



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”
IMAGENOLÓGIA DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA

CAPACIDAD DIAGNÓSTICA DE LA SECUENCIA DE DIFUSIÓN EN RESONANCIA
MAGNÉTICA DE MAMA EN PACIENTES CON LESIONES BENIGNAS Y MALIGNAS DE
LA MAMA

TESIS DE POSGRADO

PARA OPTAR POR EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN IMAGENOLÓGIA DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA

PRESENTA:

IRMA GABRIELA SÁNCHEZ RODRÍGUEZ

TUTORES PRINCIPALES

DR. ERNESTO ALEJANDRO ROLDÁN VALADEZ
ESPECIALISTA EN RADIOLOGÍA E IMAGEN
MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
INVESTIGADOR EN CIENCIAS MÉDICAS Y RESPONSABLE DEL PROGRAMA DE
MAESTRÍA Y DOCTORADO DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO
LICEAGA”

DRA. JULIA MARTÍN RAMOS
ESPECIALISTA EN RADIOLOGÍA E IMAGEN
CALIFICACIÓN AGREGADA EN IMAGEN MAMARIA
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE RADIOLOGÍA E IMAGEN DEL HOSPITAL
GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”

CIUDAD DE MÉXICO, JULIO 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	3
RESUMEN	4
ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	5
ANTECEDENTES	6
OBJETIVOS	9
<i>Objetivo General</i>	9
<i>Objetivos Específicos</i>	9
JUSTIFICACIÓN	10
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
METODOLOGÍA	11
<i>Población y tamaño de la muestra</i>	11
<i>Criterios de Inclusión</i>	11
<i>Criterios de Exclusión</i>	11
<i>Criterios de Eliminación</i>	11
<i>Variables clínicas y demográficas</i>	11
<i>Descripción de la obtención de la información y metodología requerida.</i>	12
<i>Evaluación clínica y de imagenología.</i>	12
<i>Observación de guías internacionales</i>	12
<i>Análisis de estadístico</i>	12
RESULTADOS	13
DISCUSIÓN	15
CONCLUSIÓN	17
TABLAS	18
FIGURAS	20
BIBLIOGRAFÍA	26

AGRADECIMIENTOS

A mi madre, por siempre apoyarme, alentarme a superarme a mí misma en todo lo que hago y a seguir mis sueños y metas. Gracias por todo lo que has hecho por mí.

A mis abuelos, por siempre cuidar de mí, darme herramientas necesarias para la vida y enseñar a esforzarme por lo que quiero lograr.

A Rodrigo, por tu apoyo incondicional, para ayudar a no rendirme y ser una mejor versión de mí.

A mis tíos, primos y sobrinos, por apoyarme para seguir mis sueños.

A Karen, Carolina y Ana Paula, por compartir la experiencia de la residencia, siendo apoyo incondicional a pesar de estar lejos.

A Dany, Mariana y Estefy, por el apoyo y cariño que he recibido en sus palabras.

Al Dr. Juan González de la Cruz y la Dra. María del Carmen García Blanco, por su apoyo durante la residencia.

A la Dra. Julia Martín y al Dr. Ernesto Roldán, por sus enseñanzas, tiempo dedicado, apoyo y motivación para la realización de este proyecto.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar el rendimiento diagnóstico de los valores de ADC (mínimo, medio y máximo) para diagnosticar lesiones mamarias malignas, benignas e infecciosas.

Metodología: Se evaluaron 64 lesiones mamarias en 64 pacientes en un resonador de 1.5 Tesla. Se colocó un ROI en la región seleccionada para medir los valores de ADC mínimo, promedio y máximo. Se realizó una comparación entre los grupos de ADC utilizando ANOVA, desempeño diagnóstico con AUROC, se calculó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo y ratios de probabilidad.

Resultados: Las lesiones benignas representaron el 7.81%, infecciosas el 15.63% y las malignas 76.56%. Para el ADC mínimo, promedio y máximo encontramos diferencias significativas entre grupos (p -value < .001). El ADC máximo presentó diferencias significativas entre benigno [$1.670 \pm 0.45 (10)^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$] y maligno [$0.862 \pm 0.187 (10)^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$]; benigno e infeccioso [$1.580 \pm 0.512 (10)^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$] y entre maligno e infeccioso. Se realizaron comparaciones similares para el ADC promedio y mínimo. El área debajo de la curva mostró que el valor más significativo fue para el ADC promedio, las lesiones infecciosas no fueron significativas y las malignas que el ADC promedio presentó la mayor área debajo de la curva.

Conclusiones: El ADC promedio y máximo pueden diferenciar lesiones benignas y malignas, sin embargo, no las infecciosas. El ADC mínimo no presentó significancia estadística entre los tres grupos. Se necesita un consenso para interpretar el valor del ADC en lesiones mamarias.

Palabras clave: enfermedades de la mama, neoplasias mamarias, difusión, valor predictivo, sensibilidad y especificidad.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

AARC	Asociación Americana para la Investigación del Cáncer
IARC	Agencia Internacional en Investigación del Cáncer
BI-RADS	Sistema de Informes y Datos de Imágenes Mamarias
HGMEL	Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”
RM	Resonancia Magnética
ADC	Coefficiente Aparente de Difusión
ROI	Región de Interés
AUROC	Área debajo de la curva Característica Operativa del Receptor
ROC	Característica Operativa del Receptor
ANOVA	Análisis de Varianza
PACS	Sistema Computarizado para el Archivado Digital de Imágenes Médicas
VPP	Valor Predictivo Positivo
VPN	Valor Predictivo Negativo
MIP	Máxima Intensidad de Proyección

ANTECEDENTES

Epidemiología del Cáncer de Mama

El cáncer de mama es el tipo de cáncer más diagnosticado a nivel mundial, siendo la segunda causa de incidencia y mortalidad en mujeres, con cifras de 24.2% que corresponde a 2,088, 849 casos diagnosticados y 15.0% que corresponde a 626, 679 muertes respectivamente, de acuerdo con datos de GLOBOCAN 2018 además de ser la enfermedad más común en incidencia 154 países y la de mayor mortalidad en 104 de los 185 países incluidos en este reporte incluyendo a México, para este reporte no se informaron prevalencias (1).

La Asociación Americana para la Investigación del Cáncer (AARC) realizó un estudio en donde evaluaron el GLOBOCAN 2012 junto con la Agencia Internacional en investigación del Cáncer (IARC) estimaron la incidencia, mortalidad y prevalencia a 5 años en América Latina y el Caribe del 9% de casos nuevos y 8% de las causas de muerte, con una prevalencia del 9% a 5 años (2).

El aumento de la incidencia de esta enfermedad es secundario al aumento de la prevalencia de los factores de riesgo como menarca temprana, menopausia tardía, nuliparidad, edad materna avanzada, pocos hijos, consumo de anticonceptivos orales y terapias de reemplazo hormonal, alcoholismo, sobrepeso y obesidad (2), (3).

El Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario realizado en Colima en el 2017 no especifica los rangos de edad de prevalencia de esta enfermedad, pero se determina que una paciente joven con cáncer de mama es aquella que tiene menos de 40 años y la paciente de edad avanzada es aquella que tiene más de 70 años (4).

Métodos de imagen que se utilizan para el diagnóstico de patologías mamarias

Existen diversos métodos para la evaluación de la glándula mamaria, el principal es la mamografía que utiliza una dosis baja de radiación y se han realizado en estudios en los que se determinó que disminuye las muertes por cáncer de mama en pacientes de 50-74 años (5).

La mastografía no es un examen perfecto ya que la densidad mamaria disminuye el diagnóstico de cáncer de mama, se estima que aproximadamente $\geq 75\%$ de las mujeres tienen tejido denso en sus diferentes variantes (6), (7).

El ultrasonido mamario es un examen no invasivo que tiene la finalidad de evaluar masas mamarias, usualmente después de haber sido detectadas en la mastografía. Este método junto con la Resonancia magnética (RM) en la actualidad forman parte del examen clínico de la glándula mamaria y en muchos casos constituyen una guía para la realización de biopsias. Pueden utilizarse como un estudio secuencial o simultáneo con la mastografía (6).

La evaluación complementaria con la RM ha demostrado aumentar la detección del cáncer de mama en pacientes con alto riesgo de padecerlo en comparación con pacientes que solo cuentan con mastografía, la sensibilidad incrementa 52% en pacientes que cuentan con ambos métodos diagnósticos (8-10) .

En Ontario, Canadá el estándar para la detección de cáncer de mama es la RM y el ultrasonido (6). La sensibilidad de la RM en el cáncer de mama es del 90%, la mayor con respecto a los demás métodos de imágenes para la evaluación imagenológica de la mama (11, 12).

