



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

**THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER I.A.P.**

**“ANÁLISIS MULTIPARAMÉTRICO DE LESIONES  
MALIGNAS DE MAMA POR RESONANCIA MAGNÉTICA”**

TESIS DE POSTGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA  
EN:

IMAGENOLOGÍA DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA

PRESENTA:

DRA. ROSA MIRELLE BÁRCENAS LÓPEZ

ASESOR DE TESIS:

DRA. PAOLA GONZÁLEZ BALBOA

PROFESOR TITULAR:

DR. MARCO ANTONIO TÉLIZ MENESES



CIUDAD DE MÉXICO, 2017.



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**“ANÁLISIS  
MULTIPARAMÉTRICO DE  
LESIONES MALIGNAS DE  
MAMA POR RESONANCIA  
MAGNÉTICA”**

---

DR. AQUILES RAFAEL AYALA RUIZ  
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN  
CENTRO MÉDICO ABC

---

DR. MARCO ANTONIO TÉLIZ MENESES  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO  
CENTRO MÉDICO ABC

---

DRA. PAOLA GONZÁLEZ BALBOA  
MÉDICO ESPECIALISTA EN IMAGENOLÓGÍA DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA  
SUBESPECIALISTA EN IMAGEN MAMARIA  
CENTRO MÉDICO ABC

## CONTENIDO

1.- Marco teórico .....	5
1.1 Epidemiología actual del cáncer de mama .....	5
1.2 Tamizaje y Diagnóstico del Cáncer de mama .....	5
1.3 Requerimientos técnicos y metodología de la resonancia magnética.....	6
1.4 Indicaciones de Resonancia Magnética de mama.....	6
1.5 Difusión y restricción a la difusión.....	10
1.6 Secuencias dinámicas contrastadas.....	12
1.7 Cáncer de mama resonancia magnética.....	14
2.- Planteamiento del problema.....	16
3.- Pregunta de investigación .....	16
4.- Justificación.....	17
5.- Objetivos.....	17
5.1 Objetivo primario.....	17
5.2 Objetivos secundarios.....	18
6.- Hipótesis.....	18
7.- Metodología.....	18
7.1 Universo del estudio: selección de pacientes.....	18
7.2 Criterios de inclusión, exclusión y no inclusión.....	19
7.3 Diseño.....	20
7.3.1 Protocolo de imagen.....	20
7.3.2 Análisis de imagen.....	21
7.3.3. Variables.....	21
7.4 Plan de análisis estadístico.....	21
8.- Resultados.....	22
8.1 Características de la población estudiada.....	22
8.2 Resultados finales .....	22
9.- Discusión.....	30
10.- Conclusión.....	31
11.- Referencias bibliográfica.....	32

## **1.- Marco teórico**

### **Epidemiología actual del cáncer de mama.**

A nivel mundial se diagnostican más de 1 millón de casos de cáncer de mama cada año, es la causa más común de cáncer en mujeres y es el cáncer más comúnmente detectado globalmente, incluyendo países de bajos y medianos ingresos (1,2,3). Las tasas más altas de incidencia se encuentran en Norteamérica, Australia y en el este y norte de Europa, se piensa que dicho comportamiento es por cambios en la dieta, consumo de grasas, peso corporal, edad de menarca y/o lactación, así como, patrones reproductivos como menos embarazos y maternidad postergada (4).

En América Latina el cáncer de mama es el más frecuente, con 152,059 casos diagnosticados anualmente. Por su parte, en México, ubica como la primera causa de muerte por cáncer en la mujer, anualmente se estima una recurrencia de 20,444 casos en mujeres, con incidencia de 35.4 casos por 100,000 mujeres (5).

### **Tamizaje y Diagnóstico del cáncer de mama**

El rol más importante de la mastografía es la detección temprana de cáncer de mama en mujeres asintomáticas. No obstante, el uso conjunto con ultrasonido y resonancia magnética es útil en casos de mujeres con factores de riesgo (6).

La mastografía diagnóstica se basa en el seguimiento de los hallazgos anormales en el tamizaje mamario por mastografía y en la evaluación de pacientes con auto detección de anomalías o aquellas detectadas clínicamente. Tiene mayor sensibilidad y menor especificidad comparada con mediciones en tamizaje, así como mayores tasas de interpretación anormal, valores mayores predictivos positivos y mayores tasas de diagnóstico de cáncer (7,8,9).

El ultrasonido mamario se utiliza para distinguir entre lesiones benignas y malignas. Típicamente los hallazgos por ultrasonido de una lesión maligna son la presencia de nódulo espiculado, hipocóico, con microcalcificaciones asociadas, diámetro más alto que ancho, entre otros (6,10).

Sin embargo, la mastografía y el ultrasonido, son conocidos por tener índices altos de falsos positivos en la detección de tumores malignos (60-80%), resultando en biopsias innecesarias. Más allá de esto, la resonancia magnética tiene un potencial alto en aumentar la sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de cáncer de mama (11,12).

### **Requerimientos técnicos y metodología de la resonancia magnética**

La Sociedad Europea de Especialistas en Cáncer de Mama (EUSOMA) sugiere que los estudios de resonancia magnética de mama se realicen en unidades especializadas en mama o en departamentos de radiología que cuenten con mastógrafo, ultrasonido de mama y que se realicen al menos 10 procedimientos diagnósticos de mama por estereotaxia o por ultrasonido al año. Debe haber además un vínculo directo con otros departamentos diagnósticos como patología.

Se debe utilizar un magneto con un campo de intensidad mínimo de una por 1 Tesla .

### **Indicaciones de resonancia magnética de mama.**

Se ha comprobado que la Resonancia Magnética no es útil para resolver diagnósticos que en ultrasonido o mastografía quedaron inconclusos, esto es debido al gran avance diagnóstico que han tenido las biopsias por ultrasonido y por estereotaxia. Más allá de esto, la resonancia magnética es útil en escenarios específicos como seguimiento postquirúrgico de cirugías conservadoras, lesiones quísticas complejas en pacientes

portadoras de mutación BRCA 1, diagnóstico diferencial de asimetría global sin calcificaciones sospechosas, valoración de multicentricidad o multifocalidad, entre otras.

A continuación, se explica cada una de ellas.

#### I. Diagnóstico de cáncer oculto.

El valor predictivo negativo de la resonancia magnética de mama se vuelve insuficiente en los casos en los que calcificaciones sospechosas detectadas en la mastografía, no pueden ser vistas en la resonancia, como es en el caso del carcinoma ductal in situ. Sin embargo, es útil en demostrar o excluir un cáncer oculto que es visto como un reforzamiento anormal que no puede verse en la mastografía. En este contexto se entiende que la mastografía y la resonancia magnética son complementarias en el diagnóstico del CDIS.

#### II. Pacientes con estudios convencionales normales y con clínica sospechosa de cáncer de mama.

El primer escenario descrito es aquél en el que la paciente ha debutado con metástasis en ganglios linfáticos y no se conoce el tumor primario. La resonancia magnética ayuda a identificar el cáncer de mama primario, incluso cuando los estudios diagnósticos convencionales como mastografía y ultrasonido sean normales, esto es debido a que dichos tumores miden menos de 2 cm generalmente, la resonancia magnética puede identificarlos en un 90 a 100% de los casos.

La identificación del tumor tiene una gran importancia terapéutica, debido a que anteriormente si no se encontraba el tumor, la paciente iba directo a mastectomía. Por lo tanto, con la identificación del tumor por resonancia magnética, se ha logrado evitar mastectomías, ofreciendo alternativas de cirugías conservadoras como lumpectomía. En el caso de que el tumor no sea visible por resonancia magnética, se recomienda radioterapia con seguimiento estrecho por resonancia magnética.



La descarga patológica del pezón puede ser un síntoma de cáncer de mama, sin embargo, en la mayoría de los casos la causa es de etiología benigna como ectasia ductal o papilomas. La mastografía y el ultrasonido mamario son complementarios en el diagnóstico de dichas patologías, sin embargo, muchas veces son estudios normales; la galactografía es limitada debido a que tiene una sensibilidad del 0 al 55% para el diagnóstico de lesiones malignas. La resonancia magnética, por su parte, ha demostrado que puede detectar lesiones intraductales en pacientes que presenten descarga por el pezón y que los estudios convencionales sean normales.

### III. Respuesta a quimioterapia neoadyuvante.

El seguimiento por imagen durante y después de quimioterapia neoadyuvante, se realiza para monitorizar a respuesta a tratamiento y para identificar posible enfermedad residual. Para evitar daños y costos mayores debido a una terapia ineficiente, es preferible realizar el estudio después del primer ciclo de quimioterapia.

La información funcional del tumor puede ser obtenida mediante las secuencias dinámicas contrastadas, espectroscopia y difusión. Los signos de respuesta temprana son cambios en el reforzamiento con el medio de contraste, tales como, aplanamiento de de las curvas de realce y ausencia de patrón de lavado. Incluso, se ha demostrado que el pico de colina en la espectroscopia puede disminuir en las primeras 24 horas después del tratamiento. La difusión, por su parte, detecta los cambios citotóxicos de la quimioterapia demostrando cambios en las tazas de difusión libre de agua intersticial.

