

Departament de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona

Autor: Mireia Teixidor i Viñas

Títol: Valor de la seqüència de difusió en la predicció histològica del Càncer de mama.

Persona responsable de la direcció: Dr. Rafael Salvador i Tarrasón

Treball de recerca de la convocatòria de setembre de l'any 2011

Annex 1

CERTIFICAT DEL DIRECTOR O CO-DIRECTOR DEL TREBALL DE RECERCA

El Dr. Rafael Salvador i Tarrasón, del Departament de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona,

FA CONSTAR,

que el treball titulat **Valor de la seqüència de difusió en la predicció histològica del Càncer de mama** ha estat realitzat sota la meua direcció pel llicenciat Mireia Teixidor i Viñas, trobant-se en condicions de poder ser presentat com a treball d'investigació de 12 crèdits, dins el programa de doctorat en Medicina Interna/Diagnòstic per la Imatge (curs 2010-2011), a la convocatòria de setembre.

Barcelona, 12 d'agost del dos mil onze.

Moltes gràcies al Dr. Rafael Salvador i Tarrasón per donar-me la possibilitat de realitzar el treball i per ajudar-me a encaminar-lo.

Aquest treball no hagués estat possible sense el suport de la Dra. Elsa Pérez, per l'oportunitat que m'ha brindat per fer camí en la recerca mèdica, així com al Gerard Blasco, ambdós de l'Hospital Universitari Dr. Josep Trueta, per aconseguir seqüències de ressonància de molt alta qualitat tot i les limitacions.

Però sobretot vull dedicar aquest treball als meus pares, per haver-me educat a disfrutar amb la feina, per inculcar-me passió per millorar cada dia i il·lusió per anar assolint objectius.

Mireia Teixidor i Viñas

ÍNDEX

1.	Resum	5
2.	Introducció	6
3.	Material i mètodes	11
4.	Resultats	17
5.	Discussió	23
6.	Conclusions	29
7.	Llistat d'acrònims	31
8.	Bibliografia	32

RESUM

INTRODUCCIÓ: S'estudia la possibilitat que el Coeficient de Difusió Aparent (ADC), obtingut mitjançant la seqüència de difusió (DWI) inclosa a l'estudi de Ressonància Magnètica, sigui predictor histològic previ a la biòpsia en pacients amb carcinoma de mama

MATERIALS I MÈTODE: Es realitza un estudi prospectiu amb 42 pacients diagnosticades de càncer de mama localment avançat a les quals es realitza una RM prèviament a l'inici del tractament quimioteràpic, estudiant el volum, morfologia, corba de captació de contrast i ADC per cada tumor.

RESULTATS: S'observen diferències entre les mitjes d'ADC pels diferents estirps tumorals, però aquestes no són estadísticament significatives. Aquest fet, associat al baix nombre de pacients incloses a l'estudi no permet fer càlculs de regressió per obtenir un valor llindar d'ADC que permeti discriminar entre les diferents histologies tumorals amb una sensibilitat i especificitat adequades. Tot i així s'observa una clara tendència dels valors d'ADC del Carcinoma Lobulillar Infiltrant a ser majors respecte els de la resta de grups histològics, intuïnt la possibilitat de poder determinar un valor llindar d'ADC que discrimini el CLI de la resta d'estirps tumorals.

CONCLUSIÓ: Cal seguir investigant les capacitats de la DWI, ampliant el nombre de casos a estudi i el nombre de pacients per cada histologia tumoral, ja que l'ADC podria tenir un paper clau a l'hora de millorar l'eficàcia del circuit oncològic establert actualment en el càncer de mama, definint-se com a una nova eina no invasiva important per la detecció i pel tractament d'aquestes pacients.

INTRODUCCIÓ

En el moment actual, el càncer de mama és el tipus de neoplàsia més freqüent en dones i és la tercera causa de mort per càncer en aquestes, després del càncer de pulmó i dels càncers de pell tipus no melanoma.

La Societat Americana del Càncer ha calculat que aproximadament 1,3 milions de dones són diagnosticades de càncer de mama cada any a tot el món i que, al voltant de 465.000 moriran a causa de la malaltia. Aproximadament 1 de cada 35 dones mor actualment de càncer de mama als Estats Units.

Segons aquesta Societat, les taxes de càncer de mama van disminuir en un 2% entre 1998 i 2007. Tot i així, aquesta disminució va ser només entre les dones majors de 50 anys.

Les morts per càncer de mama han disminuït també des de 1990, probablement a partir de la detecció primerenca i els avenços en el tractament.¹

La detecció primerenca es fonamenta amb l'anomenat Cribratge del càncer de mama, el qual es realitza a partir de mamografies en projecció crani-caudal i sagital-obliqua.

Les mamografies tenen baixa especificitat però alta sensibilitat per la detecció de neoplàsies en pits de predomini gras.

La baixa sensibilitat de les mamografies a pacients amb pits densos o fibroglandulars ha condicionat que es desenvolupessin noves tècniques per la detecció precoç d'aquestes neoformacions.