La RM nos proporciona información importante en los casos que el ultrasonido y la mastografía no fueron concluyentes por ejemplo en los casos con calificación del BIRADS 0 o BIRADS 3. Su capacidad de análisis en tres dimensiones permite una evaluación adecuada del tamaño del tumor sobre todo en aquellos mayores de 2 cm, también permite una localización más precisa del tumor y es mejor para evaluar la presencia de una lesión intraductal (11, 13-15).

La RM no expone a la paciente a radiación, pero debe de tenerse en cuenta las precauciones, contraindicaciones y efectos secundarios especialmente los relacionados con la administración del medio de contraste (16).

En la quinta edición del BI-RADS se incluye el apartado de RM en el que se reconoce que la información cinética puede ser importante, pero no se describe su evaluación, también se describen las características morfológicas de las imágenes para tener un sistema de informe, organizar el método de interpretación y el informe de los resultados, por lo que se determinan categorías de acuerdo a las características de las imágenes, las cuales únicamente se pueden determinar cuando el estudio tiene medio de contraste paramagnético. (13).

Tabla 1. Clasificación del Sistema de Informes y Registro de Datos de Imagen de Mama (BI-RADS 2013).

Resonancia Magnética ponderada en Difusión

En la toma de decisión para el tratamiento de pacientes con lesiones de mama la RM requiere la adquisición de diferentes tipos de imagen para la misma región anatómica, estos tipos diferentes de imagen se llaman secuencias (15). La secuencia más usada para la diferenciación de lesiones benignas y malignas se llama T1, y es en la que evalúa el realce de los tejidos con el medio de contraste; su sensibilidad y especificidad se han reportado en rangos de 89-100% y 50-90% respectivamente. Sin embargo, esta secuencia es solo cualitativa y en algunas ocasiones es difícil diferenciar una lesión benigna de una maligna de acuerdo con su morfología y patrón de realce ya que algunas lesiones benignas como fibroadenomas y cambios hiperplásicos por metaplasia, pueden presentar realce en la fase contrastada (17).

La RM ponderada en difusión es una técnica especializada que se incluye dentro del protocolo habitual de la valoración de la mama, se utiliza para medir el movimiento de las partículas de agua entre los espacios intra y extracelular y su realización es rápida entre 1 a 5 minutos. En una región de tejido seleccionada por el evaluador permite cuantificar la velocidad de desplazamiento de las partículas de agua (18-21).

A la cuantificación de la velocidad de las moléculas de agua en los tejidos evaluados en la secuencia de difusión se le conoce como coeficiente de difusión aparente (ADC) y por sus siglas en inglés se abrevia con las palabras ADC (22). Esta secuencia permite una evaluación cuantitativa de las lesiones con la medición de la velocidad de desplazamiento de las moléculas de agua en el tejido tumoral en $1.22 (10^{-3}) \text{ mm}^2/\text{s}$ (16, 23, 24).

Khuoli et al en el 2010 reportó que el valor cuantitativo del ADC de las lesiones malignas es bajo porque presentan aumento en su celularidad por lo tanto presentan restricción del agua en difusión, mientras que en lesiones benignas el valor del ADC es mayor con celularidad normal y sin restricción del agua en la difusión (25).

Se han realizado diversos estudios con resonadores de 1.5 Teslas que reportan el potencial del ADC para diferenciar lesiones benignas y malignas (17, 24, 26-29). Entre estos estudios se encuentra el realizado por Tsushima et al en el 2009, en el que se analizaron los resultados de 12 estudios para determinar las características de las lesiones benignas y malignas de la mama; únicamente 10 estudios

presentaban datos de sensibilidad y especificidad, siendo la sensibilidad agrupada de 0.89 (95% de intervalo de confianza, 0.85-0.91) y 0.77 (95% de intervalo de confianza, 0.69-0.84) respectivamente (20). Guo et al 2002 determinó una diferencia entre lesiones benignas y malignas con respecto al valor de ADC con sensibilidad de 93% y especificidad de 88% con un intervalo de ADC de 1.30 (10³) mm²/s (30).

La difusión es un mejor método para detectar tumores mamarios que las secuencias T1 y T2, así como el ADC es útil para diferenciar lesiones benignas, malignas y tejido fibroglandular normal (27).

Actualmente el reporte de los valores del ADC lo utilizan los oncólogos como un complemento en los reportes patológicos para diferenciar lesiones benignas y malignas. Además se ha recomendado incluir estos valores en los reportes radiológicos en las guías BI-RADS para esta especialidad en la última versión de se habla acerca de la difusión pero sin mencionar el ADC (18).

Se han realizado varios estudios que evaluaron el valor del ADC medido en la secuencia de Difusión para la detección de tumores mamarios, esto ha permitido entender el comportamiento de las lesiones benignas y malignas en las diferentes secuencias de RM. (22, 31-33).

OBJETIVOS

Objetivo General

Conocer la capacidad diagnóstica del Coeficiente Aparente de Difusión para la diferenciación de tumores benignos y malignos de la glándula mamaria en el período de 2015-2018 en el Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga (HGMEL).

Objetivos Específicos

1. Conocer las características más frecuentes en los tumores de mama en el estudio de Resonancia Magnética utilizando el sistema BI-RADS.
2. Cuantificar el valor del Coeficiente aparente de difusión en lesiones benignas y malignas de la mama de los estudios de RM evaluados.
3. Calcular la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN del coeficiente Aparente de Difusión al compararse con el reporte histopatológico.
4. Calcular la prevalencia de los tumores benignos y malignos de la mama por grupos de edad.
5. Correlacionar los hallazgos obtenidos con la clasificación del BI-RADS con los hallazgos observados.

JUSTIFICACIÓN

En el HGMEEL se cuenta con un servicio de Imagen Mamaria que atiende a pacientes hospitalizados y externos provenientes de los servicios de Oncología, Consulta Externa, Ginecología, Medicina Interna y Cirugía; este servicio atiende aproximadamente 8,000 mujeres anualmente que acuden a diferentes estudios para la evaluación de la glándula mamaria. Un 10% de ellas aproximadamente requerirán el uso de Resonancia Magnética para complementar la evaluación diagnóstica. Por lo que la realización de este protocolo permitirá mejorar el reporte radiológico. Este protocolo permitirá obtener la cuantificación del ADC de los diferentes tipos de lesiones de la mama, correlacionar estos valores con la categoría del BI-RADS y grado histológico, para mejorar la calidad del reporte radiológico, este tipo de estudio no se ha realizado en el HGMEEL y es de gran importancia ya que la RM nos puede brindar información de la cinética de las lesiones.

Los hallazgos observados esperamos que representen una disminución en costos al prevenir el tratar a las pacientes cuando en caso de ser lesión maligna presente metástasis a distancia.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El consenso internacional para el reporte de las lesiones de la mama se agrupa en un sistema de guías llamado BI-RADS, que incluye las recomendaciones de cómo deben interpretarse las imágenes en resonancia magnética (34). Sin embargo, el uso de la secuencia de difusión que es el tipo de imagen recomendada actualmente para diferenciar lesiones mamarias no se incluye en estas guías, lo que se considera una limitación que se está esperando se agregue en la siguiente edición. Además el biomarcador cuantitativo que se extrae de las imágenes de difusión conocido como ADC tampoco está descrito, por lo que los radiólogos actualmente no lo están incluyendo en los reportes radiológicos (6).

Múltiples estudios reportados en la literatura han observado valores bajos de ADC asociados con lesiones malignas y valores altos asociados con lesiones benignas (17, 24, 27-30). Tampoco existe un consenso en los puntos de corte y en la correlación de las mediciones del ADC con el grado histológico, además de que solo algunos estudios presentan correlación con la categoría del BI-RADS obtenida por RM (23) .

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio retrospectivo previa aprobación del Comité de Protocolos de Investigación (#DIR/19/207/3/017), el estudio se llevó a cabo bajo los estándares éticos de la Declaración de Helsinki de 1964.

Población y tamaño de la muestra

Se seleccionarán pacientes con diagnóstico por ultrasonido y mastografía de lesiones mamarias atendidos en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” del 01 de enero 2015 al 30 de noviembre 2018.

Considerando que el estudio requiere la cuantificación del ADC, que es una variable continua, de lesiones mamarias. El tamaño de la muestra se determinó mediante el programa G*Power 3.1.9.2, específicamente la fórmula para la diferencia entre las medias aritméticas de dos grupos independientes. Utilizamos la publicación de Woodhams et al del año 2005, que reportaron valores del ADC (media y desviación estándar) para lesiones benignas y malignas (24).