La resonancia magnética es superior al resto de modalidades de imagen en la valoración de enfermedad residual. Sin embargo, existe la posibilidad de subestimación de respuesta, debido a a los efectos antivasculares de los agentes quimioterapéuticos que pueden exceder a los efectos citotóxicos.

#### IV. Valoración de implantes mamarios.

La resonancia magnética se utiliza para valorar la integridad del implante y las características capsulares. Demuestra cambios inflamatorios crónicos por fibrosis alrededor del implante.

Además permite diagnosticar tumores de mama que se encuentran detrás del implante, particularmente en el caso de los implantes retroglándulares.

#### V. Estadificación del cáncer de mama.

Diversos estudios concuerdan en que la resonancia magnética es el estudio más preciso para la estadificación del cáncer de mama. Dentro de las ventajas es que la medida del tumor por resonancia magnética correlaciona muy bien con el tamaño del tumor por patología y es superior a la mastografía en valorar extensiones ductales. Como ya se mencionó antes, la resonancia ayuda a identificar cáncer oculto en 15 - 27% de los casos. Adicionalmente, diagnostica el cáncer de mama sincrónico en mama contralateral.

#### VI. Mamas densas en pacientes con alto riesgo.

El riesgo de padecer cáncer de mama se incrementa cuando existe una historia personal de cáncer de mama, historia con biopsia positiva con resultado biológico limítrofe como cicatriz radial, carcinoma lobular in situ, hiperplasia ductal atípica, antecedente de radiación a mediastino por Enfermedad de Hodgkin, antecedente familiar de cáncer de mama y/o ovario. Para todas las condiciones anteriores, la resonancia magnética ha sido de gran ayuda para diagnosticar cánceres ocultos por ultrasonido y mastografía.

Las mutaciones BRCA 1 y BRCA2 son responsables de 40-50% de este tipo de cáncer. Existe un riesgo promedio del 60 - 80% de padecer cáncer de mama y 40% para cáncer de ovario, a través de la vida. La Sociedad Americana de Cáncer recomienda en las guías de pacientes con alto riesgo, un programa de vigilancia intensificada, en el

que la resonancia magnética ha demostrado mejoría sustancial en diagnóstico temprano de cáncer de mama, con una sensibilidad del 79 al 98%.

### **Difusión y restricción a la difusión**

La difusión por resonancia magnética es la secuencia que mide el movimiento browniano de las moléculas dentro de un vóxel (13,14,15). Dicho movimiento molecular se lleva a cabo en los compartimientos extracelular, intracelular e intravascular. El compartimiento con mayor difusión es el intravascular, debido al flujo sanguíneo o perfusión, esta es la razón por la cual los tumores hipervasculares muestran señal alta a la difusión (13,14).

La secuencia de difusión proporciona información cuantitativa y cualitativa que refleja cambios a nivel celular y nos da una idea acerca de la celularidad del tumor y la integridad de las membranas celulares (15). Por ejemplo, en un tejido con alta celularidad y membranas intactas, el agua se moverá por los espacios extracelular, intracelular e intravascular, en cambio, si el tejido en cuestión tiene poca celularidad y membranas defectuosas, el agua se moverá sólo por el espacio extracelular y habrá menor restricción a la difusión, lo que se traduce a una señal baja por resonancia magnética en difusión. Los tumores malignos tienen mayor celularidad con una arquitectura más compacta y consecuentemente tienen mayor restricción a la difusión de agua, en comparación con las lesiones benignas.

Usando la secuencia de difusión se puede calcular el coeficiente de difusión aparente (ADC) que es una medición cuantitativa directamente proporcional a la dirección de agua e inversamente proporcional a la señal de difusión(15,16). Por lo tanto, las áreas tisulares de difusión restringida debido a una alta celularidad, muestran valores bajos en la señal del mapa de ADC.

Sin embargo, es importante recalcar que se pueden obtener casos de valores falsos negativos en casos de lesiones con componente quístico/necrótico debido a la difusión facilitada que se traduce en valores altos de ADC(16,17).

La secuencia de difusión es útil para la detección y caracterización del tumor mamario, así como para el pronóstico y monitoreo de respuesta al tratamiento (18,19,20). La sensibilidad diagnóstica es alterada fácilmente por el cambio en valor de b (15). Se debe tener en cuenta que la intensidad de señal que se observa en la secuencia de difusión, es una mezcla de la difusión como tal y del tiempo de relajación T2 de los tejidos; este es el efecto T2, que puede ser confundido con restricción a la difusión. Una forma de reducir este efecto indeseable es reduciendo el tiempo de exposición y aumentando el valor de b, aunque no se puede eliminar completamente (13).

El error en el cálculo de ADC se puede reducir usando más valores de b, sin embargo entre más valores de b se usen, más larga será la secuencia de difusión. Actualmente no hay un consenso acerca de cuáles y cuántos valores de b se deben utilizar para un estudio óptimo, sin embargo las guías de resonancia magnética del 2013, dictan que se deben usar al menos dos valores de b diferentes, para una interpretación significativa (21) .

El valor de ADC reportado, en imagen mamaria, que genera mayor índice señal- ruido es  $1.6 - 2.0 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{seg}$  en un tejido normal, esto corresponde a valor  $b = 600 \text{ seg}/\text{mm}^2$  en una secuencia difusión óptima (21).

## **Secuencias dinámicas contrastadas**

De todas las técnicas para la evaluación de cáncer de mama, la secuencia dinámica es de las más usadas, se ha reportado una sensibilidad del 88-100% y una especificidad del 68-96% para la detección de cáncer (22,23,24). Recientemente, la resonancia magnética y se ha utilizado para analizar las características morfológicas combinadas y el patrón de reforzamiento dinámico de las lesiones en mama. La integración de estos parámetros ofrece un valor predictivo importante (25,26).

Para el análisis de intensidad de señal, las áreas de interés son las que tienen mayor reforzamiento visual. Según las guías de sistema de información y reporte de imagen mamaria (BIRADS), el análisis dinámico se debe realizar dependiendo de las imágenes obtenidas durante las últimas cuatro fases contrastadas. El patrón de reforzamiento de las lesiones se ha clasificado en tres tipos de curvas, que se basan en la morfología de realce. Éstas curvas se describen por su fase inicial de realce (en los dos primeros minutos tras la inyección del contraste o cuando la curva inicia su modificación) que puede ser lento, intermedio o rápido. La fase tardía de realce ocurre a los dos minutos o cuando la curva inicia su modificación, y habitualmente es la que define la morfología global de la curva.

- 1.- Persistente. Incremento continuo de la intensidad de señal a través del tiempo.
- 2.- Meseta. El reforzamiento no cambia después del incremento inicial.
- 3.- De lavado. Disminución de la intensidad de señal tras un pico de contraste alcanzado a los 2 o 3 minutos.

Generalmente, muchas lesiones benignas siguen la curva con fase persistente y muchas lesiones malignas siguen la curva con fase de lavado. La curva en fase de meseta puede observarse tanto en lesiones benignas como malignas (6).

Un realce anormal se define como una intensidad de señal mayor que la del tejido glandular normal circundante, en un estudio de contraste. En la análisis morfológico se realiza mejor con técnicas de alta resolución espacial que permiten análisis de la morfología, arquitectura interna y los bordes de la lesión (6,27,28).

Un foco es un pequeño realce puntiforme inespecífico que en muchas ocasiones no se correlaciona con los hallazgos del estudio pre contraste. Los focos múltiples son también pequeños puntos de realce minúsculos separados ampliamente entre sí, estos pueden ser menores de 5 mm.

Al igual que en la mastografía y el ultrasonido, en la resonancia magnética también se analiza la morfología del nódulo, esta puede ser redonda (incluye lobulada), ovalada, o irregular. El margen puede ser circunscrito o no circunscrito (irregular o espiculado). En general, aunque hay algunas excepciones, los bordes circunscritos son sugestivos de lesiones benignas y los bordes no circunscritos son sospechosos en lesión maligna (29,30). Se debe analizar la morfología y bordes de la lesión en la primer fase contrastada, para evitar el lavado o el reforzamiento progresivo del tejido circundante. Sin embargo, el análisis de los márgenes en fases tardías puede ser útil, ya que en fases tardías el margen se puede difuminar, a dicho fenómeno se le llama márgenes indistintos (6).

Las lesiones pueden tener reforzamiento homogéneo o heterogéneo. El reforzamiento homogéneo es confluyente y uniforme, el reforzamiento heterogéneo, por su parte, es no uniforme con áreas de intensidad de señal variable. El reforzamiento especial incluye reforzamiento en anillo y septos internos oscuros (31).

El reforzamiento homogéneo es sugestivo de procesos benignos, sin embargo los cánceres pequeños también pueden mostrar un reforzamiento homogéneo. Por otro lado, el reforzamiento heterogéneo es más característico de lesiones malignas, especialmente si el reforzamiento en anillo está presente.

