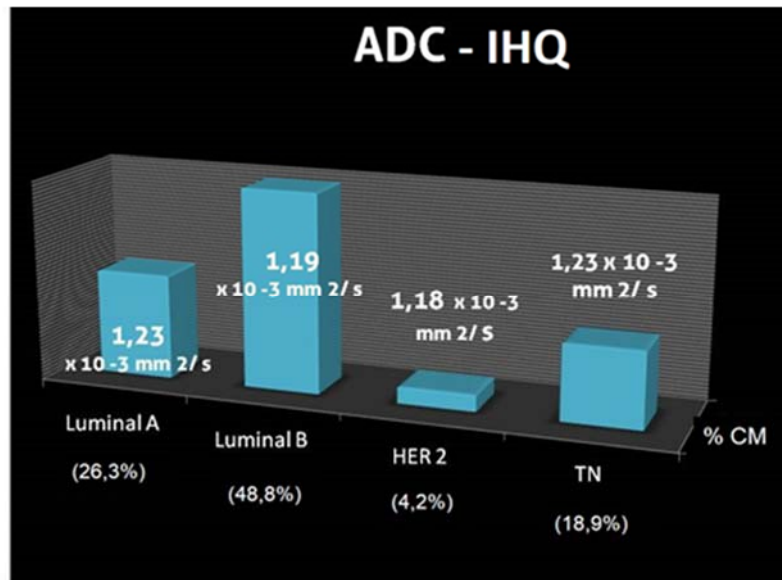


Ilustración 56 - CDA e Inmunohistoquímica

| CDA | CM | | Estadístico | Error típ. |
|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-------------|-------------|
| | Luminal A | Mean | | 0,0123001 |
| 95% Confidence Interval for Mean | | Lower Bound | ,00119602 | |
| 95% Confidence | | Upper Bound | ,00126401 | |
| Interval for Mean | | ,00121742 | | |
| 5% trimmed mean | | | | |
| Median | | ,00119500 | | |
| Std deviation. | | ,000160440 | | |
| Mínimum | | ,001010 | | |
| Máximum | | ,001790 | | |
| Range | | ,000780 | | |
| Interquartile Range | | ,000218 | | |
| Skewness | | 1,188 | ,257 | |
| Kurtosis | | 1,741 | ,508 | |
| Mean | | ,00119094 | ,000011062 | |
| Luminal B | 95% Confidence Interval for Mean | | Lower Bound | ,00116910 |
| | 95% Confidence | Upper Bound | ,00121279 | |
| | Interval for Mean | ,00118527 | | |
| | 5% trimmed mean | | | |
| | Median | | ,00117000 | |
| | Std deviation. | | ,000141235 | |
| | Mínimum | | ,000700 | |
| | Máximum | | ,001654 | |
| | Range | | ,000954 | |
| | Interquartile Range | | ,000210 | |
| | Skewness | | ,448 | ,190 |
| | Kurtosis | | ,529 | ,378 |
| | Mean | | ,00118714 | ,000027304 |
| | HER2+ | 95% Confidence Interval for Mean | | Lower Bound |
| 95% Confidence | | Upper Bound | ,00124613 | |
| Interval for Mean | | ,00118683 | | |
| 5% trimmed mean | | | | |
| Median | | ,00117500 | | |
| Std deviation. | | ,000102163 | | |
| Mínimum | | ,001020 | | |
| Máximum | | ,001360 | | |

| | | | | |
|----|----------------------------------|-------------|------------|------------|
| TN | Range | | ,000340 | |
| | Interquartile Range | | ,000160 | |
| | Skewness | | ,267 | ,597 |
| | Kurtosis | | -,736 | 1,154 |
| | Mean | | ,00123873 | ,000020468 |
| | 95% Confidence Interval for Mean | Lower Bound | | ,00119782 |
| | 95% Confidence Interval for Mean | Upper Bound | ,00127964 | |
| | 5% trimmed mean | | ,00123074 | |
| | Median | | ,00119000 | |
| | Std deviation. | | ,000162456 | |
| | Mínimum | | ,001010 | |
| | Máximo | | ,001660 | |
| | Range | | ,000650 | |
| | Interquartile Range | | ,000220 | |
| | Skewness | | ,717 | ,302 |
| | Kurtosis | | -,294 | ,595 |
| | | | | |

Tabla 17 - CDA e Inmunohistoquímica

La media del CDA en función del valor de Ki-67 obtenido fue de $1,20 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ para aquellos CM con un Ki-67 mayor o igual al 14% y de $1,223 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ para los que presentaron un Ki-67 inferior, no encontrando diferencias estadísticamente significativas. (ilustración 57 y tabla 18).

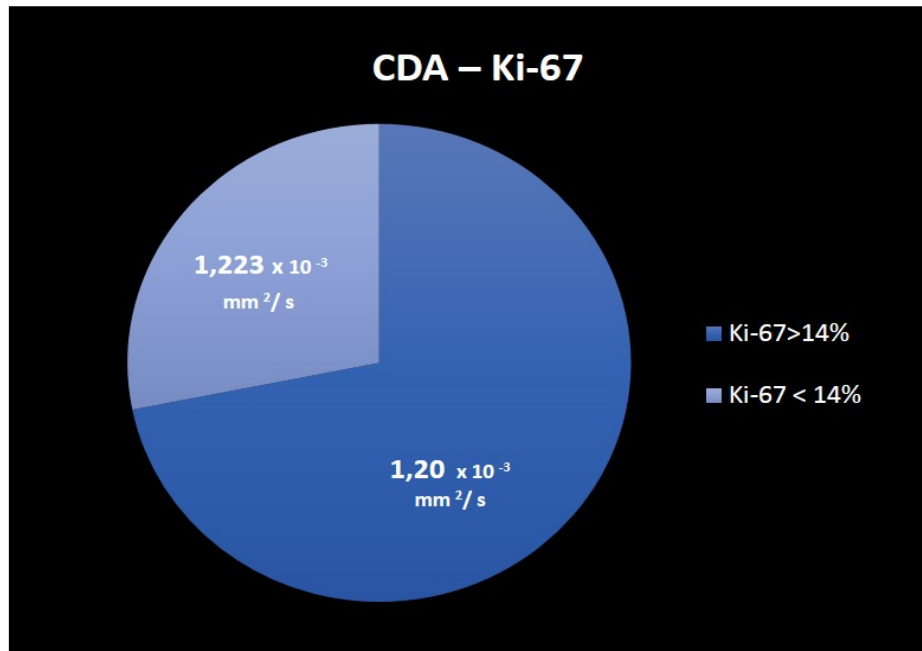


Ilustración 57 - CDA y Ki-67

| | | Ki-67 | Estadístico | Error típ. | |
|----------|------------|-------------------------------------|-------------------------|------------|------|
| CDA | Ki-67 <14% | Mean | ,00122303 | ,000021742 | |
| | | 95% Confidence Interval for Mean | Lower Bound | ,00117783 | |
| | | | Upper Bound | ,00126424 | |
| | | 5% trimmed mean | | ,00121580 | |
| | | Median | | ,00119500 | |
| | | Std deviation | | ,000206267 | |
| | | Minimun | | ,000700 | |
| | | Maximun | | ,001790 | |
| | | Range | | ,001090 | |
| | | Interquartile Range | | ,000223 | |
| | | Skewness | | -,671 | ,254 |
| | | Kurtosis | | 10,395 | ,503 |
| | Ki-67 ≥14% | Mean | ,00120145 | ,000011254 | |
| | | 95 Confidence Interval for Mean% | Lower Bound inferior | ,00117927 | |
| | | | Upper Bound | ,00122362 | |
| | | 5% trimmed mean | | ,00119112 | |
| | | Median | | ,00117000 | |
| | | Std deviation. | | ,000172519 | |
| | | Minimun | | ,000290 | |
| | | Maximun | | ,001700 | |
| | | Range | | ,001410 | |
| | | Interquartile Range | | ,000210 | |
| Skewness | | 1,162 | ,159 | | |
| Kurtosis | | 9,938 | ,316 | | |

Tabla 18 - CDA y Ki 67

Respecto a los RH no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas al relacionar el valor medio del CDA con la presencia o no de RE y de RP. El valor medio del CDA fue de $1,20 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ en los CM con RE+ y de $1,21 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ para los RE-. Atendiendo a los RP los valores medios del CDA fueron de $1,22 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ para los dos grupos (ilustración 58).

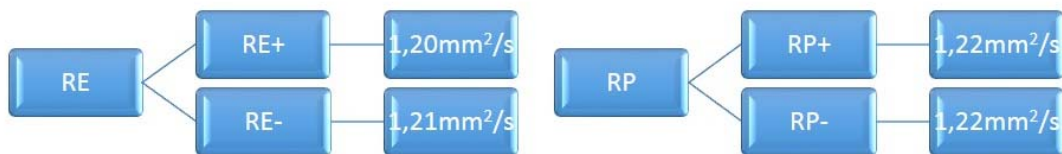


Ilustración 58 - CDA y Receptores Hormonales

Se comparó la media de los valores de CDA de las pacientes con y sin enfermedad metastásica (31 con metástasis / 303 libres de enfermedad a distancia), no encontrando diferencias estadísticamente significativas.