Consideramos una hipótesis estadística de dos colas, una potencia estadística del 95%, un tamaño del efecto d-Cohen del 1.02 con lo que el tamaño de la muestra fue de 52 pacientes.

Criterios de Inclusión

- Se realizará la revisión de los expedientes del PACS del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, de pacientes de ambos sexos que cuenten con estudios de RM contrastada, con las secuencias de difusión y ADC.

Criterios de Exclusión

- Estudios incompletos de Resonancia Magnética.
- Imágenes digitales que no pueden ser procesadas en la estación de trabajo para su análisis.
- Sin resultados de Histopatología.

Criterios de Eliminación

- No consideramos criterios de eliminación.

Variables clínicas y demográficas

Se tomaron datos clínicos básicos y demográficos consistentes en edad, sexo, motivo del estudio (diagnóstico clínico presuntivo). Adicionalmente los hallazgos imagenológicos que se analizarán como propuesta del protocolo incluyen intensidad de señal en difusión, valor ADC (obtenido mediante la colocación de un sitio de interés de menores dimensiones a la lesión), curvas cinéticas, categorías BI-RADS y clasificación histológica.

Descripción de la obtención de la información y metodología requerida.

Selección de pacientes: Pacientes con Resonancia Magnética de mama en fase contrastada en el sistema de almacenamiento de imágenes, con diagnóstico de nódulos mamarios en el Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga.

Evaluación clínica y de imagenología.

Las secuencias de RM de mama fueron realizadas en un resonador de 1.5 Tesla (Magnetom Avanto, Series 26680; Siemens Healthineers; Erlangen Germany), con paciente en decúbito prono en una antena para mama; en el protocolo se incluyen imágenes en adquisición axial en secuencia SPIN ECO 2D ponderada en T1, adquisiciones en coronal y sagital ponderadas en T2 con supresión grasa y grosor de 4.0 mm, se realizan adquisiciones 3D dinámicas con grosor de 1.0 mm, máxima intensidades de proyección (MIP) y curvas de perfusión. El gadolinio se administró a razón de 0.1 mmol/kg de Gadopentato de Dimeglumina (Magnevist). La difusión se realizó utilizando secuencias EPI con valores de b de 50, 200, 500 y 800. Se realizó un archivo para cada paciente que fue almacenado en el PACS para posteriormente ser analizadas en la estación de trabajo Siemens (syngoMMWP OT 2896, and syngo VE61A).

La interpretación de las imágenes de Resonancia Magnética fue realizada por el departamento de Imagen Mamaria del Hospital General de México turno vespertino que corresponde a cada paciente, adicionalmente se realizó el post-procesamiento para el análisis cuantitativo del Coeficiente Aparente de Difusión. La evaluación cualitativa de las imágenes incluye: La descripción de los hallazgos encontrados en el estudio de resonancia magnética. El análisis cuantitativo de las imágenes incluye: La medición del coeficiente aparente de Difusión en las lesiones de mama.

Figura 1 muestra el flujograma para manejo de la información.

Observación de guías internacionales

Atendiendo que el estudio plantea el realizar evaluación del desempeño diagnóstico de la cuantificación de ADC, una vez que se termine el protocolo y se obtengan los resultados. La preparación del manuscrito para publicación seguirá los lineamientos de las guías STARD, para estudios de pruebas diagnósticas.

Análisis de estadístico

Se tabularán los datos registrados y calculados en una base de datos. Se utilizará estadística descriptiva y gráficas correspondientes para representar los hallazgos.

Las variables continuas (edad) se definirán como paramétricas y no paramétricas con la prueba de Kolmogorov-Smirnov, las variables continuas paramétricas se expresarán con media aritmética y desviación estándar; y las variables continuas con distribución no paramétricas serán evaluadas con medición de medianas y percentiles.

Las variables categóricas (categoría BI-RADS, tipo histológico) se expresarán en porcentaje y se compararán con prueba de Chi-Cuadrada.

Se calcularán prevalencias correspondientes a cada enfermedad sistémica sus intervalos de confianza al 95% correspondientes.

Con la variable continua del ADC se graficarán curvas ROC y se determinará punto de corte para lesiones benignas y malignas, y se realizarán tablas de contingencia para sensibilidad, especificidad y valores predictivo positivo y negativo.

RESULTADOS

Análisis Demográfico

Para este estudio se incluyeron 64 lesiones de 64 pacientes, todas mujeres, con edad promedio de 47.9 años \pm 11.02; edad mínima de 19 años y máxima de 71. Las lesiones benignas representaron el 7.81%, infecciosas el 15.63% y las malignas 76.56%. Figuras 2-4 demuestran ejemplos de las características morfológicas de lesiones benignas, malignas e infecciosas.

Todas las lesiones fueron evaluadas por medio de histopatología; las benignas fueron compatibles con papiloma intraductal, fibroadenoma y fibroadenoma pericanalicular. Las lesiones infecciosas fueron reportadas como mastitis crónica inflamatoria, mastitis granulomatosa y crónica, inflamación xantrogranulomatosa, mastitis granulomatosa con tuberculosis y mastitis crónica tipo cuerpo extraño. Las lesiones malignas fueron reportadas como carcinoma ductal infiltrante (97.09%) y carcinoma lobulillar infiltrante (2.04%).

Comparación del ADC entre lesiones benignas, infecciosas y malignas

Para el ADC mínimo, promedio y máximo encontramos diferencias significativas entre grupos (valor de $p < .001$). Las pruebas Post Hoc demostraron que el ADC mínimo presentó diferencias significativas entre benigno y maligno (valor de $p < .001$), benigna vs. Infecciosa (valor de $p = .037$); no se observaron diferencias significativas entre lesiones malignas e infecciosas (valor de $p = .171$). Figura 5 A-C presentan los diagramas de caja con respecto a los valores del ADC para cada tipo de lesión (benigna, infecciosa y maligna).

El ADC promedio presentó diferencias significativas entre todos los grupos, benigna y maligna (valor de $p < .001$); benigna vs. infecciosa (valor de $p < .002$) y maligna vs. infecciosa (valor de $p = .034$). El ADC máximo reveló diferencia significativa entre benigno y maligno (valor de $p < .001$) y benigno vs. infeccioso (valor de $p = .261$); lesiones malignas e infecciosas (valor de $p = .018$). Tabla 2 demuestra el promedio, desviación estándar, error estándar e intervalo de confianza del 95% para los valores de ADC agrupados por tipo histológico.

Desempeño diagnóstico del ADC (mínimo, promedio y máximo)

Para el diagnóstico de las lesiones benignas, encontramos que la mayor área debajo de la curva lo tuvo el ADC promedio, posteriormente el máximo y por último el ADC mínimo. Todas las áreas por debajo de las curvas ROC fueron estadísticamente significativas. Para las lesiones infecciosas ninguno de los valores de ADC demostró ser significativo, sin embargo, se observó tendencia a ser significativo del ADC máximo, que también presentó el AUROC más alto. Para el diagnóstico de las lesiones malignas, los tres valores de ADC demostraron curvas significativas, pero el AUROC más alto fue para el ADC promedio (0.798).

Tabla 3 demuestra las AUROCS, valor de p e intervalo de confianza para el ADC mínimo, promedio y máximo. Figura 6 A-C presenta el área debajo de la curva para cada tipo de ADC agrupado por grupo histológico (benigno, infeccioso y maligno).

Análisis Diagnóstico de los valores de ADC mínimo, promedio y máximo

La sensibilidad más alta para las lesiones benignas está representada por el valor de ADC promedio sin embargo la mayor especificidad, valor predictivo positivo y negativo las demostró el ADC máximo.

Para las lesiones infecciosas, el ADC promedio demostró la sensibilidad más elevada, pero el ADC mínimo demostró la especificidad; el valor predictivo positivo y negativo más alto fue determinado por el ADC máximo.

En las lesiones malignas se observó que el ADC mínimo presentó la especificidad más alta, pero el ADC máximo demostró la sensibilidad más alta. Esta relación se invirtió para los valores predictivos negativos y positivos, siendo el ADC máximo y el mínimo los más altos respectivamente.

Tabla 4 presenta los resultados del examen diagnóstico agrupado para cada variante de ADC (mínimo, promedio y máximo).

DISCUSIÓN

La importancia de estudiar los valores del ADC en las lesiones mamarias se basa en la existencia de una correlación inversa entre el ADC y la densidad celular de las lesiones mamarias (35). En este estudio pudimos comparar los valores de ADC en pacientes con lesiones benignas, infecciosas y malignas de la mama. Encontramos diferencias significativas entre lesiones benignas vs. malignas, benignas vs. infecciosas, pero no encontramos diferencias significativas entre lesiones malignas vs. infecciosas; nuestros hallazgos respaldan las publicaciones recientes que defienden el uso de los valores de ADC para diferencias entre lesiones benignas y malignas (36).