Los septos que no realzan son sugestivos de fibroadenomas. Sin embargo, no son patognomónicos de benignidad, ya que incluso se han descrito en lesiones malignas.

Por otro lado, as lesiones que no realzan y que tienen morfología benigna, son casi siempre benignos.

El reforzamiento en anillo es un hallazgo sospechoso. Los quistes pueden realzar en la periferia en las secuencias en las que el líquido brilla, confirmando su naturaleza quística. La necrosis grasa puede mostrar reforzamiento en anillo con baja señal interna, también llamado "hoyo negro". Es importante reconocer estas entidades como falsos positivos, ya que por el reforzamiento periférico se podría pensar en un cáncer (6,32,33).

### **Cáncer de mama por resonancia magnética**

El carcinoma ductal in situ es una lesión maligna caracterizada por proliferación clonal de células epiteliales malignas originadas de la unidad ducto lobulillar, sin evidencia histológica de invasión a la membrana basal. La mayoría de las veces es asintomático y puede involucrar múltiples sitios separados por tejido normal en el mismo sistema ductal o en diferentes sistemas ductales. Típicamente, parte de la fisiopatología natural del cáncer insitu es la calcificación de los ductos afectados.

Dichas calcificaciones son vistas en más del 90% de los casos de CDIS diagnosticados por mastografía, comúnmente se encuentran agrupadas, lineales o en distribución segmentaria. Aproximadamente 10 a 20% del carcinoma ductal in situ puede estar presente como una masa o distorsión de la arquitectura con o sin calcificaciones.

Sin embargo, no en todos los casos de carcinoma están presentes dichas calcificaciones, por lo tanto, se ocultan en la mastografía, contribuyendo así a una sensibilidad del 70-80%.

Es por esto que la resonancia magnética cobra importancia en esta patología, se ha demostrado una sensibilidad del 90 al 100% en el caso de cáncer ductal invasivo y del 77 al 96% en casos de cáncer ductal in situ. Aún en áreas de CDIS no calcificado y oculto en la mastografía, es posible evaluarlo en secuencias contrastadas de resonancia magnética por el reforzamiento anormal presente.

Existe evidencia de que en aproximadamente 14 - 75% de los casos el CDIS puede progresar a carcinoma invasivo. Las tasas de recurrencia son mayores si existen márgenes positivos en el tiempo quirúrgico, por otro lado, se ha visto que la radioterapia y la terapia hormonal reducen las tasas de recurrencia en un 50%. La detección temprana y la evaluación precisa de la extensión de la enfermedad son clave para un tratamiento conservador y un mejor pronóstico.

En estudios previos se ha demostrado que el CDIS se presenta con mayor frecuencia como un reforzamiento no masa y menos común como una masa.

La distribución del reforzamiento no masa más común descrita en el CDIS es segmentaria o lineal, y en la minoría de los casos distribución regional y focal.

El patrón de reforzamiento interno más encontrado en casos de CDIS es reforzamiento en forma de empedrado con algunas áreas confluentes, otro patrón descrito es el heterogéneo.

Los estudios han demostrado que las tasas de perfusión aumentan si la lesión progresa de in situ a invasiva. Las curvas de reforzamiento en CDIS han demostrado variabilidad; en la fase inicial el realce suele ser rápido y la fase tardía se puede encontrar persistente, en meseta o lavado.



## 2.- Planteamiento del problema

Existen tres descriptores morfológicos en las secuencias contrastadas de la resonancia magnética en mama que son: foco, masa y reforzamiento no masa. Algunas otras características de masa y reforzamiento no masa se han descrito como sospechosas de malignidad. Las características morfológicas sospechosas de las masas incluyen: forma irregular, reforzamiento en anillo o heterogéneo.

El reforzamiento no masa es más frecuente que se presente en casos de carcinoma in situ, sin embargo existe una superposición significativa en la presentación morfológica del cáncer invasivo, carcinoma ductal in situ y lesiones atípicas/ de alto riesgo.

El patrón de reforzamiento anormal de las lesiones malignas a comparación del tejido mamario normal se basa en que los tumores cancerígenos recluyen nuevos vasos sanguíneos para respaldar su crecimiento (angiogénesis).

Por otro lado, la difusión es una técnica de resonancia magnética que no utiliza medio de contraste y que se basa en el movimiento de las moléculas de agua en un tejido. Como resultado, la difusión refleja en microambiente celular y es sensible a características biofísicas como densidad celular, integridad de membrana y microestructura. Se ha demostrado que la difusión detecta y caracteriza las lesiones cancerígenas en mama, esto atribuido al principio que los tumores malignos tienen incremento en la densidad celular.

El coeficiente de difusión aparente (ADC) es el complemento de la difusión. Se ha reportado una sensibilidad hasta del 84% para el diagnóstico de lesiones malignas.

## 3.- Pregunta de investigación

¿Cuáles son los hallazgos por resonancia magnética que se asocian a malignidad por estirpe histopatológico?

#### 4.- Justificación

La alta sensibilidad de la resonancia magnética para el diagnóstico de cáncer de mama recae en la posibilidad de valorar características morfológicas y cinéticas de las lesiones. El uso de parámetros más funcionales y cuantitativos, como características farmacocinéticas de la secuencia contrastada y coeficiente de difusión aparente (ADC), amplían la utilidad y especificidad de la RM.

Sin embargo, debido a la gran variación en el enfoque de la medición de estos parámetros y la dificultad de la técnica, aún no se dispone de datos multicéntricos robustos que apoyen su uso rutinario. Limitando así el uso de estas herramientas para propósitos de investigación.

El presente trabajo pretende analizar diferentes parámetros en el postproceso de resonancia magnética, tales como, valor medio de ADC de los tumores mamarios y de los ganglios, patrón de reforzamiento con curvas de intensidad señal-tiempo, porcentaje de realce de tumor y características morfológicas de las lesiones. Teniendo estos parámetros, se podrá analizar la efectividad de la resonancia magnética en el diagnóstico de lesión maligna, con correlación histopatológica.

#### 5.- Objetivos

##### 5.1 Objetivo primario

Evaluar la concordancia entre los hallazgos por resonancia magnética que se asocian a malignidad y el diagnóstico histopatológico.

## 5.2 Objetivos secundarios

- I. Identificar a las pacientes con hallazgos sospechosos de malignidad por resonancia magnética que tengan comprobación histopatológica.
- II. Establecer un punto de corte de porcentaje de reforzamiento, valor de ADC del tumor y valor de ADC de ganglio en lesiones malignas de mama.
- III. Correlacionar tipo de cáncer con tipo de curva cinética, restricción a la difusión, valor de ADC y porcentaje de realce.
- IV. Correlacionar valor de ADC y restricción a la difusión de ganglios axilares ipsilaterales a la lesión mamaria con diagnóstico histopatológico de metástasis ganglionar.
- V. Establecer proporciones de nódulos con características morfológicas malignas, realce no masa, unifocalidad / multifocalidad y metástasis ganglionar.
- VI. Evaluar cualitativamente la restricción a la difusión del tumor y de los ganglios.

## 6.- Hipótesis

La suma de los parámetros de valoración de los tumores de mama por resonancia magnética, aumentan la sensibilidad y especificidad diagnóstica.

## 7.- Metodología

### 7.1 Universo del estudio: selección de pacientes.

Se identificaron de manera retrospectiva los estudios de Resonancia Magnética de mama realizados entre enero de 2013 a enero de 2017, de las pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer de mama. El estudio fue aprobado por el comité

de ética institucional. No se requirió de consentimiento informado por parte de los pacientes al ser un análisis retrospectivo.

#### 7.2 Criterios de inclusión, exclusión y no inclusión,

##### Criterios de inclusión:

- 1) Pacientes con diagnóstico reciente de cáncer (menos de 6 meses) sin tratamiento.
- 2) Pacientes en quienes se realiza resonancia magnética como complemento diagnóstico con o sin anomalía en estudios previos y con hallazgo anormal por resonancia con confirmación histopatológica de malignidad.
- 3) Obtención de secuencia de difusión y ADC, así como de secuencias dinámicas contrastadas con al menos 4 fases.

##### Criterios de exclusión:

- 1) Hallazgos sospechosos de malignidad por resonancia con resultado histopatológico de benignidad o de lesión premaligna.
- 2) Pacientes con intervención quirúrgica o biopsia en la mama estudiada dentro de los 6 meses previos al estudio de Resonancia Magnética.
- 3) Estudios de seguimiento en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama.
- 4) Estudio incompleto y/o con artefacto por movimiento.

##### Criterios de no inclusión:

- 1) Pacientes con mastectomía para valoración de linfadenopatías.

## 7.3 Diseño

### 7.3.1 Protocolo de imagen

Los estudios de resonancia magnética de mama fueron realizados en un magneto de uso clínico de 1.5-T (GE Signa HDxt, GE Healthcare, Waukesha, WI). Se utilizó una antena superficial de mama bilateral. Los mapas de coeficiente de difusión aparente y los valores de ADC se calcularon utilizando una secuencia de difusión con TR/TE/valor de b de 800 - 1000 s/mm<sup>2</sup>. Las secuencias contrastadas fueron adquiridos utilizando una secuencia de pulso con resolución espacial/ resolución temporal de 30/4 y un ángulo de 35°. Las secuencias de supresión grasa se realizaron con un método de saturación por desplazamiento químico.