De las 31 pacientes que presentaron metástasis (28 a distancia y tres locales) a lo largo del estudio, 6 pacientes fallecieron (19,4 %). La media del CDA en las pacientes con metástasis fue de $1,15 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, mientras que en las pacientes que no presentaron metástasis fue de $1,21 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, aunque el valor del CDA es notablemente inferior en las pacientes con metástasis, las diferencias no fueron estadísticamente significativas. En cuanto al valor medio del CDA en las pacientes que fallecieron, $n = 6$ (19,4 %), fue de $1,20 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ el mismo valor medio que se obtuvo en los pacientes que superaron la enfermedad, por lo que tampoco en este aspecto se encontraron diferencias significativas.

5. DISCUSIÓN

La RM ha experimentado un gran desarrollo en los últimos años, convirtiéndose en una técnica de imagen imprescindible en el estudio preoperatorio de las pacientes con CM, ya que proporciona una información diferente y complementaria a las técnicas convencionales.

A pesar de que esta técnica de imagen, se ha abierto paso situándose en un lugar privilegiado en el manejo del CM, no sustituye a la mamografía ni a la ecografía como técnicas de screening en pacientes sin factores de riesgo.

La RM comenzó a aplicarse en el estudio de la patología mamaria en los años 70 [129]. El empleo de contraste y el estudio del comportamiento de las lesiones tras su administración, han permitido un mejor conocimiento del CM. Con el paso de los años y gracias al desarrollo tecnológico, se ha incrementado la resolución temporo-espacial de los estudios por RM, lo que ha hecho posible la incorporación de secuencias innovadoras como la difusión. Gracias a estos progresos, la RM, nos proporciona datos morfológicos y funcionales del CM, y nos permite estudiar la naturaleza benigna o maligna de las lesiones [93, 95, 110, 130], siendo la difusión una herramienta de gran utilidad como han señalado numerosos autores [91-95]. El cálculo del CDA ofrece tal y como se refleja en la literatura, información cuantitativa de las lesiones y aporta a la RM mamaria una especificidad superior al 90%. El propósito de este trabajo no es valorar la capacidad de las secuencias potenciadas en difusión para discriminar entre lesiones benignas y malignas, hecho de sobras aceptado, sino determinar su utilidad para valorar la agresividad tumoral y su correlación con diferentes marcadores moleculares del CM, ya que en la actualidad el tratamiento se planifica según criterios IHQ.

Muy pocos autores se han atrevido hasta el momento a correlacionar la difusión con la clasificación molecular del CM o con marcadores moleculares como el Ki-67, siendo los resultados publicados muy dispares.

Nuestro estudio presenta un tamaño muestral superior al de los trabajos encontrados en la literatura y se centra en el estudio de la difusión en las lesiones malignas. Sin

embargo también presenta algunos puntos débiles que podrían causar algún sesgo en los resultados, como:

- El tiempo de seguimiento (4 años) es escaso, ya que el CM puede presentar recidivas tardías.
- El valor de b elegido: se ha empleado un valor $b = 0$ y 600 . En nuevas líneas de investigación nos gustaría emplear un tercer valor de b entre 800 y 1000 para valorar las modificaciones del CDA.
- Supresión grasa: nuestro estudio se ha realizado sin aplicar ningún tipo de supresión grasa, en un futuro queremos realizar esta secuencia empleando una técnica de supresión grasa, en principio mediante inversión recuperación (STIR), que permite mayor homogeneidad en la supresión que otras técnicas de saturación que presentan mayor inhomogeneidad.

La mayoría de los autores que han realizado trabajos de investigación acerca del CDA se han limitado a valorar la correlación del CDA con la naturaleza benigna o maligna de las lesiones. Sus publicaciones concluyen que existe correlación entre el valor del CDA y la malignidad de las lesiones (tabla 7) [91-95, 131], sin embargo como se aprecia en las tablas 7, 8 y 22, existe una gran variabilidad tanto técnica como estructural en sus diseños, con tamaños muestrales que difieren mucho entre sí [94] lo que genera una gran heterogeneidad en sus resultados. Algunos autores avanzan un paso más y se atreven a establecer un punto de corte en el valor del CDA para diferenciar entre lesiones malignas y benignas, (tabla 19) [85, 92, 93, 95, 116] con unos valores que van desde $0.92 \text{ mm}^2/\text{s}$ [85] hasta $1.6 \text{ mm}^2/\text{s}$ [93].

| AUTOR | TAMAÑO MUESTRAL | Media CDA lesión M (mm ² /s) | PUNTO DE CORTE (mm ² /s) | S/E (%) |
|----------------------------|-----------------|---|-------------------------------------|-----------|
| Kul et al (2010) | 47 | 0,75 x 10 ⁻³ | 0,92 x 10 ⁻³ | 95,7/89,2 |
| Barceló et al (2009) [92] | N=88 | 1,12 x 10 ⁻³ | 0,95 x 10 ⁻³ | 52/100 |
| Rubsova et al (2006) | N= 65 | 0,95 x 10 ⁻³ | 1,13 x 10 ⁻³ | 86/86 |
| Guo et al (2002) [95] | N=55 | 0,97 x 10 ⁻³ | 1,3 x 10 ⁻³ | 93/-- |
| Woodhams et al (2005) [93] | N= 191 | 1,22 x 10 ⁻³ | 1,6 x 10 ⁻³ | 95/46 |

Tabla 19 - CDA: Punto de Corte para Diferenciar Benignidad (B) y Malignidad (M)

Nosotros hemos calculado la media del CDA para las lesiones malignas (n= 334), con una media del CDA de $1,21 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, similar al publicado en el estudio de Woodhams et al (n =167), donde hallaron un valor medio del CDA para las lesiones malignas de $1,22 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.

Otros autores como Guo et al (n =52) [95], mostraron en su estudio una media del CDA para las lesiones malignas de $0,97 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ y Kuroki et al (n =55) [94] hallaron un valor medio de $1,021 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ presentando ambos trabajos resultados inferiores al de nuestro estudio.

Estos resultados demuestran una vez más la falta de homogeneidad en los datos publicados en la literatura, no existiendo un valor medio de CDA de referencia aceptado de forma global por la comunidad científica para las lesiones malignas de la mama.

El valor medio del CDA encontrado en nuestro estudio se encuentra no obstante, por debajo del rango publicado por los autores más representativos (tablas 20 y 21), que han estudiado la correlación entre el CDA y la benignidad de las lesiones.[93, 95, 110, 113, 116, 132-137].

| AUTOR | AÑO | Valor de b usado | CDA lesiones benignas (mm ² /s) | S/E(%) |
|----------------------------|------|--------------------------|--|-----------|
| Guo et al [95] | 2002 | 0,1000 | 1,57 x 10 ⁻³ s | 93/88 |
| Woodhams et al [93] | 2005 | 0,750,1000 | 1,6 x 10 ⁻³ | 95/46 |
| Rubesova et al [116] | 2006 | 0,200,400 600,1000 | 1,51 x 10 ⁻³ | 86/86 |
| Marini et al[110] | 2007 | 0,1000 | 1,48 x 10 ⁻³ | 80/81 |
| Arantes Pereira et al[134] | 2009 | 0,500, 750, 1000 | 1,50x 10 ⁻³ s | 92,3/92,3 |
| Yili et al[135] | 2009 | 0,500 | 1,5 x 10 ⁻³ | 93/100 |
| Staldbauer et al[136] | 2009 | 0,1000 | 1,5x 10 ⁻³ | 69/100 |
| Bogner et al[137] | 2009 | 0,50,550,700 850,1000 | 1,51x 10 ⁻³ s | 96/94 |
| Lo et al[133] | 2009 | 0,1000 | 1,47x 10 ⁻³ | 96,7/93,5 |
| Patridge et al[113] | 2010 | 0,600 | 1,71x 10 ⁻³ | 96/55 |
| Peters et al [132] | 2010 | 0,150,499,1500 | 1,71x 10 ⁻³ | -/- |

Tabla 20 - Revisión Literatura: CDA en Lesiones Benignas

| CDA MEDIO LESIONES BENIGNAS | | |
|-----------------------------|------------|---------|
| N | Válidos | 12 |
| | Perdidos | 0 |
| | Media | 1,56667 |
| | Mediana | 1,54000 |
| | Desv. típ. | ,088967 |
| | Rango | ,240 |
| | Mínimo | 1,470 |
| | Máximo | 1,710 |

Tabla 21 - Tabla Resumen CDA en Lesiones Benignas.

Al correlacionar en nuestro trabajo el valor medio del CDA con el subtipo histológico del CM, no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas, con unos valores medios del CDA de $1.20 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ para el CDI, de $1.16 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ para el CLI y de $1.26 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ para los ST, resultados similares a los publicados por otros grupos de trabajo[92, 116], que tampoco han encontrado correlación.