La relevancia clínica de este estudio se basa en la comprensión del desempeño diagnóstico para para valor de ADC (valor de corte, sensibilidad, especificidad, valores predictivos, ratios de probabilidad y comparación de las áreas por debajo de la curva).

Encontramos pocos artículos que midan el ADC mínimo, promedio y máximo de forma simultánea en lesiones mamarias(37-39); sin embargo, ninguna de éstos reportó los valores de corte o algún otro examen de evaluación.

El estudio de Bickel y colaboradores (37) se midieron las tres variantes de ADC, evaluando la variabilidad entre las localizaciones del ROI y los parámetros del ADC que fueron medidos por tres radiólogos. En nuestro estudio un radiólogo realizó estas mediciones (I.G.S.R.).

Lesiones malignas vs. benignas

El estudio realizado por Liu et al (38) en 2018, presentó histogramas detallados de los valores del ADC y evaluó el desempeño diagnóstico, no comparten valores de corte para cada variante del ADC, sólo reportan sensibilidad y especificidad sin valores predictivos positivos ni ratios de probabilidad. Este reporte también incluye lesiones infecciosas (mastitis) en el grupo de lesiones benignas, sin embargo, nuestros hallazgos revelaron que el ADC demuestra diferencias significativas entre lesiones benignas e infecciosas en la evaluación post-hoc y AUROC demostró solo tendencia, esto probablemente por el tamaño de la muestra.

Nuestros valores del ADC promedio para el diagnóstico de lesiones malignas demostraron una combinación perfecta a los valores reportados por Sahin et al 2013 (40). Reportaron que los valores promedios del ADC para lesiones malignas fue de $0.860 \pm 0.260 (10)^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; sin embargo, el valor de corte que encontramos en las lesiones benignas fue de 1.670 ± 453 que es diferente al que encontramos nosotros de $1.900 \pm 0.450 (10)^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Ellos evaluaron a 51 pacientes en un resonador de 1.5 Tesla con valores de b-800 s/mm²; nuestros hallazgos apoyan la evidencia que es posible diferenciar entre este tipo de lesiones.

Nuestro valor de corte para el valor del ADC promedio para lesiones malignas, coincide con el estudio realizado en el 2015 por Ramírez y colaboradores (41), encontraron que el ADC promedio para 21 lesiones malignas, previamente caracterizadas previamente como BI-RADS 4, fue de $0.870 \pm 0.120 (10)^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; el ADC promedio para las 15 lesiones benignas fue de $1.410 \pm 0.22 (10)^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, ligeramente por debajo de nuestro valor de corte. La sensibilidad y especificidad que ellos reportan fue del 95% y 100% respectivamente fue mayor que nuestros valores (83.6% and 66.6% respectivamente).

Es importante mencionar el artículo realizado por Bostan et al del 2016 (42), en el que evaluaron el valor promedio del ADC en 58 lesiones mamarias, encontrando que el valor del ADC fue de $1.610 \pm 0.50 (10)^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ para lesiones benignas que casi igualan a nuestro valor de corte que fue de $1.670 \pm 0.45 (10)^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Sin embargo, no especifican si reportan la sensibilidad y especificidad para diagnosticar lesiones benignas de malignas.

ADC mínimo, promedio y máximo

Zhan et al 2015(43), evaluaron diferentes ROI para lesiones mamarias, demostrando que entre el ADC mínimo, promedio y máximo que el mejor valor para diferencias lesiones benignas e malignas fue el ADC mínimo, pero Gianotti et al in 2015(44), concluyó que la variabilidad del ADC mínimo depende del tamaño del ROI y de las medidas realizadas por múltiples observadores. Sin embargo, en nuestro estudio encontramos una mayor área bajo la curva para lesiones benignas y malignas del ADC promedio (valor de $p < .0001$); para lesiones infecciosas el ADC máximo (valor de $p = 0.067$). La variabilidad del ADC máximo existe probablemente porque las lesiones mamarias pueden ser heterogéneas, incluir áreas de necrosis o partes poco malignas al medir el ADC, y así tener un peor desempeño en la medición del ADC mínimo y promedio de acuerdo con Bickel et al en 2017(37). Para las lesiones infecciosas, encontramos valores similares a los reportados por Aslan et al en el 2015 (45), que evaluaron 39 casos de mastitis granulomatosa idiopática y reportaron que el ADC mínimo fue de $0.903 (10)^{-3} \pm 0.19 \text{ mm}^2/\text{s}$ y el ADC promedio de $1.234 (10)^{-3} \pm 0.19 \text{ mm}^2/\text{s}$, sin comparar estos valores con carcinoma de mama; en nuestro estudio encontramos que el ADC mínimo para las lesiones infecciosas fue de $0.783 \pm 0.440 (10)^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, ADC promedio de $1.125 \pm 0.396 (10)^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ y para el ADC máximo de $1.580 \pm 0.512 (10)^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.

Limitaciones del estudio

Es que es un estudio retrospectivo que no presenta información para el manejo del paciente, tampoco se consideró la influencia del ciclo menstrual en la mama (44). Nuestro estudio no se enfocó en la

localización de múltiples ROI, tradicionalmente los valores del ADC promedio se pueden medir al colocar el ROI en la porción sólida del tumor sin incluir áreas quísticas o necróticas (46) que nos llevan a tener una variabilidad en los valores del ADC.

Los tumores malignos tienen mayor densidad celular y menor espacio extracelular, que se asocia con un menor paso de la difusión de los protones de agua y menores valores de ADC (47, 48). En comparación con el de Gotto et al en el 2019 (49), nosotros no investigamos el desempeño diagnóstico del índice de firma del tejido, un modelo libre del marcador de difusión, para diferenciar lesiones malignas de benignas combinado con las fases dinámicas y contrastadas de la RM de mama, ya que no contamos con el software. Tampoco asociamos los diferentes valores del ADC (mínimo, promedio y máximo) con los receptores inmunohistoquímicos, índice de proliferación y subtipos moleculares del cáncer mama, como el estudio de Horvatt et al en 2019 (50), ya que esto no estuvo al alcance en nuestro estudio. Tampoco incluimos el modelo de ADC de fase dual como Ertas et al 2018 para aumentar el diagnóstico de cáncer de mama (51).

CONCLUSIÓN

El ADC promedio y máximo tienen mejor desempeño para diferencias entre lesiones benignas y malignas, sin embargo, no las infecciosas; sin embargo, otros centros deben de validar estos resultados con mayor tamaño de la muestra para lesiones infecciosas. El valor del ADC es muy fuerte para incorporar el post procesamiento de esta secuencia en la RM de mama y predecir el potencial maligno de una lesión.

TABLAS

Tabla 1. Clasificación del Sistema de Informes y Registro de Datos de Imagen de Mama (BI-RADS 2013).

CLASIFICACIÓN BI-RADS	
CATEGORÍA	DESCRIPCIÓN
1	Negativo
2	Benigno
3	Probablemente Benigno
4	Sospechoso
5	Altamente sospechoso de malignidad
6	Malignidad confirmada

Tabla 2. se demuestra el promedio, desviación estándar, error estándar e intervalo de confianza del 95% para los valores de ADC agrupados por tipo histológico.

ADC	Tipo Histológico	Promedio	Desviación Estándar	Error Standard	Intervalo de Confianza del 95%	
					Límite Inferior	Límite Superior
Mínimo	Benigno	1.222	0.702	0.314	0.351	2.094
	Infecioso	0.783	0.440	0.139	0.468	1.097
	Maligno	0.573	0.180	0.031	0.520	0.626
Promedio	Benigno	1.670	0.453	0.203	1.108	2.232
	Infecioso	1.125	0.396	0.125	0.842	1.409
	Maligno	0.862	0.187	0.032	0.807	0.917
Máximo	Benigno	1.962	0.467	0.209	1.383	2.542
	Infecioso	1.580	0.512	0.162	1.214	1.946
	Maligno	1.195	0.331	0.053	1.097	1.293

Tabla 3. Demuestra las AUROCS, valor de pe intervalo de confianza para el ADC mínimo, promedio y máximo

Etiología	Test del Resultado de Variables	Valor de Corte	AUROC	SE	Valor de P	95% CI	
						Inferior	Superior
Benigno	ADC promedio	>1.062	0.942	0.0383	<0.0001	0.854	0.985
	ADC máximo	>1.815	0.876	0.0862	<0.0001	0.770	0.945
	ADC mínimo	>0.777	0.773	0.188	0.146	0.651	0.868
Infeccioso	ADC máximo	>1.388	0.680	0.0981	0.067	0.551	0.791
	ADC promedio	>0.891	0.664	0.0943	0.082	0.535	0.777
	ADC mínimo	>0.774	0.581	0.118	0.488	0.451	0.704
Maligno	ADC promedio	<1.03	0.798	0.0717	<0.0001	0.679	0.888
	ADC máximo	<1.389	0.783	0.0746	0.0001	0.662	0.876
	ADC mínimo	<0.775	0.669	0.103	0.099	0.541	0.782

Tabla 4. Resultados del examen diagnóstico agrupado para cada variante de ADC (mínimo, promedio y máximo).