Los parámetros que se incluyeron para obtener imágenes que abarcaran toda la mama fueron grosor de corte de 3 mm, campo de visión de 220 x 220 x 96 mm y una adquisición de matrices de 192 x 256 x 32.

Las imágenes fueron adquiridas antes y después de la administración de medio de contraste, secuencias T1, T2, STIR, T2 con supresión grasa difusión y ADC. Fase dinámica a los 90 segundos posterior a la inyección de un bolo de gadopentato dimeglumina a 0.1mmol/kg, vía cánula a nivel antecubital 20 G seguido de un bolo de 20 ml de solución salina. Después de 5 minutos se adquirieron los planos transversales.

Los mapas de coeficiente de difusión aparente, así como los valores de porcentaje de reforzamiento y flujo, fueron generados utilizando el postproceso automático del software GE.

### 7.3.2 Análisis de la imagen

El análisis morfológico de las lesiones mamarias se realizó con con el uso de reconstrucción multiplanar en secuencia T2 y STIR. Se estudió ubicación, forma, márgenes, tamaño, valoración de multifocalidad, multicentricidad y/o bilateralidad.

En las secuencias dinámicas, se analizaron las características de realce interno y el tipo de curva de reforzamiento. Para el cálculo de porcentaje de realce y el porcentaje de flujo, se eligieron dos regiones de interés, la primera en parénquima normal y la segunda en la lesión sospechosa, tomando como parénquima normal el 100% de realce y sobre esta se estimó el porcentaje de realce de la lesión en cuestión.

Para estudiar la restricción a la difusión y el valor de ADC de tumores mamarios y ganglios, el ROI fue colocado en los mapas de ADC, usando como guía la lesión con más restricción. El grado de restricción se midió en tres niveles, se utilizaron cruces como calificativo cualitativo.

### 7.3.3 Variables.

Variabes cuantitativas: valor medio de ADC de tumor, porcentaje medio de realce de tumor, valor medio de ADC de ganglios ipsilaterales.

Variabes semicuantitativas: por escala visual, restricción a la difusión. Se clasifica en leve, moderado e intenso.

Variabes cualitativas: morfología, márgenes y tipo de realce del tumor. Así como morfología de ganglio ipsilateral.

### 7.4 Análisis estadístico.

Se realiza análisis multivariado en el paquete estadístico STATA. Se calculan valores medios, medianas y proporciones de las variables cuantitativas. Se realiza correlación de tabla 2 x 2 con escala de Fisher e índice de Kappa. Por último tabla de correlación entre ganglios metastásicos y valor de ADC.

## 8.- Resultados

### Características de población estudiada.

Se revisaron un total de 125 expedientes electrónicos de pacientes que se realizaron Resonancia Magnética de mama con resultados reportados en categorías BIRADS 3 al 6 , en el Centro Médico ABC campus observatorio, en el periodo comprendido entre enero de 2013 a marzo 2017. Los resultados histopatológicos en caso correspondiente a biopsia percutánea o procedimiento quirúrgico, se recabaron en el sistema TIMSA. Se excluyeron 27 pacientes por procedimiento quirúrgico por lo menos 6 meses previos a la biopsia, 33 por ser seguimiento a pacientes con cáncer de mama, 4 secuencias incompletas, 6 sin estudio histopatológico y 5 con resultado histopatológico benigno.

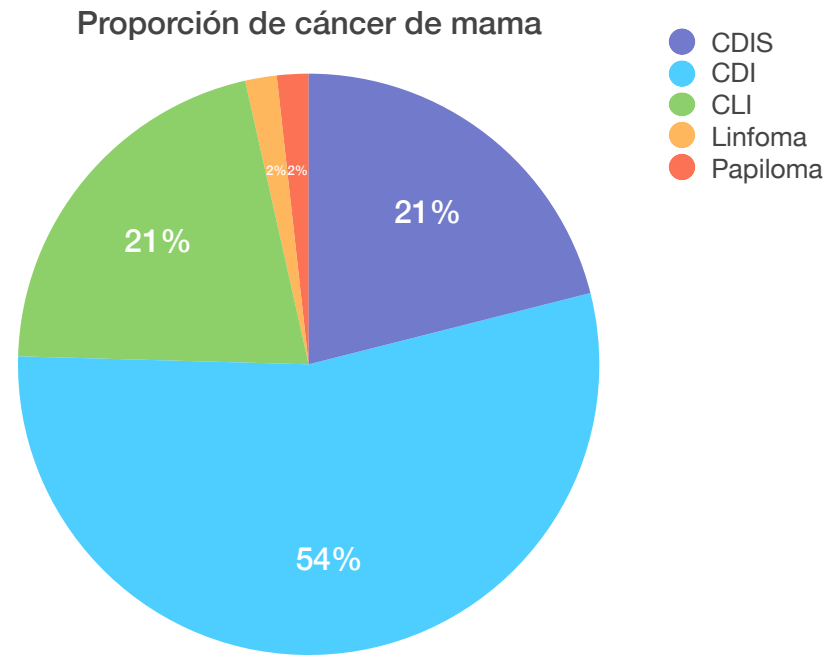
### 8.1 Distribución por edad.

La edad mínima de las pacientes fue de 28 y la máxima de 75, con una media de 51.62 ( $\pm 12.25$ ).

### 8.2 Resultados finales

Se incluyeron en este estudio 50 pacientes con tumores malignos comprobados por histopatología, los hallazgos predominaron en la mama izquierda (64%). El cáncer ductal invasor fue el de mayor proporción (figura 1). En 7 tumores de mama se identificó carcinoma ductal in situ y carcinoma ductal infiltrante.

Figura 1. Distribución histológica de cáncer de mama.

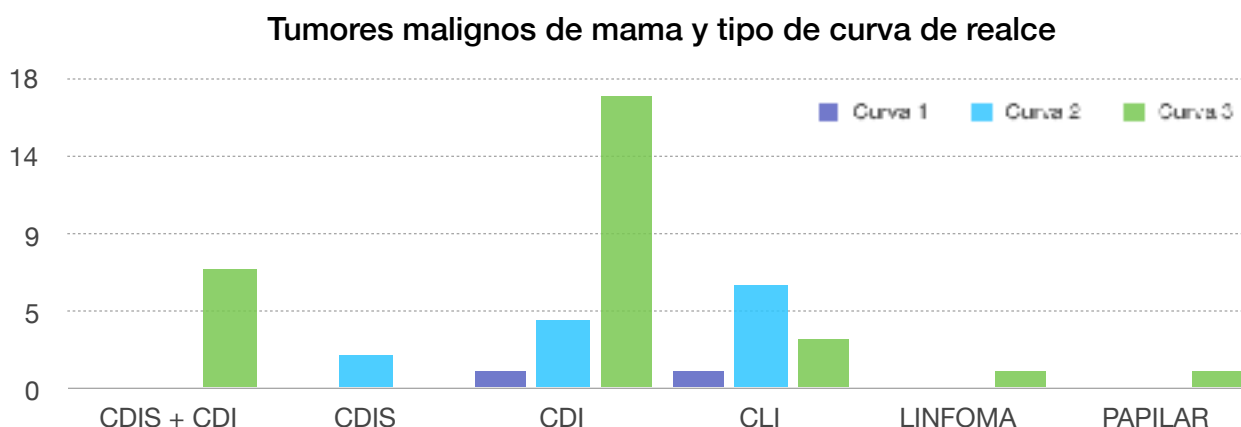


Se identificaron 38 nódulos y 12 realces no masa. Todos los nódulos presentaron márgenes no circunscritos, en su mayoría irregulares (89%). El realce se mostró heterogéneo en 44.7% de los nódulos y en 83% de los realces no masa. En 40% de los casos se encontró multicentricidad y/o multifocalidad. La media del tamaño de los tumores fue de 21 mm, el más pequeño midió 4 mm y el mayor 62 mm en el diámetro mayor.



En el postprocesamiento de las secuencias dinámicas, se identificó curva tipo 3 en un 72% y curva tipo 2 en 24%. La curva tipo 3 se presentó en 7 casos de tumores compuestos por carcinoma ductal in situ + carcinoma invasor, en 21 carcinoma ductal invasor, tres carcinoma ductal in situ, tres carcinoma lobulillar invasor, un linfoma y un carcinoma papilar invasor (gráfica 1).

Gráfica 1.