Hemos obtenido un valor del CDA algo superior en el CM subtipo mucinoso ($n=4$), en comparación con el resto de las lesiones malignas de nuestro trabajo, con una media de $1,55 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Coincidimos con otros autores [85, 93, 114, 138], en que el carcinoma mucinoso muestra un valor medio de CDA mayor que el resto de las lesiones malignas, cifra más próxima al valor del CDA descrito para las lesiones benignas. Este dato parece explicarse por el alto contenido en mucina y la menor densidad celular que presentan estos tumores.

En el otro extremo nos encontramos con el carcinoma papilar, donde hemos obtenido una media de $1,12 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, ($n=3$) inferior a la media del CDA del resto de las lesiones malignas, al igual que refieren otros autores[100].

En nuestro estudio esperábamos una correlación inversa entre el valor del CDA y los factores pronósticos que reflejan un aumento del índice mitótico, tales como, el Ki-67, el grado nuclear y los RH.

El antígeno nuclear Ki-67, es un factor clave pronóstico. Es un índice de proliferación celular que aparece durante la fase proliferativa del ciclo celular, se correlaciona con el recuento mitótico (a mayor Ki-67, mayor índice mitótico) [139] y permite estratificar pacientes en grupos de mejor o peor pronóstico. En nuestro trabajo, sin embargo, no hemos encontrado correlación entre el valor del CDA y estos criterios pronósticos clásicos y coincidimos con otros autores, en afirmar que el CDA no parece ser un buen indicador pronóstico [110, 114, 140].

En cuanto al valor del CDA y la agresividad tumoral tampoco hemos encontrado asociación estadística. En este punto los resultados publicados son muy dispares, así Yoshikawa et al [141] reseñan una media del CDA de las lesiones malignas de $1.07 \pm 0.17 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ no encontrando correlación entre el CDA y la agresividad tumoral, al igual que Kim et al ($n=62$) [114] y Wodhams et al ($n=167$)[93]. Otros autores como Costantini et al ($n=162$)[115], establecieron la correlación entre el grado tumoral y el valor del CDA, siendo significativamente menor en los tumores de grado intermedio/alto en comparación con los tumores de bajo grado.

En nuestro estudio con un tamaño muestral de $n = 334$, no hemos encontrado asociación entre el valor del CDA y el GN. Pero este trabajo ha pasado por varias etapas de investigación y recogida de datos con obtención y análisis de sus resultados. En una fase inicial con 177 pacientes y un valor medio del CDA de $1,19 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, sí que encontramos correlación entre el valor del CDA y la agresividad tumoral: los tumores con un GN alto y un Ki-67 elevado mostraron un CDA significativamente inferior ($1.15 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ y $1.09 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ respectivamente), en relación con los tumores con menor GN e índice de proliferación celular ($1.2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ y $1.20 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$). Estos datos fueron presentado en el XI Congreso Nacional de la SEDIM 2009. 11-13 junio Bilbao. Sin

embargo en el estudio actual al aumentar el tamaño muestral vemos como estas diferencias han desaparecido.

Los RE y los RP, son buenos indicadores del pronóstico tumoral, ya que la efectividad de las terapias hormonales se basa en la presencia o ausencia de los mismos. Sin embargo, comparados con otros indicadores más favorables para el pronóstico como la edad, el menor grado histológico o índice de proliferación celular bajo, los RH tienen menor peso como factor independiente pronóstico [114].

En este estudio no hemos encontrado correlación entre el valor medio del CDA y la presencia o no de RH. Sin embargo hay trabajos [142],[114] entre los que destacamos el publicado por el grupo de Kim et al [114], que han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los tumores con RE+ y RE- ($1.09 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ frente a $1.15 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ $P = .053$) con un valor medio de CDA menor en los tumores con RE+ en comparación con los que presentaron RE-. Estos autores afirman que el valor del CDA es un parámetro útil para detectar la malignidad de las lesiones pero no guarda relación con el pronóstico, ya que los RH no se consideran de forma aislada buenos indicadores pronósticos [114, 143]. Según los hallazgos realizados por Ludovini et al [143] la presencia de RE- inhibe la angiogénesis celular e induce una disminución de la perfusión lo cual afecta al valor del CDA.

Existen muy pocos trabajos que estudien la relación del CDA con la clasificación molecular. Nosotros no hemos encontrado resultados estadísticamente significativos al correlacionar el valor medio del CDA, con esta clasificación basada en parámetros IHQ. El grupo de Ji Hyun Youk[144], con un tamaño muestral de 271, correlaciona los valores de CDA con el perfil IHQ, aportando resultados que permiten diferenciar los tumores TN de los tumores con RE+ y los tumores HER2+. En su estudio emplean un valor $b = 1000$, y obtienen unos valores medios de CDA de $1,034 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ para los TN, y de $0,81 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ y $0,83 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ para los RE+ y HER2+ respectivamente. La explicación de estos resultados (el valor del CDA esperado en los TN tendría que ser inferior al encontrado en los otros subtipos moleculares), podría ser debida a la elevada IS que presentan los TN en las secuencias potenciadas en T2, que se corresponde con áreas de necrosis, lo que justifica el valor más elevado del CDA.

5.1. Factores que Afectan a la Difusión

Existe mucha variabilidad en la literatura acerca de los parámetros técnicos que pueden interferir en el cálculo del valor del CDA, lo cual se traduce en una falta de homogeneidad en los resultados publicados para determinar la agresividad tumoral del CM [93].

Muchos factores pueden afectar al CDA, algunos relacionados con los parámetros de adquisición de la imagen (susceptibilidad magnética, resolución espacial, ratio S/R, TR, TE, valor de b...) otros relacionados directamente con la fisiopatología tumoral como la densidad celular, vascularización o composición tisular de la lesión[93], y otros más controvertidos como el estado hormonal, también podrían afectar al resultado en el valor del CDA.

Tras analizar nuestros datos y realizar una revisión exhaustiva de la bibliografía, encontramos una falta de concordancia entre los resultados que podría explicarse por diferentes factores que enumeramos a continuación.

5.1.1. Supresión Grasa

Diversos autores centran su trabajo en la variabilidad del valor del CDA en función del componente graso glandular y los requisitos técnicos empleados para suprimir el efecto de la grasa en la secuencia de difusión.

Partridge et al [113] describieron que la media del valor del CDA ($n = 21$) fue de $1,59 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ para las lesiones malignas realizando los estudios de RM con supresión grasa y de $1,17 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ empleando secuencias sin supresión. De estos datos se deduce la importancia de realizar esta secuencia utilizando una adquisición con supresión grasa, ya que la grasa disminuye el valor del CDA [89], y además esta secuencia permite un mayor contraste del tumor en los mapas de difusión.

Kazama et al [145] ($n=32$), defienden la importancia de emplear una buena saturación grasa, demostrando en su estudio que existen variaciones según la técnica de supresión empleada, así ellos observan que en el 44% de sus pacientes (14/32) fue insuficiente la supresión grasa empleando CHES mientras que con la técnica STIR se conseguía una saturación en el 100% de los casos. Del mismo modo describieron variaciones en el valor

del CDA a consecuencia de la mala supresión grasa ya que el valor del CDA obtenido cuando se usa STIR fue un 4,3 % menor que empleando la técnica CHES.

Sin embargo otros autores como Wenkel et al [146] establecen que las lesiones de la mama se identifican mejor en difusión empleando CHES que si se utiliza la técnica de STIR ya que ésta disminuye el ratio S/R (señal ruido).

Baron et al [147] demostraron como el valor del CDA sufría variaciones intravoxel en aquellos estudios en los que se producía una alteración en la supresión grasa o ésta era incompleta, lo que daba como resultado unos valores de CDA más bajos de lo que cabría esperar para la lesión en sí.

Estos hallazgos nos ilustran acerca de la importancia de la supresión grasa, y la homogeneización de la señal para valorar correctamente el valor del CDA.

Nuestro trabajo se ha realizado con un equipo de GE (1,5 T), también empleado por otros autores como Kim et al [114] y Barceló [92] et al en sus investigaciones, que optimiza el TE efectivo en la secuencia de difusión. Esta optimización consigue una relación S/R adecuada que permite una correcta valoración del CDA. En nuestro estudio no hemos realizado una supresión específica de la grasa. No obstante, se ha tenido especial cuidado en no colocar el ROI cerca del borde de la lesión. Para evitar medir píxeles que contengan señal de la grasa periférica debido al desplazamiento químico. Al haber realizado nuestro estudio siempre en las mismas condiciones los resultados son homogéneos y estables en el tiempo.

5.1.2. Empleo de Gadolinio

La inyección del gadolinio antes de la secuencia de difusión es controvertida. La presencia de gadolinio produce un efecto T2 que teóricamente podría modificar el CDA incrementando ligeramente su valor.[92], no obstante el lavado de gadolinio es rápido, sobre todo en lesiones malignas, si se realiza la secuencia de difusión 15 min después de su administración, su concentración disminuye notablemente. Rubesova et al [116] no obtuvieron diferencias significativas en el CDA en las lesiones estudiadas con difusión antes y después de inyectar gadolinio.