Región Mayor	ADC	Sensibilidad		Especificidad		+LR		-LR		+PV		-PV	
		Valor	95% CI	Valor	95% CI	Valor	95% CI	Valor	95% CI	Valor	95% CI	Valor	95% CI
Benigno	Mínimo	80.0	28.35-99.49	81.35	69.08-90.30	4.291	2.15-8.55	0.24	0.04-1.42	26.67	15.42-42.03	97.95	89.22-99.64
	Promedio	100.0	47.81-100.0	81.35	69.08-90.30	5.36	3.14-9.14	0.00	-	31.25	21.05-43.64	100.00	-
	Máximo	80.0	28.35-99.49	88.13	77.07-95.09	6.74	2.96-15.34	0.22	0.03-1.31	36.36	20.07-56.52	98.11	89.98-99.66
Infeccioso	Mínimo	50.0	18.70-81.29	79.63	66.47-89.36	2.45	1.08-5.53	0.62	0.33-1.18	31.25	16.76-50.63	89.58	82.01-94.19
	Promedio	80.00	44.39-97.47	53.70	39.60-67.37	1.728	1.13-2.63	0.37	0.10-1.31	24.24	17.33-32.80	93.54	80.37-98.08
	Máximo	70.00	34.75-93.32	72.22	58.35-83.54	2.52	1.39-4.55	0.41	0.15-1.08	31.81	20.53-45.73	92.85	83.25-97.14
Maligno	Mínimo	87.75	75.23-95.37	60.00	32.28-83.66	2.19	1.17-4.11	0.20	0.08-0.48	87.75	79.26-93.07	60.00	38.92-77.92
	Promedio	83.67	70.34-92.67	66.66	38.38-88.17	2.51	1.21-5.19	0.24	0.11-0.50	89.13	79.86-94.43	55.55	37.64-72.13
	Máximo	79.59	65.65-89.75	73.33	44.90-92.21	2.98	1.27-6.99	0.27	0.14-0.52	90.69	80.63-95.80	52.38	36.90-67.41

Abreviaturas: LR = ratio de probabilidad, PV = valor predictivo.

FIGURAS

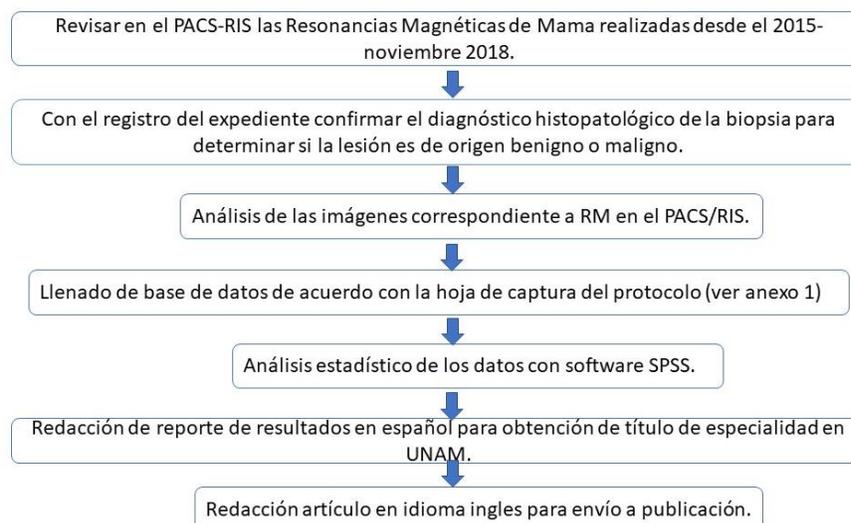


Figura 1. Flujograma para el manejo de la información en este protocolo de investigación.

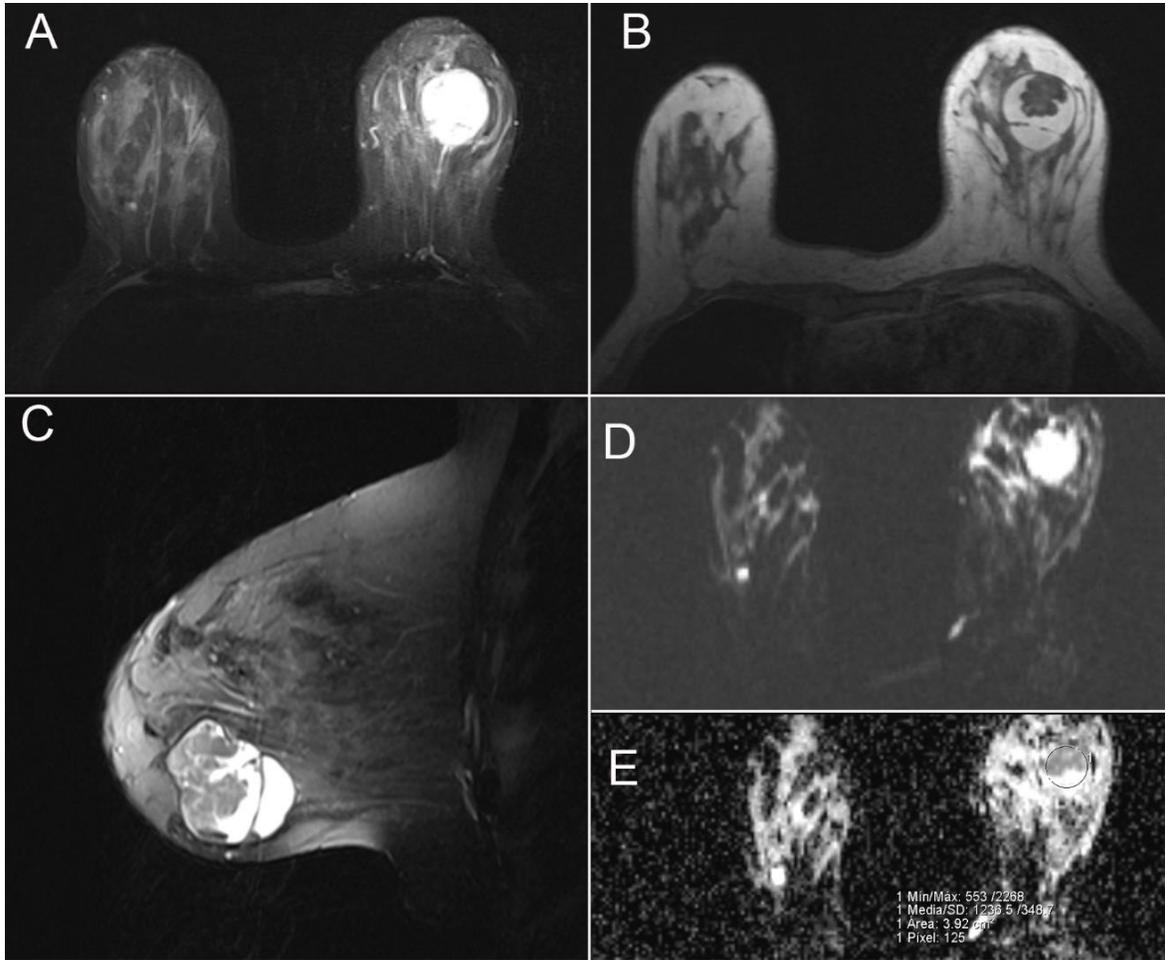


Figura 2. Nódulo ovalado, con márgenes circunscritos y lobulados, en el tercio medio de la interlínea de los cuadrantes inferiores de la mama izquierda. En las secuencias simples se observa con áreas hiperintensas por contenido líquido, más evidente en TIR axial (intensidad heterogénea, con una zona hipointensa en T1 axial (B); y T2 sagital con sustracción grasa (C), donde existe un séptimo posterior hipo intenso. La intensidad es alta en la imagen de difusión DWI (D), con valores ADC $0.553 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$, medio de $1.236 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ y máximo de $2.268 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ (E). El análisis histopatológico reportó una lesión benigna, Papiloma intraductal.