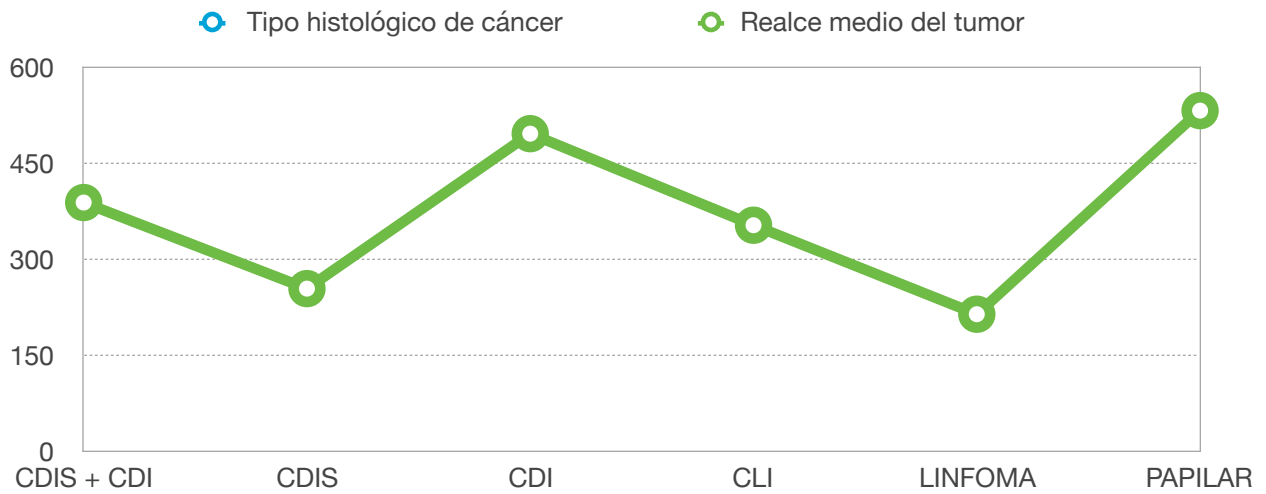


El porcentaje de realce de tumor medio fue de 416.545%. Es importante señalar que los tumores compuestos por CDIS y CDI tienen un porcentaje de realce mayor en comparación con los carcinomas ductales in situ que se presentan de forma aislada. El carcinoma ductal invasor fue el tipo histológico que presentó un mayor realce (495%) y el de menor realce fue el linfoma (213%) (gráfica 2).

Se encontraron 25 tumores con restricción a la difusión intensa (+++), 14 de ellos ductal invasor, 6 lobulillar infiltrante, 4 tumores compuestos por CDIS + CDI y un linfoma. La restricción moderada (++) predominó en el carcinoma lobulillar invasor y en el caso de la restricción a la difusión leve (+) predominó en el carcinoma ductal invasor en número de 6 (gráfica 3).

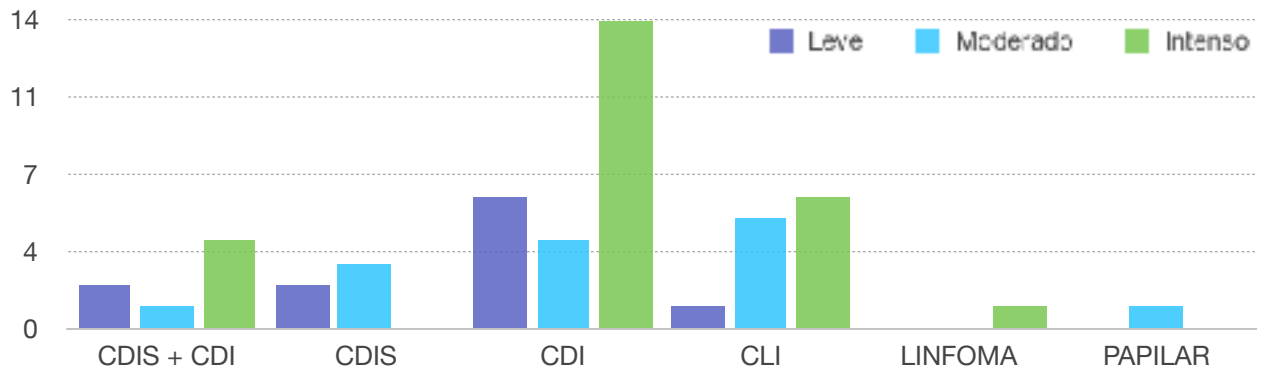
Gráfica 2.

Tumores malignos de mama y realce medio del tumor



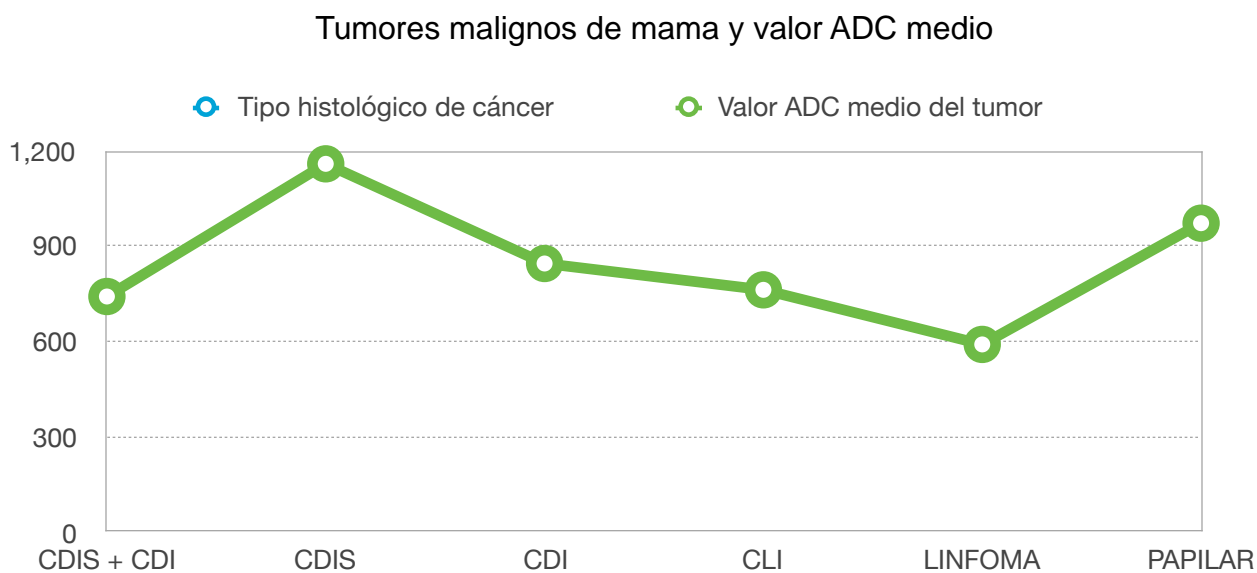
Gráfica 3.

Tumores malignos de mama y grado de restricción a la difusión



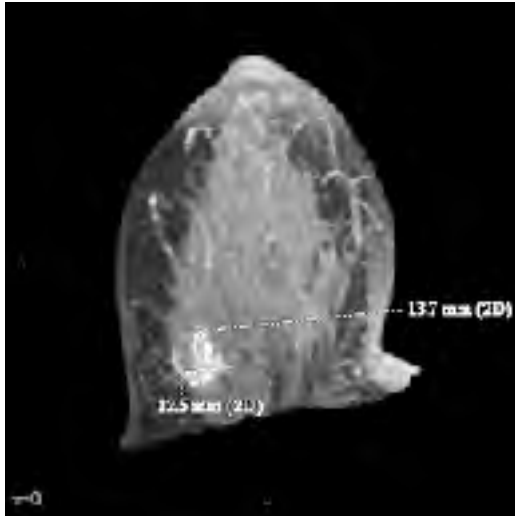
El valor de ADC medio del tumor fue de 839.28. A diferencia de todos los cánceres, el ADC en el carcinoma ductal in situ, mostró los valores más altos (media de 1159). Sin embargo, en los casos de CDIS + CDI el valor de ADC medio se redujo (740.8), sólo el caso aislado de linfoma tuvo un valor medio menor.

Gráfica 4.

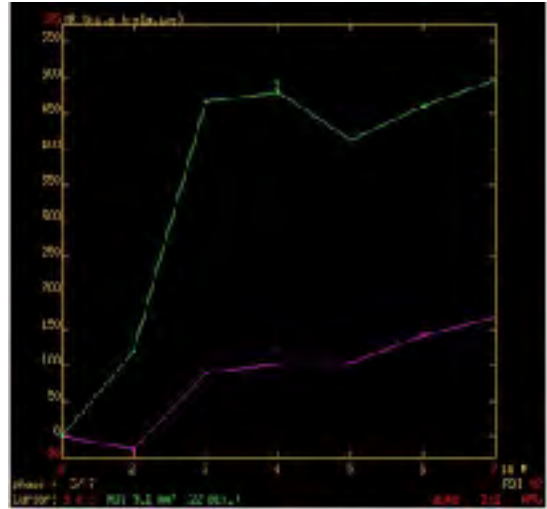


La proporción mayor de restricción de ganglio fue en la categoría moderado (++) , con un 38%. La correlación entre hallazgos sospechosos de infiltración de ganglio por resonancia magnética y diagnóstico de metástasis por patología fue significativa, con una  $p = 0.002$ . La media de valor de ADC de ganglios fue de 1192.44.