En nuestro trabajo, la secuencia de difusión se ha realizado siempre antes del contraste intravenoso para evitar posibles interferencias.

5.1.3. Estado Hormonal

También se han descrito otros factores más controvertidos como la influencia del estado hormonal sobre el valor del CDA, describiéndose pequeñas variaciones del 5% durante la fase final del ciclo menstrual en relación con el edema estromal, que parecen disminuir el valor del CDA [148]. Sin embargo algunos autores como El Khouli et al, [91] no encontraron diferencias en el valor del CDA en función del momento del ciclo menstrual.

En nuestro estudio para evitar las consecuencias derivadas de la influencia hormonal en las mujeres fértiles, se ha realizado la RM de mama en la segunda semana del ciclo menstrual y en las mujeres menopaúsicas que recibían tratamiento hormonal sustitutivo, éste se suspendió temporalmente 15 días antes de su realización.

5.1.4. Valor b

El valor b elegido también parece influir sobre la cifra final del CDA. Según el consenso del Instituto Nacional del cáncer (INS) celebrado en 2008 en Toronto, Ontario, Canadá, durante el congreso de la Sociedad Internacional de RM en medicina, unos 100 expertos resumieron el estado del uso de la difusión en RM y aprobaron la técnica de difusión como un biomarcador de imagen útil en el cáncer, determinando además el valor b óptimo para cada región del organismo, siendo el adecuado para el estudio de la mama un valor b de entre 750- 1000. [140] No obstante sigue sin existir homogeneidad sobre el valor b reseñado en los trabajos publicados como se muestra en la tabla siguiente.

| AUTOR | AÑO | TAMAÑO MUESTRAL | MEDIA CDA (mm ² /s) | VALOR DE b (s/mm ²) |
|-------------------------|------|-----------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Kuroki et al. [94] | 2004 | 55 | 1,021 x 10 ⁻³ | 0, 1000 |
| Patridge et al. [113] | 2011 | 21 | 1,59 x 10 ⁻³ (STIR) | 0, 600 |
| Patridge et al. [113] | 2011 | 21 | 1,17x10 ⁻³ (no STIR) | 0, 600 |
| El Khouli et al. [91] | 2010 | 68 | 0,55 x 10 ⁻³ | 0, 600 |
| Kul et al [85] | 2011 | 84 | 0,75 x 10 ⁻³ | N/A |
| Marini et al. [110] | 2007 | 42 | 0,91 x 10 ⁻³ | 0, 1000 |
| Kim et al. [114] | 2009 | 62 | 1,09x10 ⁻³ | 0, 1000 |
| Baltzer et al[96] | 2009 | 39 | 1.05 x 10 ⁻³ | 0, 750, 1000/ 0,800 |
| Guo et al.[95] | 2002 | 55 | 0,97 x 10 ⁻³ | 0,1000 |
| Barceló et al [92] | 2009 | 88 | 1,12 x 10 ⁻³ | 0, 700 |
| Constantini et al [115] | 2010 | 149 | 1,03 x 10 ⁻³ | 0, 1000 |
| Rubesova et al [116] | 2006 | 65 | 0,95 x 10 ⁻³ | 0,200,400,600,800,1000 |
| Woodhams et al[93] | 2005 | 167 | 1,22 x 10 ⁻³ (CHESS) | 0,750,1000 |
| Arantes pereira et al | 2009 | 50 | 1.25 x 10 ⁻³ | 0, 250 |
| Yili et al)[119] | 2009 | 54 | 1.24 x 10 ⁻³ | 0,500 |
| Peters et al)[119, 149] | 2010 | 90 | 1.06 x 10 ⁻³ | 0,150 |
| Guo et al [120] | 2007 | 52 | 0,97 x 10 ⁻³ | 0,500/0,1000/0,2000 |
| Zhang et al [125] | 2009 | 35 | 1.24 x 10 ⁻³ | 0,500/0,1000 |
| Jin et al[118] | 2008 | 40 | 1,33 x 10 ⁻³ | 0,600 |
| Lou et al[121] | 2007 | 50 | 32 x 10 ⁻³ | 0,600 |

Tabla 22 - Diferentes Valores Medios de CDA y Valor de b Empleado

En nuestro trabajo hemos empleado un valor b 0 y 600, al igual que otros autores [91, 113, 118, 121, 150].

Para conseguir una correcta caracterización de las lesiones podemos modificar el valor b que nos permita obtener un CDA óptimo. El CDA además de reflejar el movimiento browniano de las moléculas de agua (movimiento incoherente), se encuentra influenciado por la circulación de la sangre capilar (movimiento coherente), éste efecto de perfusión influye sobre el valor del CDA y puede modularse cambiando los valores de b , siendo menor con valores de b elevado.

Le Bihan et al [86], describieron como la imagen en difusión se encuentra contaminada por estos efectos de la microcirculación (perfusión) y proponen que se debe emplear un valor de b que se encuentre al menos entre 500-800 s/mm^2 para separar los efectos de difusión de los efectos de perfusión.

Es importante no emplear un valor de b muy bajo ya que cuando empleamos un valor b por debajo de 400 mm/s^2 la perfusión afecta al estudio de difusión. Los tumores malignos presentan mayor perfusión que los benignos por eso puede producirse un incremento en el valor del CDA si se emplean valores de b pequeños [85, 151]. Los valores de b bajos también aumentan el efecto T2 Shine Trought y pueden dar falsos positivos.

Como regla general, aquellas lesiones con una elevada IS en T2, como los quistes, presentan una elevada IS en las imágenes en difusión, en estos casos es útil emplear los mapas de CDA para evitar este efecto (T2 Shine Trought) en los cuales una hiperseñal indica que no existe restricción a la difusión y por tanto excluye que se trate de una lesión maligna.

Con valores b altos disminuye el ratio S/R el cual puede interferir con el CDA. El reto se encuentra en obtener un valor b óptimo entre la detección de la lesión y la caracterización de la misma. A continuación mostramos en la tabla 23, las consecuencias de emplear un valor de b alto/ bajo y su influencia sobre el valor del CDA.

| VALOR DE b | |
|--------------------------------------|------------------------------------|
| ALTO | BAJO |
| Disminuye el valor del CDA | Aumenta el valor del CDA |
| Disminuye el efecto de perfusión | Aumenta el efecto de perfusión |
| Disminuye el efecto T2 Trought Shine | Aumenta el efecto T2 Trought Shine |
| Más difícil detectar lesiones | Más fácil detectar lesiones |
| Peor relación señal / ruido | Buena relación señal ruido |
| Mayor potenciación en difusión | Menor potenciación en difusión |
| Menor potenciación en T2 | Mayor potenciación en T2 |

Tabla 23 - Variación del CDA en Función del Valor de b

Mostramos a continuación una tabla donde se expone los factores que influyen sobre el valor del CDA (tabla 24).

| VALOR DE CDA | |
|-------------------------------|------------------------------|
| MAYOR CDA | MENOR CDA |
| Cuando el valor de b es bajo | Cuando el valor de b es alto |
| Con supresión grasa | Sin supresión grasa |
| Necrosis | Hiper celularidad |
| Hemorragia | Edema |
| Artefactos de susceptibilidad | Inflamación |

Tabla 24 - Factores que influyen sobre el valor del CDA

5.2. Puntos Claves

- La difusión permite obtener información cuantitativa y cualitativa del CM en una única secuencia, empleando un tiempo de examen corto sin necesidad de contraste iv, sin riesgos para el paciente y sin utilizar radiaciones ionizantes.
- Existen muchos estudios sobre la difusión y el valor del CDA aplicados a la RM de mama, la mayoría tiene un tamaño muestral pequeño. Nuestro trabajo presenta un tamaño muestral superior al de los estudios publicados y relaciona el valor del CDA con factores pronósticos y parámetros IHQ del CM.
- Múltiples parámetros modifican el valor del CDA y son responsables de la falta de homogeneidad de los datos publicados. Actualmente la reproductibilidad de los resultados es inconsistente, se requiere de mayor sofisticación de las herramientas de software que permitan un análisis más específico de los tejidos tumorales.
- La nueva clasificación del CM incluye 10 subtipos moleculares que asocian diferentes pronósticos. El futuro de la RM se basa en conseguir un desarrollo paralelo a los avances genéticos y epigenéticos, que marcan la heterogeneidad del CM.
- Hablar de CM es pensar en presente con la mirada puesta en el futuro. Es trabajar dentro de los equipos multidisciplinares para alcanzar un tratamiento individualizado. Es trabajar con la imagen morfológica, estudiar los cambios dinámicos y los mapas de difusión, para correlacionar estos resultados con los parámetros tumorales y poder alcanzar un mejor conocimiento del CM [152].

6. CONCLUSIONES

- No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre el valor del CDA y los parámetros anatomopatológicos. Tampoco hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre el valor del CDA y los parámetros inmunohistoquímicos que determinan la actual clasificación en subtipos moleculares de CM. Por lo tanto el CDA no es un marcador de utilidad para distinguir los subgrupos de CM desde un punto de vista anatomopatológico o inmunohistoquímico.
- No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre el valor del CDA y los marcadores de agresividad tumoral, por lo tanto el valor del CDA no es un marcador de agresividad tumoral.
- Existen múltiples factores que influyen sobre el valor final del CDA como la secuencia, la adquisición, el valor de b y el estado hormonal, lo que condiciona una falta de homogeneidad en los trabajos publicados.