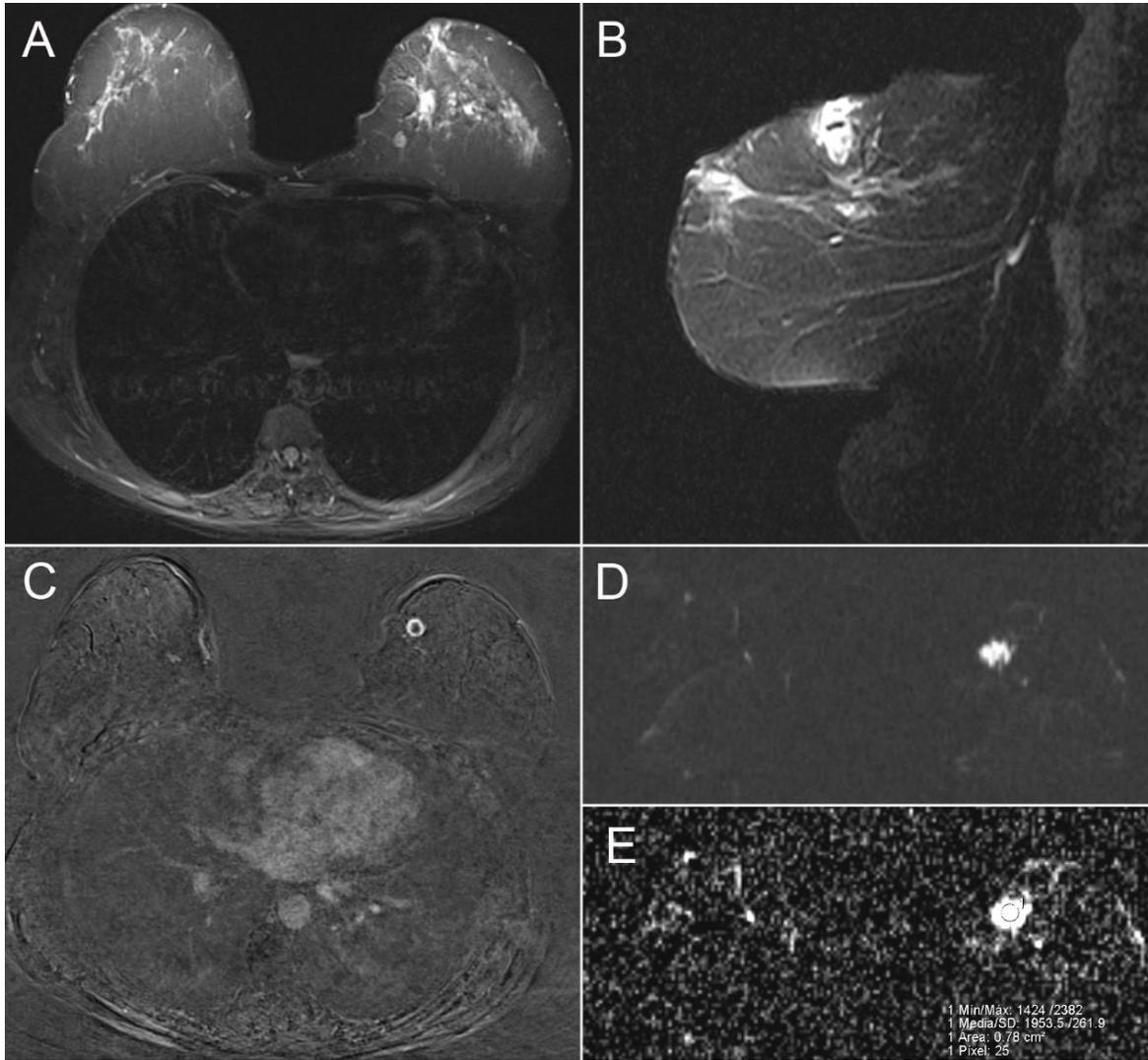


Figure 3. En la mama izquierda en las secuencias TIR axial con supresión grasa (A), se observan zonas hiperintensas, la de mayor tamaño en el cuadrante superior interno, con trayecto fistuloso hacia la piel, evidente en la secuencia T2 sagital (B). Posterior a la administración de gadolinio se demuestra realce anular en la secuencia con sustracción digital (C). En la secuencia de difusión la imagen es alta (D); con valores de ADC no restrictivos, el mínimo de 1.424 (10^{-3}) mm^2/s , medio de 1.953 (10^{-3}) mm^2/s y máximo de 2.382 (10^{-3}) mm^2/s , el reporte histopatológico reportó mastitis granulomatosa con tuberculosis.

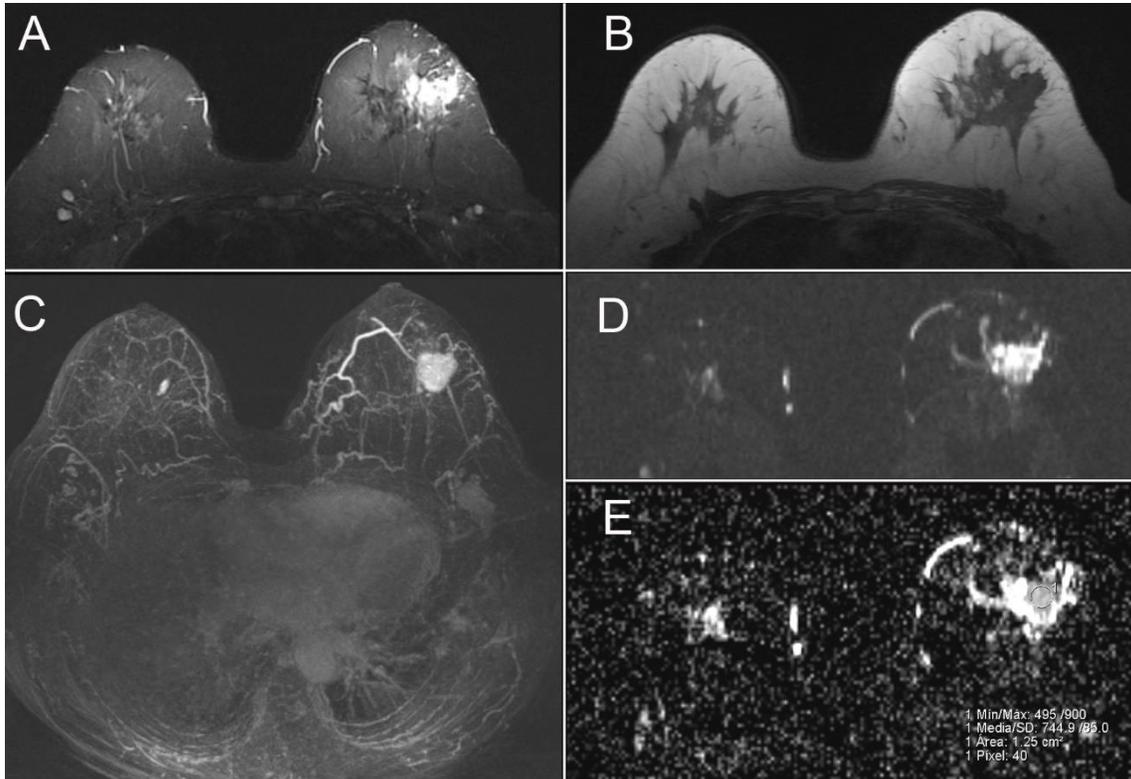


Figure 4. En el cuadrante superior externo izquierdo, se observa un nódulo de morfología redondeada, de márgenes espiculados, hiperintenso en TIR con saturación grasa (A) e hipointensa en T1 axial (B), con realce heterogéneo posterior a la administración de gadolinio, así como conglomerado ganglionar axilar izquierdo en la proyección MIP (C). En la secuencia de difusión la lesión se observa heterogénea (D), con valores de ADC mínimo de $0.495 (10^{-3}) \text{ mm}^2/\text{s}$, medio de $0.744 (10^{-3}) \text{ mm}^2/\text{s}$ y máxima de $0.900 (10^{-3}) \text{ mm}^2/\text{s}$ en relación con carcinoma ductal invasivo.