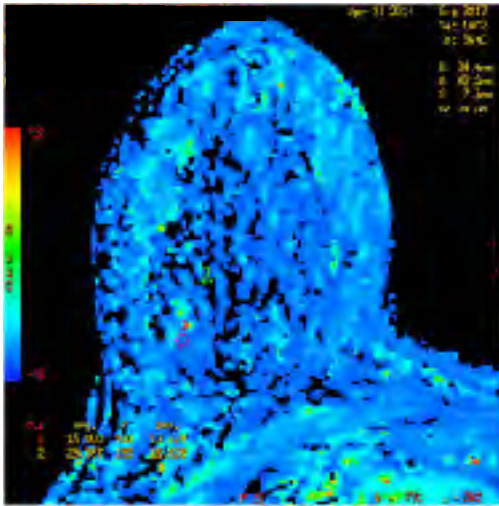
Figura 1. Carcinoma ductal in situ de mama derecha en una paciente de 43 años. Realce no masa heterogéneo con extensión de 12.5 x 13.7 mm (a), porcentaje de realce de tumor de 195% (c), pendiente máxima de incremento de 298 (d) y curva de realce dinámico tipo 2 (b). En la secuencia de difusión con restricción moderada (e) y el valor de ADC es 1330



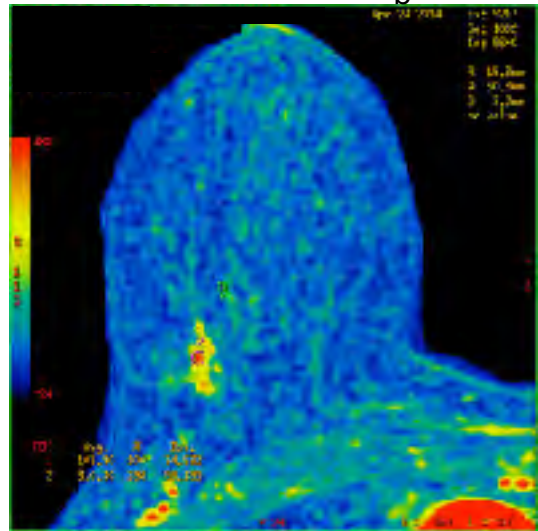
a



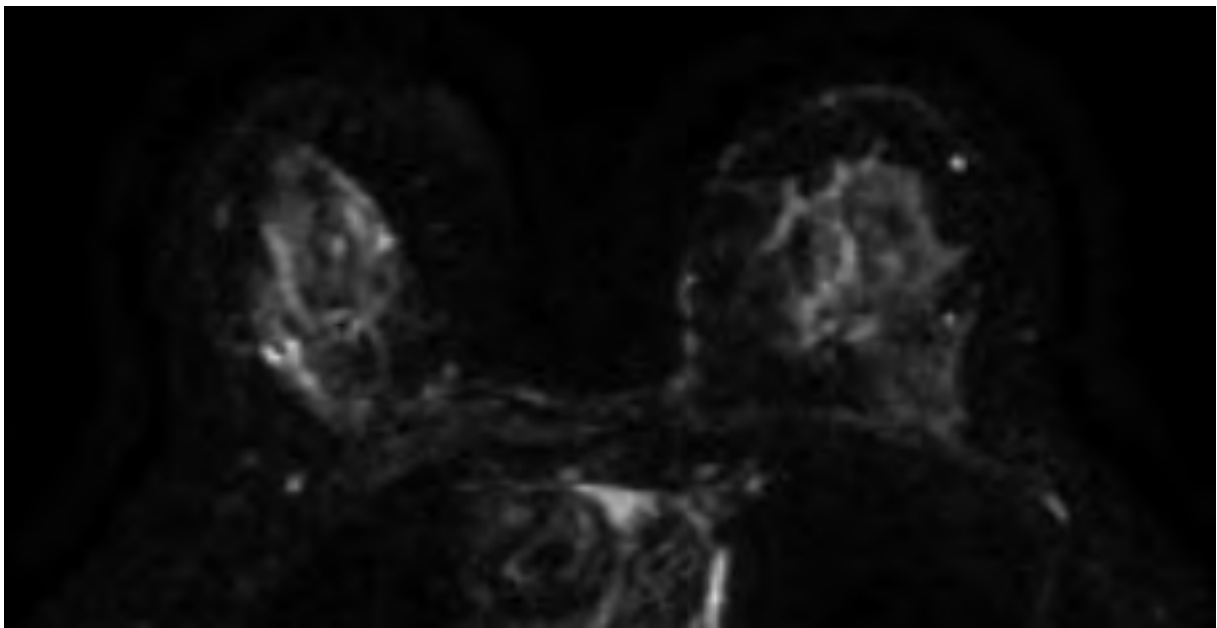
b



c

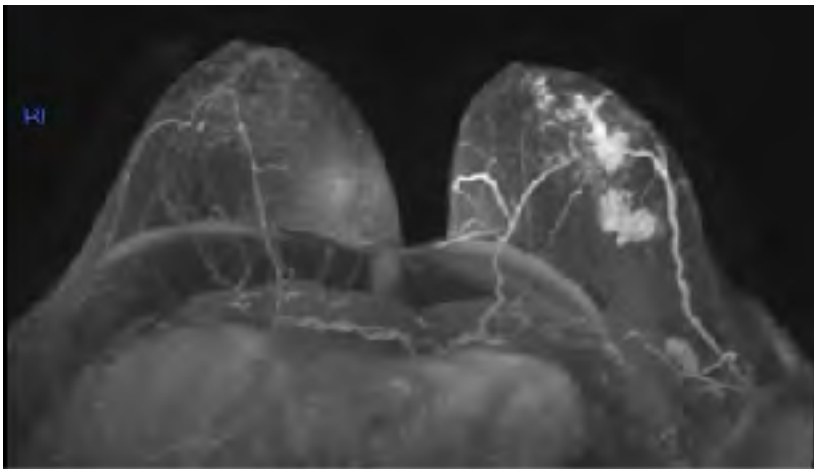


d

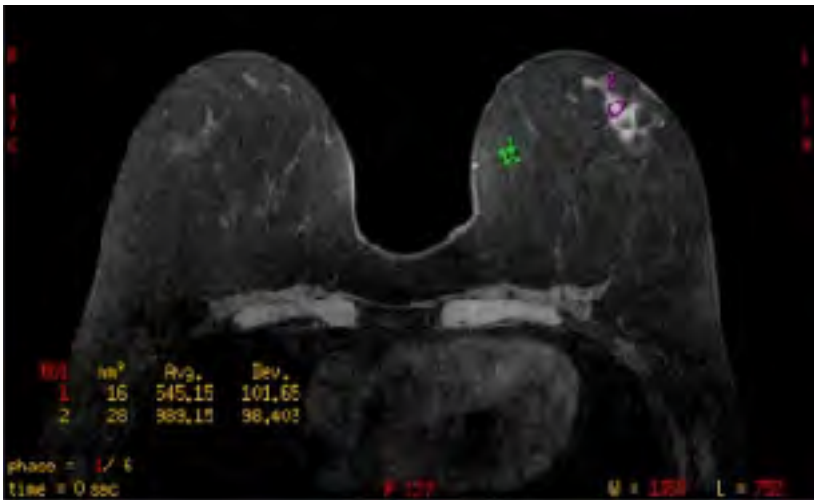


e

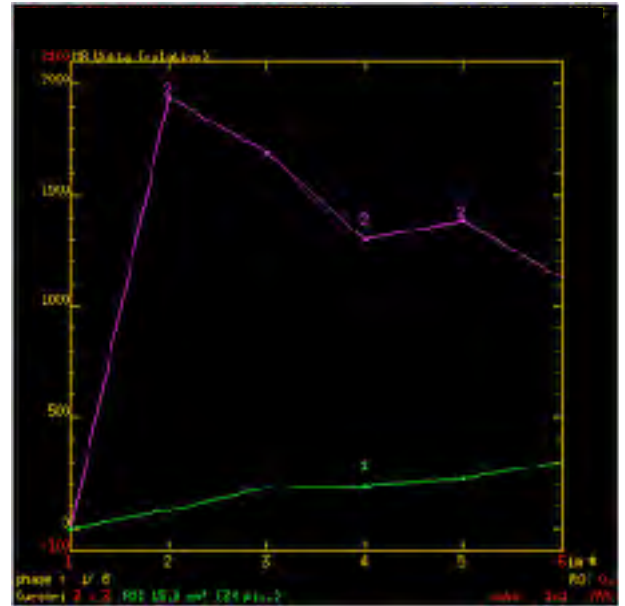
Cáncer ductal invasor de mama izquierda en paciente de 42 años . En la reconstrucción volumétrica se observa multifocalidad, llama la atención nódulo en cuadrante superoexterno de morfología ovalada y márgenes espiculados (a), que muestra realce anular en la fase contrastada (b). Curva de realce tipo 1 (c), 995% de realce (d) y 1369 de pendiente máxima de incremento (e).