En conclusión, el CDA con el desarrollo tecnológico actual no puede considerarse un buen indicador pronóstico del CM.

ANEXO I

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|----|----|------------------------------|----|----|------------------------------|----|----|---------------------------|----|----|------------------|----|----|--------------------------------|----|----|------------------------|----|----|---------------------|----|----|---|
|  <p>HOSPITAL UNIVERSITARIO "MIGUEL SERVET"</p> <p>Pº Isabel la Católica, 1-3 50009 ZARAGOZA</p> <p>Servicio de Radiodiagnóstico</p> | Apellidos..... Nombre..... Sexo..... Fecha de nacimiento..... Nº Historia..... Afiliación..... Domicilio..... Población..... Teléfono..... | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LOS PROCEDIMIENTOS INTERVENCIONISTAS DE MAMA | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Médico informante que prescribe la prueba: Fecha | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| DECLARACIONES Y FIRMAS | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Las maniobras intervencionistas en mama (punción-biopsia por métodos PAAF, BAG o mamotomía) se realizan con el fin de obtener células o tejido mamario que permitan, ante imágenes mamográficas o ecográficas anormales o sospechosas, una correcta identificación de la naturaleza de la lesión, determinando en el estudio microscópico posterior si se trata de un proceso benigno o maligno.</p> | <p>Declaro que he sido informado suficientemente de la técnica que se me va a realizar, así como de sus riesgos y complicaciones más frecuentes, tanto de tipo general como derivados de mi situación concreta. Estoy satisfecho con la información recibida, he podido formular las preguntas que he creído convenientes, me han aclarado todas las dudas planteadas y se que en cualquier momento puedo revocar mi consentimiento. Por ello, doy mi consentimiento para que se me realice dicha técnica.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>S trata de procedimientos denominados "mínimamente invasivos", realizados en régimen ambulatorio, administrando previamente anestesia local con el fin de evitar el dolor. La localización de la lesión se realiza mediante el cálculo estereotáxico por ordenador, obteniendo la muestra de células o tejido con agujas especiales que disponen de un sistema de extracción automático</p> | <p>Firma del paciente Firma del médico prescriptor Firma radiólogo</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>La exploración puede durar entre 30 y 45 minutos y los riesgos del procedimiento son mínimos. No obstante no puede descartarse, de forma ocasional, el que se produzca el sangrado en la zona de toma de tejido, con formación de hematoma siendo necesaria la sutura del vaso sangrante, así como la posibilidad de infección de la herida a pesar de manejar material y medios estériles, al igual que en cualquier procedimiento quirúrgico.</p> | <p>TUTOR LEGAL O FAMILIAR D/Dª DNI y en calidad de, es consciente de que el paciente cuyos datos figuran en el encabezamiento, no es competente para decidir en este momento, por lo que asume la responsabilidad de la decisión. He sido suficientemente informado de la técnica que se le va a realizar y otorgo expresamente mi consentimiento para dicha exploración, que podré retirar en el momento que lo desee.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Estas maniobras no son curativas sino diagnósticas. Por ello y en dependencia del resultado del análisis del tejido, puede ser necesario recurrir posteriormente a una biopsia excisional con vistas a una resección quirúrgica mas amplia.</p> | <p>Firma del tutor o familiar</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Las maniobras intervencionistas mínimamente invasivas son, en la actualidad, la única alternativa a la biopsia quirúrgica para determinar con exactitud la naturaleza de una lesión de la mama.</p> | <p>.....</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Responda al siguiente cuestionario marcando lo que proceda</p> <table border="0"> <tr> <td>¿Es diabético?</td> <td>Si</td> <td>No</td> </tr> <tr> <td>¿Padece enfermedad hepática?</td> <td>Si</td> <td>No</td> </tr> <tr> <td>¿Padece enfermedad cardíaca?</td> <td>Si</td> <td>No</td> </tr> <tr> <td>¿Suele tener hemorragias?</td> <td>Si</td> <td>No</td> </tr> <tr> <td>¿Tiene alergias?</td> <td>Si</td> <td>No</td> </tr> <tr> <td>¿Toma habitualmente aspirinas?</td> <td>Si</td> <td>No</td> </tr> <tr> <td>¿Toma anticoagulantes?</td> <td>Si</td> <td>No</td> </tr> <tr> <td>¿Toma antibióticos?</td> <td>Si</td> <td>No</td> </tr> </table> | ¿Es diabético? | Si | No | ¿Padece enfermedad hepática? | Si | No | ¿Padece enfermedad cardíaca? | Si | No | ¿Suele tener hemorragias? | Si | No | ¿Tiene alergias? | Si | No | ¿Toma habitualmente aspirinas? | Si | No | ¿Toma anticoagulantes? | Si | No | ¿Toma antibióticos? | Si | No | <p>Por la presente, anulo cualquier autorización plasmada en el presente impreso, que queda sin efecto a partir de este momento. Me han sido explicadas, y entiendo y asumo, las repercusiones que sobre la evolución de mi proceso ello pudiera derivar.</p> <p>Firma del paciente Fecha o representante legal</p> |
| ¿Es diabético? | Si | No | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Padece enfermedad hepática? | Si | No | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Padece enfermedad cardíaca? | Si | No | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Suele tener hemorragias? | Si | No | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Tiene alergias? | Si | No | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Toma habitualmente aspirinas? | Si | No | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Toma anticoagulantes? | Si | No | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Toma antibióticos? | Si | No | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>03.123</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

ANEXO II

SERVICIO DE RADIODIAGNOSTICO

La Resonancia Magnética (RM) es un procedimiento diagnóstico para obtener imágenes de diferentes tejidos y órganos del cuerpo, siendo especialmente útil en la valoración de tejidos blandos. Los aparatos de RM funcionan con un imán de gran intensidad y ondas de radiofrecuencia, no utilizando ningún tipo de ondas radioactivas. Como consecuencia de la intensidad del campo magnético existen ciertas limitaciones o contraindicaciones para su uso, bien por las distorsiones que produce en las imágenes (ejemplo de cuerpos metálicos como prótesis, etc.) bien por los peligros potenciales para el paciente (ejemplo de movilización de implantes, válvulas, etc.), por lo que es imprescindible que Ud. cumplimente en su totalidad este impreso.

Datos personales: APELLIDOS:

NOMBRE:Nº Hª.....

EDAD: PESO:

Por favor, indique si tiene alguna de éstas circunstancias:

- Marcapasos cardíaco si no
- Válvula cardíaca artificial si no
- Reservorio de administración de medicamentos si no
- Implante de neuroestimuladores si no
- Implante coclear o prótesis de oído interno si no
- Filtros, alambres o suturas vasculares si no
- Algún otro implante metálico si no
- Restos metálicos de metralla, partículas metálicas, etc. si no
- Dispositivo intrauterino (DIU) si no
- Está embarazada o sospecha estarlo si no
- Alergias conocidas si no
- Operaciones previas si no

Testifico que, hasta donde conozco, la información proporcionada es correcta y autorizo a que me sea realizada la exploración si no existen contraindicaciones formales para ello:

FIRMADO (paciente, pariente próximo o tutor):

Firmado:

.....
Zaragoza a..... de..... de 2013__

ANEXO III



COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN
CLÍNICA DE ARAGÓN (CEICA)
Avda. San Juan Bosco, 19
50009 Zaragoza

Dña. María González Hinjos, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón,

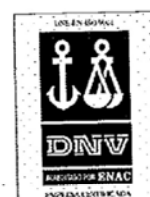
CERTIFICA

Que el CEICA ha revisado la Tesis Doctoral titulada "Técnica de difusión en resonancia magnética aplicada al cáncer de mama: camino de un futuro más predictivo y menos invasivo", realizada por Dña. Celia Bernal Lafuente y este CEIC no encuentra ningún problema ético en su realización.

Lo que firmo en Zaragoza, a 24 de abril de 2013.