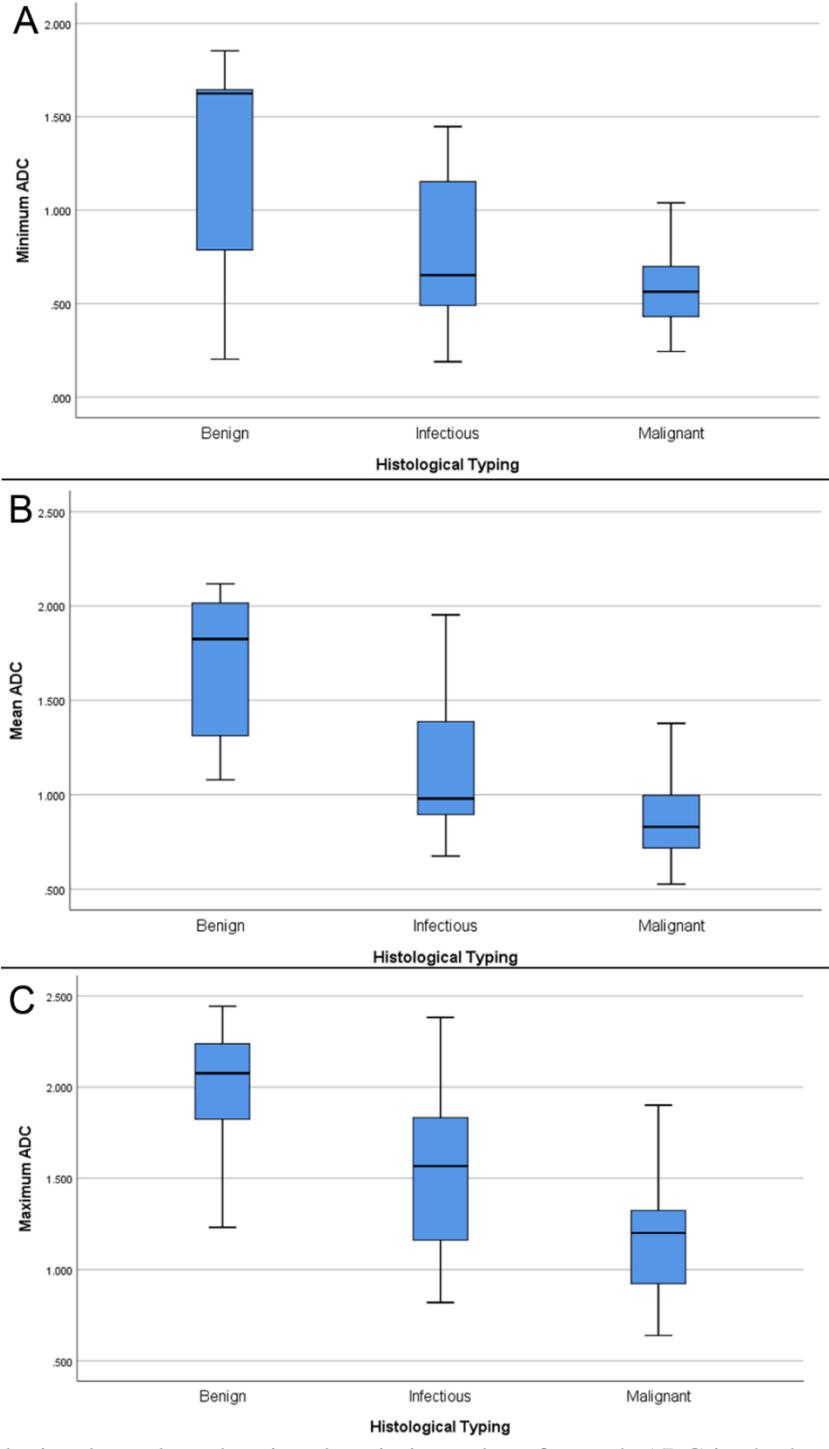


Figure 4 A-C depicts box-plots showing descriptive values for each ADC in the benign, infectious and malignant lesions.

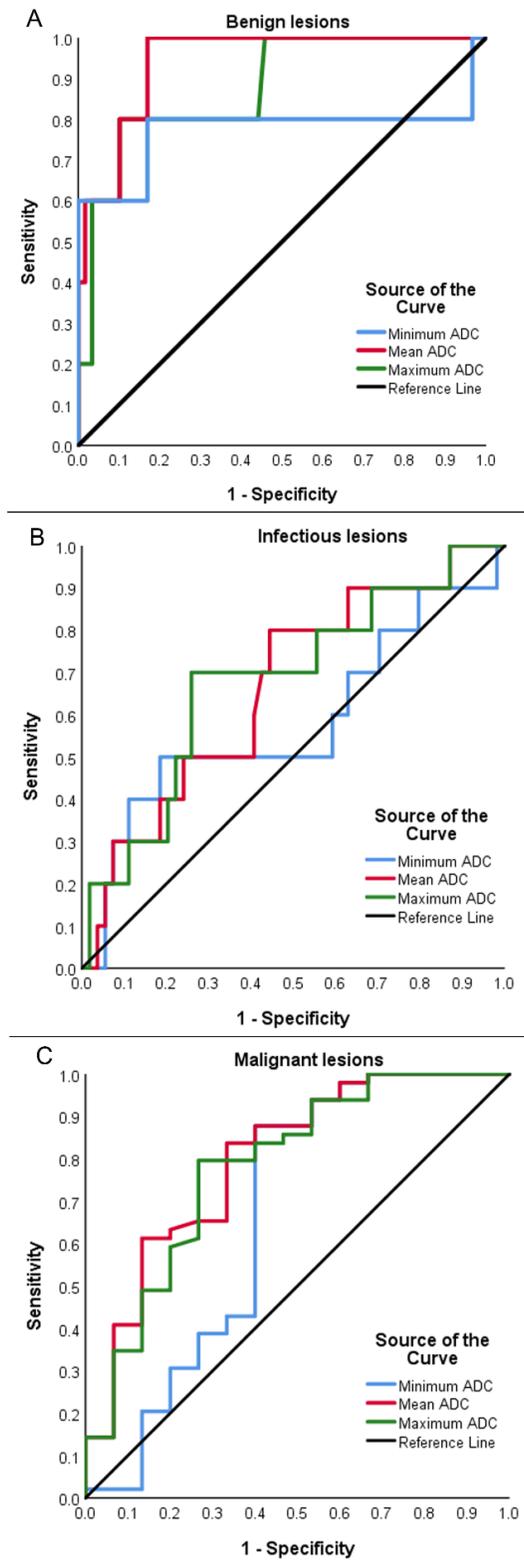


Figure 5. Demonstrates the area under the curve for each type of ADC grouped for histological type of breast lesions.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018.
2. DeSantis CE, Bray F, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Anderson BO, Jemal A. International Variation in Female Breast Cancer Incidence and Mortality Rates. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015;24(10):1495-506.
3. Youlten DR, Cramb SM, Dunn NA, Muller JM, Pyke CM, Baade PD. The descriptive epidemiology of female breast cancer: an international comparison of screening, incidence, survival and mortality. *Cancer Epidemiol.* 2012;36(3):237-48.
4. Cardenas JB, E; Erazo, A; Maafs, E; Poitevin, A. . Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario Séptima Revisión Colima 2017. *Gaceta Mexicana de Oncología.* 2017;16.
5. Tonelli M, Connor Gorber S, Joffres M, Dickinson J, Singh H, Lewin G, et al. Recommendations on screening for breast cancer in average-risk women aged 40-74 years. *CMAJ.* 2011;183(17):1991-2001.
6. Health Quality O. Ultrasound as an Adjunct to Mammography for Breast Cancer Screening: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2016;16(15):1-71.
7. Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, Blair SL, Burstein HJ, Cyr A, et al. Breast Cancer Version 2.2015. *J Natl Compr Canc Netw.* 2015;13(4):448-75.
8. Health Quality O. Cancer screening with digital mammography for women at average risk for breast cancer, magnetic resonance imaging (MRI) for women at high risk: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2010;10(3):1-55.
9. Lord SJ, Lei W, Craft P, Cawson JN, Morris I, Walleser S, et al. A systematic review of the effectiveness of magnetic resonance imaging (MRI) as an addition to mammography and ultrasound in screening young women at high risk of breast cancer. *Eur J Cancer.* 2007;43(13):1905-17.
10. Warner E, Messersmith H, Causer P, Eisen A, Shumak R, Plewes D. Systematic review: using magnetic resonance imaging to screen women at high risk for breast cancer. *Ann Intern Med.* 2008;148(9):671-9.
11. Mann RM, Kuhl CK, Kinkel K, Boetes C. Breast MRI: guidelines from the European Society of Breast Imaging. *Eur Radiol.* 2008;18(7):1307-18.