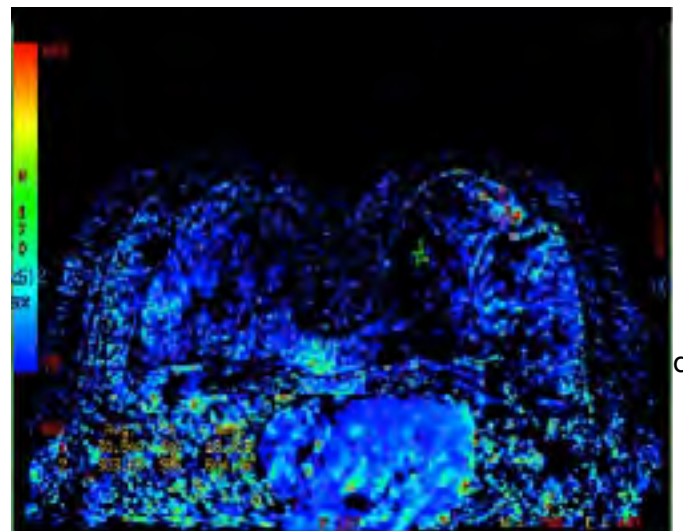
a



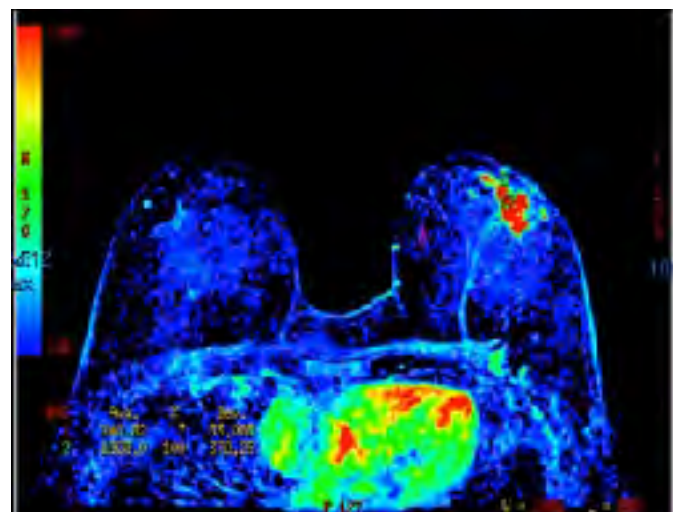
b



c

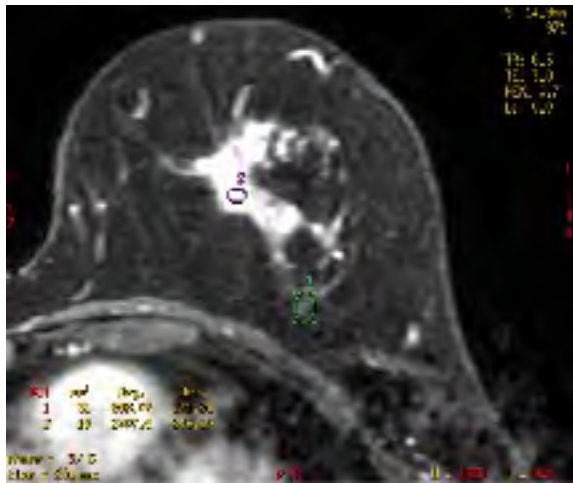


d

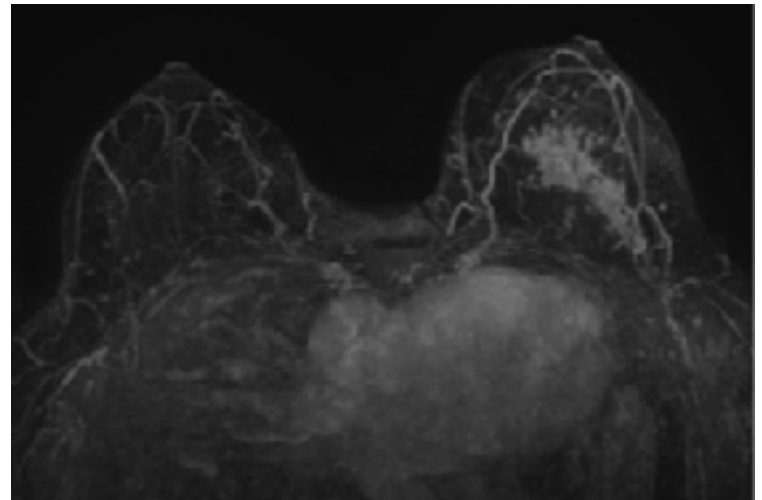


e

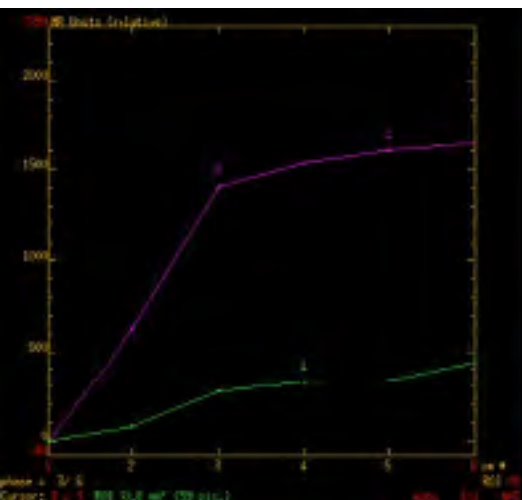
Figura 3. Carcinoma lobular invasor de mama izquierda en paciente de 79 años. Realce no masa unifocal, heterogéneo, en cuadrante superoexterno de mama izquierda (a,b), que presenta curva cinética tipo 2, 213% de realce y 397 de pendiente máxima de incremento (c,d,e). En la secuencia de difusión restringe de forma moderada y el valor de ADC es 852 (f). Ganglio ipsilateral redondo con pérdida del hilo graso, restricción moderada y el valor de ADC es de 1080 (g).



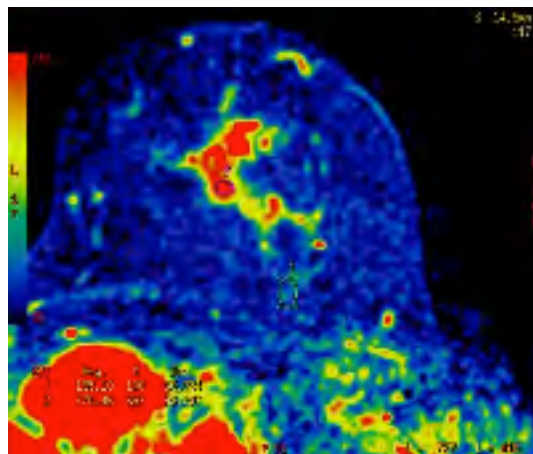
a



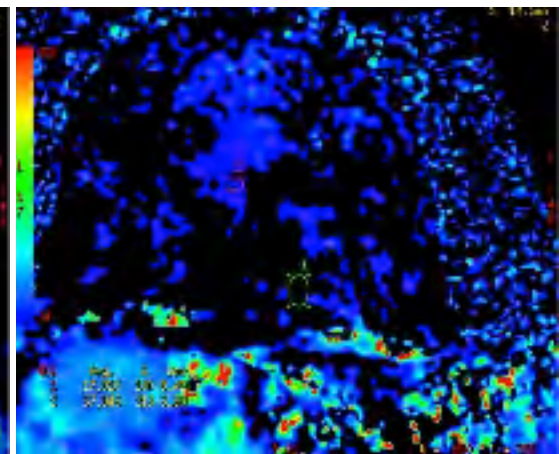
b



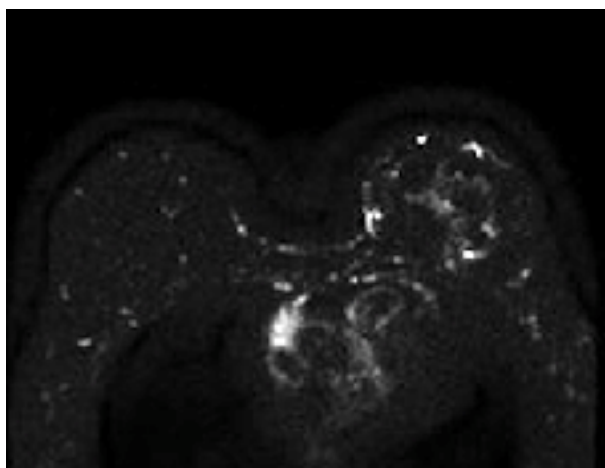
c



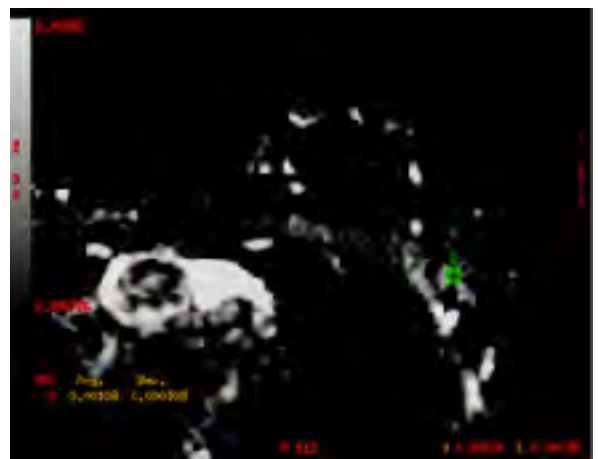
d



e



f



g

## 9.- Discusión.

El valor de ADC es mayor en carcinoma ductal in situ que en carcinoma infiltrante.