María González Hinjos



7. BIBLIOGRAFÍA

1. Abdulrahman, G.O., Jr. and G.A. Rahman, *Epidemiology of breast cancer in Europe and Africa*. J Cancer Epidemiol, 2012. **2012**: p. 915610.
2. Saslow, D., et al., *American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography*. CA Cancer J Clin, 2007. **57**(2): p. 75-89.
3. *La situación del cáncer en España*. Centro de Epidemiología. Instituto Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo; . 2005.
4. Van Schoor, G., et al., *Increasingly strong reduction in breast cancer mortality due to screening*. Br J Cancer, 2011. **104**(6): p. 910-4.
5. Ziegler, R.G., et al., *Migration patterns and breast cancer risk in Asian-American women*. J Natl Cancer Inst, 1993. **85**(22): p. 1819-27.
6. Kluttig, A. and A. Schmidt-Pokrzywniak, *Established and Suspected Risk Factors in Breast Cancer Aetiology*. Breast Care (Basel), 2009. **4**(2): p. 82-87.
7. Berstein, L.M., *Endocrinology of the wild and mutant BRCA1 gene and types of hormonal carcinogenesis*. Future Oncol, 2008. **4**(1): p. 23-39.
8. Gonzalez-Hormazabal, P., et al., *Spectrum of BRCA1/2 point mutations and genomic rearrangements in high-risk breast/ovarian cancer Chilean families*. Breast Cancer Res Treat, 2011. **126**(3): p. 705-16.
9. Boyd, N.F., et al., *Mammographic density and the risk and detection of breast cancer*. N Engl J Med, 2007. **356**(3): p. 227-36.
10. Miki, Y., et al., *A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1*. Science, 1994. **266**(5182): p. 66-71.
11. Broeders, M.J. and A.L. Verbeek, *Breast cancer epidemiology and risk factors*. Q J Nucl Med, 1997. **41**(3): p. 179-88.
12. Ibarluzea Jm, J., et al., *Breast cancer risk and the combined effect of environmental estrogens*. Cancer Causes Control, 2004. **15**(6): p. 591-600.
13. Pollan, M., et al., *Recent changes in breast cancer incidence in Spain, 1980-2004*. J Natl Cancer Inst, 2009. **101**(22): p. 1584-91.
14. Schopper, D. and C. de Wolf, *How effective are breast cancer screening programmes by mammography? Review of the current evidence*. Eur J Cancer, 2009. **45**(11): p. 1916-23.
15. *American Cancer Society.: Cancer Facts and Figures 2012*. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2012. Available online . Last accessed June 14, 2012. .
16. Márquez MC, M.S.S., *Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2009. Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad y Política Social. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, 2009.*
17. Mellado Rodriguez, O.L., *Cribado de cáncer de mama. Estado actual*. Radiología, 2012. **55**(4): p. 305-314.
18. Castells X, S.M., Ascunce N, Salas D, Zubizarreta R, Casamitjana M, coordinadores., *Descripción del cribado de cáncer en España. ~ Proyecto DESCRIC. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo. Agencia d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mediques de Catalunya; . 2007. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, AATRM núm. 2006/01.*

19. Vainio H, B.F., *Ed International Agency for Research on Cancer. Screening techniques. En: IARC, editor. Breast Cancer Screening. IARC Handbook of Cancer Prevention. Lyon: IARC Press; 2002. p. 25---46. 2002: p. 25-46.*
20. Ministerio de Sanidad, C.-I.d.S.C.I., *Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS): Cribado poblacional de Cáncer de Mama mediante Mamografía. Madrid: AETS-Instituto de Salud Carlos II; . 1995.*
21. Mellado Rodríguez M, O.L.A., *Cribado de cáncer de mama. Estado actual. Radiología. Radiologia, 2012: p. 10.*
22. Force., U.P.T., *Screening for breast cancer: US Preventive Task Force recommendation statement. Ann Intern Med, 2009. 26: p. 151-716.*
23. Smith, R.A., et al., *American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer. CA Cancer J Clin, 2000. 50(1): p. 34-49.*
24. Smith, R.A., et al., *American Cancer Society guidelines for breast cancer screening: update 2003. CA Cancer J Clin, 2003. 53(3): p. 141-69.*
25. Ciriza, A., *Managing patients with high risk for breast cancer. Radiologia 2010. 52(S1): p. 4.*
26. Tian, X.S., et al., *Clinicopathologic and prognostic characteristics of triple-negative breast cancer. Onkologie, 2008. 31(11): p. 610-4.*
27. Carey, L.A., et al., *Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. JAMA, 2006. 295(21): p. 2492-502.*
28. Keam, B., et al., *Prognostic impact of clinicopathologic parameters in stage II/III breast cancer treated with neoadjuvant docetaxel and doxorubicin chemotherapy: paradoxical features of the triple negative breast cancer. BMC Cancer, 2007. 7: p. 203.*
29. Perou, C.M., et al., *Molecular portraits of human breast tumours. Nature, 2000. 406(6797): p. 747-52.*
30. Sorlie, T., et al., *Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001. 98(19): p. 10869-74.*
31. Goldhirsch, A., et al., *Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. Ann Oncol, 2011. 22(8): p. 1736-47.*
32. Wolff, A.C., et al., *American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. Arch Pathol Lab Med, 2007. 131(1): p. 18-43.*
33. Cheang, M.C., et al., *Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. J Natl Cancer Inst, 2009. 101(10): p. 736-50.*
34. Millikan, R.C., et al., *Epidemiology of basal-like breast cancer. Breast Cancer Res Treat, 2008. 109(1): p. 123-39.*
35. Phipps, A.I., et al., *Reproductive history and oral contraceptive use in relation to risk of triple-negative breast cancer. J Natl Cancer Inst, 2011. 103(6): p. 470-7.*
36. Aebi, S., et al., *Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol, 2011. 22 Suppl 6: p. vi12-24.*
37. Aebi, S., et al., *Differential efficacy of three cycles of CMF followed by tamoxifen in patients with ER-positive and ER-negative tumors: long-term follow up on IBCSG Trial IX. Ann Oncol, 2011. 22(9): p. 1981-7.*

38. Sorlie, T., et al., *Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003. **100**(14): p. 8418-23.
39. Kennecke, H., et al., *Metastatic behavior of breast cancer subtypes*. J Clin Oncol, 2010. **28**(20): p. 3271-7.
40. Hatake, K., N. Tokudome, and Y. Ito, *Next generation molecular targeted agents for breast cancer: focus on EGFR and VEGFR pathways*. Breast Cancer, 2007. **14**(2): p. 132-49.
41. Liedtke, C., et al., *Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer*. J Clin Oncol, 2008. **26**(8): p. 1275-81.
42. Carey, L.A., et al., *The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes*. Clin Cancer Res, 2007. **13**(8): p. 2329-34.
43. Rouzier, R., et al., *Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy*. Clin Cancer Res, 2005. **11**(16): p. 5678-85.
44. Cleator, S., W. Heller, and R.C. Coombes, *Triple-negative breast cancer: therapeutic options*. Lancet Oncol, 2007. **8**(3): p. 235-44.
45. Rakha, E.A., et al., *Prognostic markers in triple-negative breast cancer*. Cancer, 2007. **109**(1): p. 25-32.
46. Prat, A., et al., *Prognostic significance of progesterone receptor-positive tumor cells within immunohistochemically defined luminal a breast cancer*. J Clin Oncol, 2013. **31**(2): p. 203-9.
47. Dawson, S.J., et al., *A new genome-driven integrated classification of breast cancer and its implications*. EMBO J, 2013. **32**(5): p. 617-28.
48. Sandoval, J., et al., *Genome-wide DNA methylation profiling predicts relapse in childhood B-cell acute lymphoblastic leukaemia*. Br J Haematol, 2013. **160**(3): p. 406-9.
49. Aparicio, S. and C. Caldas, *The implications of clonal genome evolution for cancer medicine*. N Engl J Med, 2013. **368**(9): p. 842-51.
50. Curtis, C., et al., *The genomic and transcriptomic architecture of 2,000 breast tumours reveals novel subgroups*. Nature, 2012. **486**(7403): p. 346-52.
51. Kerlikowske, K., *Efficacy of screening mammography among women aged 40 to 49 years and 50 to 69 years: comparison of relative and absolute benefit*. J Natl Cancer Inst Monogr, 1997(22): p. 79-86.
52. Kriege, M., et al., *Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition*. N Engl J Med, 2004. **351**(5): p. 427-37.
53. Mandelson, M.T., et al., *Breast density as a predictor of mammographic detection: comparison of interval- and screen-detected cancers*. J Natl Cancer Inst, 2000. **92**(13): p. 1081-7.
54. SERAM., ed. *BI-RADS. Atlas de diagnóstico por la imagen de mama*. American Collage of Radiology., ed. I. SERAM. 2006.
55. Sardanelli, F. and F. Podo, *Breast MR imaging in women at high-risk of breast cancer. Is something changing in early breast cancer detection?* Eur Radiol, 2007. **17**(4): p. 873-87.
56. Carreira Gómez, M.C., *RM mamaria en la estadificación preoperatoria del carcinoma de mama. Aplicación en subgrupos de pacientes*.
57. Orel, S.G., *MR imaging of the breast*. Magn Reson Imaging Clin N Am, 2001. **9**(2): p. 273-88, v.