12. Dummin LJ, Cox M, Plant L. Prediction of breast tumor size by mammography and sonography--A breast screen experience. *Breast*. 2007;16(1):38-46.
13. Morris ECCLCea. ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. American College of Radiology. 2013.
14. Mann RM, Balleyguier C, Baltzer PA, Bick U, Colin C, Cornford E, et al. Breast MRI: EUSOBI recommendations for women's information. *Eur Radiol*. 2015;25(12):3669-78.
15. Kuhl C. The current status of breast MR imaging. Part I. Choice of technique, image interpretation, diagnostic accuracy, and transfer to clinical practice. *Radiology*. 2007;244(2):356-78.
16. Sun K, Chen X, Chai W, Fei X, Fu C, Yan X, et al. Breast Cancer: Diffusion Kurtosis MR Imaging-Diagnostic Accuracy and Correlation with Clinical-Pathologic Factors. *Radiology*. 2015;277(1):46-55.
17. Woodhams RM, K; Iwabuchi; 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).
18. Hernando CG, Esteban, L., Cañas, T. et al. The role of magnetic resonance imaging in oncology. *Clinical and Translational Oncology*. 2010;12(9):606-63.
19. Partridge SC, McDonald ES. Diffusion weighted magnetic resonance imaging of the breast: protocol optimization, interpretation, and clinical applications. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2013;21(3):601-24.
20. Tsushima Y, Takahashi-Taketomi A, Endo K. Magnetic resonance (MR) differential diagnosis of breast tumors using apparent diffusion coefficient (ADC) on 1.5-T. *J Magn Reson Imaging*. 2009;30(2):249-55.
21. Koh DM, Collins DJ. Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;188(6):1622-35.
22. Partridge SC, DeMartini WB, Kurland BF, Eby PR, White SW, Lehman CD. Quantitative diffusion-weighted imaging as an adjunct to conventional breast MRI for improved positive predictive value. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;193(6):1716-22.
23. Pereira FP, Martins G, Carvalhaes de Oliveira Rde V. Diffusion magnetic resonance imaging of the breast. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2011;19(1):95-110.
24. Woodhams R, Matsunaga K, Kan S, Hata H, Ozaki M, Iwabuchi K, et al. ADC mapping of benign and malignant breast tumors. *Magn Reson Med Sci*. 2005;4(1):35-42.
25. Khuoli RJ, MA; Mezban, S; et al. Diffusion-weighted Imaging Improves the Diagnostic Accuracy of Conventional 3.0-T Breast MR Imaging. *Radiology*. 2010;256(1):64-73.

26. Sinha S L-QF, Sinha U ,DeBruhl N , Bassett LW In vivo diffusion weighted MRI of the breast: potential for lesion characterization. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2002;15(6):693-704.
27. Park MJ CE, Kang BJ , Ihn YK , Baik JH . The role of diffusion-weighted imaging and the apparent diffusion coefficient (ADC) values for breast tumors. *Korean Journal of Radiology*. 2007;8(5):390-6.
28. Rubesova E GA, 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(2):319-24.
29. Wenkel E GC, Schulz-Wendtland R ,et al. Diffusion weighted imaging in breast MRI: comparison of two different pulse sequences. *Acad Radiol* 2007 2007;14(9):1077-83.
30. Guo Y CY, Cai ZL, et al. . Differentiation of clinically benign and malignant breast lesions using diffusion-weighted imaging. *J Magn Reson Imaging* 2002;16:172–8.
31. Kul S, Cansu A, Alhan E, Dinc H, Gunes G, Reis A. Contribution of diffusion-weighted imaging to dynamic contrast-enhanced MRI in the characterization of breast tumors. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;196(1):210-7.
32. Zhang L, Tang M, Min Z, Lu J, Lei X, Zhang X. Accuracy of combined dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging and diffusion-weighted imaging for breast cancer detection: a meta-analysis. *Acta Radiol*. 2016;57(6):651-60.
33. Tan SL, Rahmat K, Rozalli FI, Mohd-Shah MN, Aziz YF, Yip CH, et al. Differentiation between benign and malignant breast lesions using quantitative diffusion-weighted sequence on 3 T MRI. *Clin Radiol*. 2014;69(1):63-71.
34. Shin K, Phalak K, Hamame A, Whitman GJ. Interpretation of Breast MRI Utilizing the BI-RADS Fifth Edition Lexicon: How Are We Doing and Where Are We Headed? *Curr Probl Diagn Radiol*. 2017;46(1):26-34.
35. Guo Y, Cai YQ, Cai ZL, Gao YG, An NY, Ma L, et al. Differentiation of clinically benign and malignant breast lesions using diffusion-weighted imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2002;16(2):172-8.
36. Kanao S, Kataoka M, Iima M, Ikeda DM, Toi M, Togashi K. Differentiating benign and malignant inflammatory breast lesions: Value of T2 weighted and diffusion weighted MR images. *Magn Reson Imaging*. 2018;50:38-44.
37. Bickel H, Pinker K, Polanec S, Magometschnigg H, Wengert G, Spick C, et al. Diffusion-weighted imaging of breast lesions: Region-of-interest placement and different ADC parameters influence apparent diffusion coefficient values. *Eur Radiol*. 2017;27(5):1883-92.

38. Liu HL, Zong M, Wei H, Lou JJ, Wang SQ, Zou QG, et al. Differentiation between malignant and benign breast masses: combination of semi-quantitative analysis on DCE-MRI and histogram analysis of ADC maps. *Clin Radiol*. 2018;73(5):460-6.
39. Cabuk G, Nass Duce M, Ozgur A, Apaydin FD, Polat A, Orekici G. The diagnostic value of diffusion-weighted imaging and the apparent diffusion coefficient values in the differentiation of benign and malignant breast lesions. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2015;59(2):141-8.
40. Sahin C, Aribal E. The role of apparent diffusion coefficient values in the differential diagnosis of breast lesions in diffusion-weighted MRI. *Diagn Interv Radiol*. 2013;19(6):457-62.
41. Ramirez-Galvan YA, Cardona-Huerta S, Ibarra-Fombona E, Elizondo-Riojas G. Apparent diffusion coefficient (ADC) value to evaluate BI-RADS 4 breast lesions: correlation with pathological findings. *Clin Imaging*. 2015;39(1):51-5.
42. Bozkurt Bostan T, Koc G, Sezgin G, Altay C, Fazil Gelal M, Oyar O. Value of Apparent Diffusion Coefficient Values in Differentiating Malignant and Benign Breast Lesions. *Balkan Med J*. 2016;33(3):294-300.
43. Zhang W, Jin GQ, Liu JJ, Su DK, Luo NB, Xie D, et al. Diagnostic performance of ADCs in different ROIs for breast lesions. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(8):12096-104.
44. Giannotti E, Waugh S, Priba L, Davis Z, Crowe E, Vinnicombe S. Assessment and quantification of sources of variability in breast apparent diffusion coefficient (ADC) measurements at diffusion weighted imaging. *Eur J Radiol*. 2015;84(9):1729-36.
45. Aslan H, Pourbagher A, Colakoglu T. Idiopathic granulomatous mastitis: magnetic resonance imaging findings with diffusion MRI. *Acta Radiol*. 2016;57(7):796-801.
46. Park GE, Kim SH, Kim EJ, Kang BJ, Park MS. Histogram analysis of volume-based apparent diffusion coefficient in breast cancer. *Acta Radiol*. 2017;58(11):1294-302.
47. Ouyang Z, Ouyang Y, Zhu M, Lu Y, Zhang Z, Shi J, et al. Diffusion-weighted imaging with fat suppression using short-tau inversion recovery: Clinical utility for diagnosis of breast lesions. *Clin Radiol*. 2014;69(8):e337-44.
48. Ei Khouli RH, Jacobs MA, Mezban SD, Huang P, Kamel IR, Macura KJ, et al. Diffusion-weighted imaging improves the diagnostic accuracy of conventional 3.0-T breast MR imaging. *Radiology*. 2010;256(1):64-73.
49. Goto M, Le Bihan D, Yoshida M, Sakai K, Yamada K. Adding a Model-free Diffusion MRI Marker to BI-RADS Assessment Improves Specificity for Diagnosing Breast Lesions. *Radiology*. 2019;292(1):84-93.
50. Horvat JV, Bernard-Davila B, Helbich TH, Zhang M, Morris EA, Thakur SB, et al. Diffusion-weighted imaging (DWI) with apparent diffusion coefficient (ADC) mapping as a quantitative

imaging biomarker for prediction of immunohistochemical receptor status, proliferation rate, and molecular subtypes of breast cancer. *J Magn Reson Imaging*. 2019.

51. Ertas G, Onaygil C, Bugdayci O, Aribal E. Dual-Phase ADC Modelling of Breast Masses in Diffusion-Weighted Imaging: Comparison with Histopathologic Findings. *Eur J Breast Health*. 2018;14(2):85-92.