La difusión es uno de los avances significativos de la técnica de resonancia magnética y estima las características micro-estructurales de los tejidos basados en la difusión del agua en los tejidos biológicos. El principio de difusión para aplicaciones clínicas se basa en el hecho de que las estructuras tisulares son sondadas por la difusión molecular, impulsada por la energía térmica disponible, cuando las moléculas de agua se están difundiendo al azar para impulsar el desplazamiento, y este movimiento molecular aleatorio está más allá de la resolución de las capacidades de otras herramientas de imagen.

Por lo tanto, en virtud de la energía térmica, difusión puede investigar de forma única las moléculas de agua de movimiento aleatorio por el coeficiente de difusión aparente (ADC) para dar valiosa información morfológica, importante en el manejo de varias enfermedades humanas, como el infarto cerebral isquémico y el cáncer de mama.

Los valores de ADC para los tumores benignos son más altos que los valores de ADC en los cánceres malignos de mama. Más importante aún, como un subtipo no invasivo de cáncer de mama primaria, la exactitud diagnóstica de DCIS también se incrementa por los valores de ADC, pero la superposición en los rangos de valores de ADC entre lesiones malignas y benignas sí existen, dificultando el diagnóstico para un subgrupo de pacientes.

Varios estudios anteriores han demostrado que los valores de ADC pueden mejorar la precisión diagnóstica de DCIS e IDC, mientras que otros estudios contradicen estos hallazgos.

Los resultados del presente estudio sugieren que los valores de ADC en carcinoma ductal invasor fue inferior a carcinoma ductal in situ, importante información histopatológica útil en la diferenciación de estos estirpes histológicos.

Difusión puede discriminar entre ganglios metasásicos y no metastásicos.

El valor de ADC de los ganglios metastásicos fue significativamente menor que el de los ganglios no metastásicos.

Valores menores de ADC del tumor están asociados a metástasis de ganglio axilar.

#### 9.- Conclusión.

El análisis multiparamétrico de cáncer de mama por resonancia magnética brinda las herramientas necesarias para clasificar por estirpe histopatológico. De esta manera, el cáncer in situ tiene valores de ADC mayores que el cáncer invasivo, debido a características biológicas de celularidad.

El ADC de ganglios es menor en casos de metástasis, sin embargo, es necesario realizar un estudio mayor, para valoración de ganglios maxilares benignos y ganglios axilares asociados a malignidad.



## Referencias Bibliográficas

- 1.- Globocan 2012. Fast Stats. Most frequent cancers: both sexes. [http://globocan.iarc.fr/old/bar\\_sex\\_site\\_prev.asp?selection=3152&title=Breast&statistic=3&populations=6&>window=1&grid=1&color1=5&color1e=&color2=4&color2e=&submit=%C2%A0Execute%C2%A0](http://globocan.iarc.fr/old/bar_sex_site_prev.asp?selection=3152&title=Breast&statistic=3&populations=6&>window=1&grid=1&color1=5&color1e=&color2=4&color2e=&submit=%C2%A0Execute%C2%A0) (Accessed on December 12, 2013).
- 2.- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017; 67:7.
- 3.- World Health Organization (WHO). Breast cancer: prevention and control. [www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/index1.html](http://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/index1.html) (Accessed on December 12, 2013).
- 4.- Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65:87.
- 5.- Secretaría de Salud. Programa de Acción Específico Prevención y Control del Cáncer de la Mujer 2013 - 2018. Información estadística: estadísticas de cáncer de mama cáncer cervicouterino. 2015.
- 6.- American College of Radiology. ACR BIRADS Atlas 5th edition. 2013.
- 7.- Carney P, et al. Diagnostic Mammography: Identifying Minimally Acceptable Interpretive Performance Criteria. *Radiology*: Volume 267: Number 2—May 2013.
- 8.- American College of Radiology. ACR practice guideline for the performance of screening and diagnostic mammography. Reston, Va: American College of Radiology, 2011.
- 9.- Dee KE, Sickles EA. Medical audit of diagnostic mammography examinations: comparison with screening outcomes obtained concurrently. *AJR Am J Roentgenol* 2001;176(3):729–733.
- 10.- Stavros AT, Thickman D, Rapp CL, et al. Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. *Radiology* 1995; 196:123.
- 11.- Radiodiagnosis department, faculty of medicine. Role of diffusion weighted images combined with breast MRI in improving the detection and differentiation of breast lesions. *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine* (2015) 46, 259–270.

- 12.- Button T, Dulaimy K, Fisher P, O’Heab B. Addition of MRS and perfusion MRI to conventional dynamic contrast MRI improves specificity in detection of breast malignancy. *Proc Int Soc Magn Reson Med* 2002:10.
- 13.-Soffia P. Difusión por resonancia magnética: Bases y aplicaciones oncológicas en órganos extracraneanos. *Rev Chil Radiol* 2009; 15(1): s17 – s24.
- 14.- Malayeri A, et al. Principles and Applications of Diffusion-weighted Imaging in Cancer Detection, Staging, and Treatment Follow-up. *Radiographics* 2011; 31: 1773 – 1791.
- 16.- Arantes F, Martins G et al. Assessment of Breast Lesions With Diffusion-Weighted MRI: Comparing the Use of Different b Values. *AJR*:193, October 2009.
- 17.- Paran Y, Bendel P, Margalit R, Degani H. Water diffusion in the different microenvironments of breast cancer. *NMR Biomed* 2004; 17:170–180.
- 18.- Odoguardi F, Cilotti A, Marini C, Moretti M, Mazzotta D, Vaccaro A, *et al.* Role of Diffusion-Weighted Imaging (DWI) in Magnetic Resonance (MR) of the breast. University of PISA, Italy: 2005.
- 19.- Palle L, et al. Role of diffusion MRI in characterizing benign and malignant breast lesions. *Indian J Radiol Imaging / November 2009 / Vol 19 / Issue 4.*
- 20.- Rubesova E, Grell AS, De Maertelaer V, Metens T, Chao SL, Lemort M. Quantitative diffusion imaging in breast cancer: a clinical prospective study. *J Magn Reson Imaging* 2006; 24:319–324.
- 21.- Koh DM, Collins DJ. Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology. *AJR* 2007; 188:1622–1635.
- 22.-Savannah C. Partridge, et.al. Diffusion weighted MRI of the breast: Protocol optimization, guidelines for interpretation, and potential clinical applications. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2013 August ; 21(3): 601–624.
- 23.- Lin Li, et.al. Parameters of Dynamic Contrast-Enhanced MRI as Imaging Markers for Angiogenesis and Proliferation in Human Breast Cancer. *Med Sci Monit.* 2015; 21: 376–382.
- 24.- Meta-analysis of MR imaging in the diagnosis of breast lesions.  
*Peters NH, Borel Rinkes IH, Zuithoff NP, Mali WP, Moons KG, Peeters PH*  
*Radiology.* 2008 Jan; 246(1):116-24.

- 25.-Huang W, Fisher PR, Dulaimy K, et al. Detection of breast malignancy: diagnostic MR protocol for improved specificity. *Radiology*. 2004;232:585–91.
- 26.- Bluemke DA, Gatsonis CA, Chen MH, et al. Magnetic resonance imaging of the breast prior to biopsy. *JAMA*. 2004;292:2735–42.
- 27.- Nunes LW, Schnall MD, Orel SG. Update of breast MR imaging architectural interpretation model. *Radiology*. 2001;219:484–94.
- 28.- J.S. Drukteinis, E.C. Gombos, S. Raza, *et al.* MR imaging assessment of the breast after breast conservation therapy: distinguishing benign from malignant lesions. *Radiographics*, 32 (2012), pp. 219–234.
- 29.- S. Weinstien, M. Rosen. Breast MR imaging: current indications and advanced imaging techniques. *Radiol Clin North Am*, 48 (5) (2010), pp. 1013–1042.
- 30.- L.W. Nunes, M.D. Schnall, S.G. Orel. Update of breast MR imaging architectural interpretation model. *Radiology*, 219 (2) (2001), pp. 484–494
- 31.- M.D. Schnall, J. Blume, D.A. Bluemke, *et al.* Diagnostic architectural and dynamic features at breast MR imaging: multicenter study. *Radiology*, 238 (1) (2006), pp. 42–53
- 32.- Adalany M, et.al. Role of dynamic contrast enhanced MRI in evaluation of post-operative breast lesions. *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. Volume 47, Issue 2, June 2016, Pages 631–640.