58. Kuhl, C.K., *The "coming of age" of nonmammographic screening for breast cancer*. JAMA, 2008. **299**(18): p. 2203-5.
59. Kuhl, C.K., et al., *Breast MR imaging screening in 192 women proved or suspected to be carriers of a breast cancer susceptibility gene: preliminary results*. Radiology, 2000. **215**(1): p. 267-79.
60. Kriege, M., et al., *Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition*. N Engl J Med, 2004. **351**(5): p. 427-37.
61. Tilanus-Linthorst, M.M., et al., *Earlier detection of breast cancer by surveillance of women at familial risk*. Eur J Cancer, 2000. **36**(4): p. 514-9.
62. Warner, E., et al., *Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination*. JAMA, 2004. **292**(11): p. 1317-25.
63. Stoutjesdijk, M.J., et al., *Magnetic resonance imaging and mammography in women with a hereditary risk of breast cancer*. J Natl Cancer Inst, 2001. **93**(14): p. 1095-102.
64. Warner, E., et al., *Comparison of breast magnetic resonance imaging, mammography, and ultrasound for surveillance of women at high risk for hereditary breast cancer*. J Clin Oncol, 2001. **19**(15): p. 3524-31.
65. Leach, M.O., et al., *Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS)*. Lancet, 2005. **365**(9473): p. 1769-78.
66. Trecate, G., et al., *Breast MRI screening in patients with increased familial and/or genetic risk for breast cancer: a preliminary experience*. Tumori, 2003. **89**(2): p. 125-31.
67. Heywang, S.H., et al., *MR imaging of the breast with Gd-DTPA: use and limitations*. Radiology, 1989. **171**(1): p. 95-103.
68. Kaiser, W.A. and E. Zeitler, *MR imaging of the breast: fast imaging sequences with and without Gd-DTPA. Preliminary observations*. Radiology, 1989. **170**(3 Pt 1): p. 681-6.
69. Yeh, E.D., *Breast magnetic resonance imaging: current clinical indications*. Magn Reson Imaging Clin N Am, 2010. **18**(2): p. 155-69, vii.
70. Sardanelli, F., et al., *Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group*. Eur J Cancer, 2010. **46**(8): p. 1296-316.
71. Weissleder, R., *Molecular imaging: exploring the next frontier*. Radiology, 1999. **212**(3): p. 609-14.
72. Avril, N., et al., *Glucose metabolism of breast cancer assessed by 18F-FDG PET: histologic and immunohistochemical tissue analysis*. J Nucl Med, 2001. **42**(1): p. 9-16.
73. Francisco Eleta, J.S.R., Fernando Ogresta, Martín Eleta., *IMÁGENES MOLECULARES: MORFOLOGÍA Y FUNCIÓN*. . REV. ARGENT. RADIOL. , 2004. **68**.
74. Herrero, J.C., *Resonancia magnética de mama: estado actual y aplicación clínica*. Radiol, 2011. **53**(1): p. 27-38.
75. Agrawal, G., et al., *Significance of breast lesion descriptors in the ACR BI-RADS MRI lexicon*. Cancer, 2009. **115**(7): p. 1363-80.

76. Kuhl, C.K., H.H. Schild, and N. Morakkabati, *Dynamic bilateral contrast-enhanced MR imaging of the breast: trade-off between spatial and temporal resolution*. Radiology, 2005. **236**(3): p. 789-800.
77. Morris, E.A., *Breast MR imaging lexicon updated*. Magn Reson Imaging Clin N Am, 2006. **14**(3): p. 293-303, v.
78. Camps, J., *Resonancia Magnética de la mama: Estado actual y aplicación clínica*. Radiología, 2011. **53**(1): p. 11.
79. Wiener, J.I., et al., *Assessment of suspected breast cancer by MRI: a prospective clinical trial using a combined kinetic and morphologic analysis*. AJR Am J Roentgenol, 2005. **184**(3): p. 878-86.
80. Kuhl, C.K., et al., *Dynamic breast MR imaging: are signal intensity time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions?* Radiology, 1999. **211**(1): p. 101-10.
81. Belkic, K., *Current dilemmas and future perspectives for breast cancer screening with a focus on optimization of magnetic resonance spectroscopic imaging by advances in signal processing*. Isr Med Assoc J, 2004. **6**(10): p. 610-8.
82. Qayyum, A., *Diffusion-weighted imaging in the abdomen and pelvis: concepts and applications*. Radiographics, 2009. **29**(6): p. 1797-810.
83. Saremi, F., et al., *Characterization of genitourinary lesions with diffusion-weighted imaging*. Radiographics, 2009. **29**(5): p. 1295-317.
84. Ahualli, J., *Aspectos generales de las secuencias de difusión de imagen en RM*. RAR, 2010. **74**(3): p. 227-237.
85. Kul, S., et al., *Contribution of diffusion-weighted imaging to dynamic contrast-enhanced MRI in the characterization of breast tumors*. AJR Am J Roentgenol, 2011. **196**(1): p. 210-7.
86. Le Bihan, D., et al., *Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging*. Radiology, 1988. **168**(2): p. 497-505.
87. Le Bihan, D., et al., *MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders*. Radiology, 1986. **161**(2): p. 401-7.
88. Moseley, M.E., et al., *Diffusion-weighted MR imaging of acute stroke: correlation with T2-weighted and magnetic susceptibility-enhanced MR imaging in cats*. AJNR Am J Neuroradiol, 1990. **11**(3): p. 423-9.
89. Englander, S.A., et al., *Diffusion imaging of human breast*. NMR Biomed, 1997. **10**(7): p. 348-52.
90. Maier, C.F., et al., *Quantitative diffusion imaging in implanted human breast tumors*. Magn Reson Med, 1997. **37**(4): p. 576-81.
91. Ei Khouli, R.H., et al., *Diffusion-weighted imaging improves the diagnostic accuracy of conventional 3.0-T breast MR imaging*. Radiology, 2010. **256**(1): p. 64-73.
92. Barcelo, J., et al., *[Breast MRI: the usefulness of diffusion-weighted sequences for differentiating between benign and malignant lesions]*. Radiología, 2009. **51**(5): p. 469-76.
93. Woodhams, R., et al., *Diffusion-weighted imaging of malignant breast tumors: the usefulness of apparent diffusion coefficient (ADC) value and ADC map for the detection of malignant breast tumors and evaluation of cancer extension*. J Comput Assist Tomogr, 2005. **29**(5): p. 644-9.

94. Kuroki, Y., et al., *Diffusion-weighted imaging of breast cancer with the sensitivity encoding technique: analysis of the apparent diffusion coefficient value*. Magn Reson Med Sci, 2004. **3**(2): p. 79-85.
95. Guo, Y., et al., *Differentiation of clinically benign and malignant breast lesions using diffusion-weighted imaging*. J Magn Reson Imaging, 2002. **16**(2): p. 172-8.
96. Baltzer, P.A., et al., *Diffusion-weighted imaging (DWI) in MR mammography (MRM): clinical comparison of echo planar imaging (EPI) and half-Fourier single-shot turbo spin echo (HASTE) diffusion techniques*. Eur Radiol, 2009. **19**(7): p. 1612-20.
97. Hagmann, P., et al., *Understanding diffusion MR imaging techniques: from scalar diffusion-weighted imaging to diffusion tensor imaging and beyond*. Radiographics, 2006. **26 Suppl 1**: p. S205-23.
98. Jacobs, M.A., T.S. Ibrahim, and R. Ouwerkerk, *AAPM/RSNA physics tutorials for residents: MR imaging: brief overview and emerging applications*. Radiographics, 2007. **27**(4): p. 1213-29.
99. P., S., *Difusión por resonancia magnética: bases y aplicaciones oncológicas en órganos extracraneanos*. Rev Chil Radiol, 2009. **15 Supl(1)**: p. s17-s24.
100. Mintorovitch, J., et al., *Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of acute focal cerebral ischemia: comparison of signal intensity with changes in brain water and Na⁺,K⁽⁺⁾-ATPase activity*. J Cereb Blood Flow Metab, 1994. **14**(2): p. 332-6.
101. Thoeny, H.C., et al., *Effect of vascular targeting agent in rat tumor model: dynamic contrast-enhanced versus diffusion-weighted MR imaging*. Radiology, 2005. **237**(2): p. 492-9.
102. Warach, S., et al., *Acute human stroke studied by whole brain echo planar diffusion-weighted magnetic resonance imaging*. Ann Neurol, 1995. **37**(2): p. 231-41.
103. Sumi, M., et al., *Discrimination of metastatic cervical lymph nodes with diffusion-weighted MR imaging in patients with head and neck cancer*. AJNR Am J Neuroradiol, 2003. **24**(8): p. 1627-34.
104. Sinha, S., et al., *In vivo diffusion-weighted MRI of the breast: potential for lesion characterization*. J Magn Reson Imaging, 2002. **15**(6): p. 693-704.
105. Kauppinen, R.A., *Monitoring cytotoxic tumour treatment response by diffusion magnetic resonance imaging and proton spectroscopy*. NMR Biomed, 2002. **15**(1): p. 6-17.
106. Chenevert, T.L., et al., *Diffusion magnetic resonance imaging: an early surrogate marker of therapeutic efficacy in brain tumors*. J Natl Cancer Inst, 2000. **92**(24): p. 2029-36.
107. Lyng, H., O. Haraldseth, and E.K. Rofstad, *Measurement of cell density and necrotic fraction in human melanoma xenografts by diffusion weighted magnetic resonance imaging*. Magn Reson Med, 2000. **43**(6): p. 828-36.
108. Chen, X., et al., *Meta-analysis of quantitative diffusion-weighted MR imaging in the differential diagnosis of breast lesions*. BMC Cancer, 2010. **10**: p. 693.
109. Poustchi-Amin, M., et al., *Principles and applications of echo-planar imaging: a review for the general radiologist*. Radiographics, 2001. **21**(3): p. 767-79.
110. Marini, C., et al., *Quantitative diffusion-weighted MR imaging in the differential diagnosis of breast lesion*. Eur Radiol, 2007. **17**(10): p. 2646-55.

111. Whittaker, C.S., et al., *Diffusion-weighted MR imaging of female pelvic tumors: a pictorial review*. Radiographics, 2009. **29**(3): p. 759-74; discussion 774-8.
112. cols., S.S.y., *Difusión por resonancia magnética: Bases y aplicaciones oncológicas en órganos extracraneanos*. Rev Chil Radiol, 2009. **15 Supl** : ((1)): p. s17-s24.
113. Partridge, S.C., et al., *Diffusion-weighted MRI: influence of intravoxel fat signal and breast density on breast tumor conspicuity and apparent diffusion coefficient measurements*. Magn Reson Imaging, 2011. **29**(9): p. 1215-21.
114. Kim, S.H., et al., *Diffusion-weighted imaging of breast cancer: correlation of the apparent diffusion coefficient value with prognostic factors*. J Magn Reson Imaging, 2009. **30**(3): p. 615-20.
115. Costantini, M., et al., *Diffusion-weighted imaging in breast cancer: relationship between apparent diffusion coefficient and tumour aggressiveness*. Clin Radiol, 2010. **65**(12): p. 1005-12.
116. Rubesova, E., et al., *Quantitative diffusion imaging in breast cancer: a clinical prospective study*. J Magn Reson Imaging, 2006. **24**(2): p. 319-24.
117. Huang X, D.H., Zhang Y, Zhang Y, *The value of MR diffusion-weighted imaging in diagnosing the benign and malignant breast lesions*. J Pract Radiol 2008. **24**: p. 526-533.
118. Jin G, C.Y., An N, Li X, Liu M, Wang J, *Clinical application of diffusionweightedimaging with ASSET technique for breast lesions*. . Clin Radiol, 2008. **27**(796-799).
119. Tang J, Y.F., Zhou M, Ye F, Xu P, *Comparative study of diffusion weighted imaging and dynamic contrast enhancement MRI for the detection of small breast cancers*. Chin J Radiol, 2008. **42**: p. 152-156.
120. Gu Y, F.X., Tang F, Peng W, Mao J, Yang W, *Diffusion-weighted MRI in the breast: lesion characterization and parameter selection*. . Chin J Radiol, 2007. **2007**(41): p. 451-456.
121. Lou L, Z.J., Shi G, *The application of MR diffusion weighted imaging in differentiation of benign from malignant breast lesions*. . Clin Radiol, 2007. **26**: p. 350-353.
122. Luo, J.D., et al., *[Application of diffusion weighted magnetic resonance imaging to differential diagnosis of breast diseases]*. Ai Zheng, 2007. **26**(2): p. 168-71.
123. Zhao B, C.S., Gao PH, Peng HJ, *The research on distinguishing benign from malignant breast lesions by diffusion-weighted MR imaging*. . Chin J Radiol 2005. **39**: p. 497-500.
124. Li J, Z.X., Cao K, Sun Y, Shan J, OuYang T, *Clinical evaluation of combining dynamic contrast-enhanced MR imaging and diffusionweighted MR imaging for diagnosis of breast lesion*. . Chinese Journal of Medical Imaging technology, 2005. **21**: p. 1821-1825.
125. Zhang Yili, H.X., Du Hongwen, Zhang Yun1, Chen Xin, Wang Peng and Guo Youmin, *The value of diffusion-weighted imaging in assessing the ADC changes of tissues adjacent to breast carcinoma*. BMC Cancer, 2009. **9**: p. 18.
126. Carter, C.L., C. Allen, and D.E. Henson, *Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases*. Cancer, 1989. **63**(1): p. 181-7.
127. Page, D.L., *Prognosis and breast cancer. Recognition of lethal and favorable prognostic types*. Am J Surg Pathol, 1991. **15**(4): p. 334-49.

128. Palmer, M.K., J.P. Lythgoe, and A. Smith, *Prognostic factors in breast cancer*. Br J Surg, 1982. **69**(12): p. 697-8.
129. Ross, R.J., et al., *Nuclear magnetic resonance imaging and evaluation of human breast tissue: preliminary clinical trials*. Radiology, 1982. **143**(1): p. 195-205.
130. Koh, D.M. and D.J. Collins, *Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology*. AJR Am J Roentgenol, 2007. **188**(6): p. 1622-35.
131. Hatakenaka, M., et al., *Apparent diffusion coefficients of breast tumors: clinical application*. Magn Reson Med Sci, 2008. **7**(1): p. 23-9.
132. Peters, N.H., et al., *Quantitative diffusion weighted imaging for differentiation of benign and malignant breast lesions: the influence of the choice of b-values*. J Magn Reson Imaging, 2010. **31**(5): p. 1100-5.
133. Lo, G.G., et al., *Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of breast lesions: first experiences at 3 T*. J Comput Assist Tomogr, 2009. **33**(1): p. 63-9.
134. Pereira, F.P., et al., *Assessment of breast lesions with diffusion-weighted MRI: comparing the use of different b values*. AJR Am J Roentgenol, 2009. **193**(4): p. 1030-5.
135. Yili, Z., et al., *The value of diffusion-weighted imaging in assessing the ADC changes of tissues adjacent to breast carcinoma*. BMC Cancer, 2009. **9**: p. 18.
136. Stadlbauer, A., et al., *Diffusion-weighted MR imaging with background body signal suppression (DWIBS) for the diagnosis of malignant and benign breast lesions*. Eur Radiol, 2009. **19**(10): p. 2349-56.
137. Bogner, W., et al., *Diffusion-weighted MR for differentiation of breast lesions at 3.0 T: how does selection of diffusion protocols affect diagnosis?* Radiology, 2009. **253**(2): p. 341-51.
138. Thomassin- Naggara I, e.a., *Diffusion-weighted MR imaging of the breasts: Advantages and pitfalls*. Eur J Radiol, 2012.
139. Ding, S.L., et al., *Expression of estrogen receptor-alpha and Ki67 in relation to pathological and molecular features in early-onset infiltrating ductal carcinoma*. J Biomed Sci, 2004. **11**(6): p. 911-9.
140. Padhani, A.R., et al., *Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: consensus and recommendations*. Neoplasia, 2009. **11**(2): p. 102-25.
141. Yoshikawa, M.I., et al., *Comparison of breast cancer detection by diffusion-weighted magnetic resonance imaging and mammography*. Radiat Med, 2007. **25**(5): p. 218-23.
142. Jeh, S.K., et al., *Correlation of the apparent diffusion coefficient value and dynamic magnetic resonance imaging findings with prognostic factors in invasive ductal carcinoma*. J Magn Reson Imaging, 2011. **33**(1): p. 102-9.
143. Ludovini, V., et al., *Evaluation of the prognostic role of vascular endothelial growth factor and microvessel density in stages I and II breast cancer patients*. Breast Cancer Res Treat, 2003. **81**(2): p. 159-68.
144. Youk, J.H., et al., *Triple-negative invasive breast cancer on dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted MR imaging: comparison with other breast cancer subtypes*. Eur Radiol, 2012. **22**(8): p. 1724-34.
145. Kazama, T., et al., *Comparison of diffusion-weighted images using short inversion time inversion recovery or chemical shift selective pulse as fat suppression in patients with breast cancer*. Jpn J Radiol, 2009. **27**(4): p. 163-7.
146. Wenkel, E., et al., *Diffusion weighted imaging in breast MRI: comparison of two different pulse sequences*. Acad Radiol, 2007. **14**(9): p. 1077-83.

147. Baron, P., et al., *Diffusion-weighted imaging of normal fibroglandular breast tissue: influence of microperfusion and fat suppression technique on the apparent diffusion coefficient*. NMR Biomed, 2010. **23**(4): p. 399-405.
148. Partridge, S.C., et al., *Menstrual cycle variation of apparent diffusion coefficients measured in the normal breast using MRI*. J Magn Reson Imaging, 2001. **14**(4): p. 433-8.
149. Brown, R.W., et al., *Prognostic value of Ki-67 compared to S-phase fraction in axillary node-negative breast cancer*. Clin Cancer Res, 1996. **2**(3): p. 585-92.
150. Xue, H.D., et al., *Clinical application of body diffusion weighted MR imaging in the diagnosis and preoperative N staging of cervical cancer*. Chin Med Sci J, 2008. **23**(3): p. 133-7.
151. Nilsen, L.B., et al., *Quantitative analysis of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in malignant breast lesions using different b value combinations*. Eur Radiol, 2013. **23**(4): p. 1027-33.
152. Mur, C.G., *Magnetic resonance imaging in breast cancer: a noninvasive road to prognosis*, in *Rev Senol Patol Mamar* 2012. p. 131-132.