En aquest sentit, la ressonància magnètica ha adquirit un important paper, sobretot si es complementa amb seqüències dinàmiques potenciades en T1 després de la injecció de contrast, obtenint una sensibilitat d'aproximadament el 95%, tot i que una especificitat variable².

Per poder millorar l'especificitat de la ressonància magnètica s'han buscat noves seqüències que completessin aquest estudi. Actualment s'han publicat varis articles que

hipotitzen sobre el poder de la seqüència de difusió, la que en anglès s'anomena Diffusion- Weighted Imaging (DWI).

El moviment aleatori degut a l'agitació tèrmica de les molècules d'aigua, el que s'anomena moviment Brownià, està compost per moviment de rotació, de vibració i de translació. La seqüència de difusió (DWI) es basa en el moviment de translació de l'aigua lliure que, en el cos humà, no és un moviment isotròpic, si no que depèn de la diferència d'energia cinètica, la diferència de pressions i de les interaccions iòniques entre les molècules properes, fet que condiciona que en el cos humà la difusió de les molècules de l'aigua sigui anisotròpica³.

Malaauradament hi ha d'altres moviments en el cos humà que artefacten aquesta senyal de difusió, com és el moviment de la sang. Per tal de minimitzar aquests artefactes i poder aprofitar la condició d'anisotropia de les molècules d'aigua de l'organisme, les seqüències de difusió s'ajusten obtenint-les com a mínim amb dos gradients magnètics diferents, el que es coneix com a factors *b*.

A l'aplicar gradients magnètics (factor *b*) a l'àrea del cos a estudi s'obtidran diferents graus de llibertat de moviment de les molècules d'aigua. D'aquesta manera, com major sigui la llibertat de difusió de les molècules d'aigua ($b=0$), major serà el desfasament i per tant, major la caiguda de la senyal de ressonància i a la inversa, a major restricció del moviment de les molècules ($b=3000$), menor serà la caiguda de la senyal⁴.

Les diferències de senyal de ressonància segons els diferents factors *b* es poden quantificar en el que s'anomena Coeficient Aparent de Difusió, el que en anglès s'anomena Apparent Diffusion Coefficient (ADC) que s'obté a partir de la fórmula⁵:

$$S_{Gx} = S \cdot e^{-b \cdot ADC}$$

S_{Gx} : Senyal obtinguda en el gradient.

S: Senyal obtinguda sense gradient($b=0$)

b: Factor de difusió

Des de l'any 2002 s'han publicat varis estudis que valoren la capacitat de la DWI en la diferenciació de tumors de mama benignes i malignes. La major part dels tumors

benignes presenten una densitat cel·lular menor als tumors malignes. Aquest fet possiblement ve condicionat per la capacitat dels tumors malignes a expressar molts factors de creixement i factors angiogènics⁶, tinguen així major capacitat de divisió cel·lular.

Aquesta condició diferencial fa hipotitzar sobre la possibilitat que es pugui correlacionar la benignitat o malignitat d'un tumor amb la facilitat o dificultat que tenen les molècules d'aigua per poder-se moure dintre d'aquestes àrees tumorals, fet que podem quantificar a partir de l'ADC. En aquest sentit, Yabuuchi et al van publicar un estudi que conclou que la DWI presenta una sensibilitat del 92% i una especificitat del 86% en la diferenciació dels tumors benignes i malignes⁷.

A partir d'aquests fets varis investigadors han buscat un possible valor llindar d'ADC que diferencies els tumors benignes dels malignes. Kuhl et al han publicat recentment que, tot i que dels resultants del seu estudi s'obté una mitja d'ADC de $0,75 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ pels tumors benignes i de $1,26 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ pels malignes, amb un llindar de $0,92 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (sensibilitat del 91,5% i especificitat del 86,5%), cal que cada grup avalui el seu propi llindar segons la màquina de RM i la bobina utilitzada⁸, prèviament a la realització de biòpsia de la lesió.

L'objectiu del nostre estudi és fer un pas més en la mateixa línia i hipotitzar sobre la possibilitat que la seqüència de difusió, i per tant l'ADC, puguin ser un factor predictiu del tipus d'histologia tumoral dins del grup de tumors malignes de mama.

Aquesta hipòtesi ve recolzada pel fet que els tumors malignes de mama més freqüents tenen un origen anatòmic clarament diferenciat i acostumen a presentar densitats cel·lulars molt diferents a la peça anatòmica obtinguda a la cirurgia: Així doncs, l'estroma de la glàndula mamària té dues parts ben diferenciades, els ductes i els lobulets amb els seus acins corresponents.

D'aquestes dues estructures es desenvolupen els dos tumors mamaris més freqüents, el *Carcinoma Ductal* i el *Carcinoma Lobulillar*. Cadascun d'ells, i segons la infiltració de les capes histològiques, es pot subdividir en *Carcinoma insitu* o *Carcinoma invasiu*.

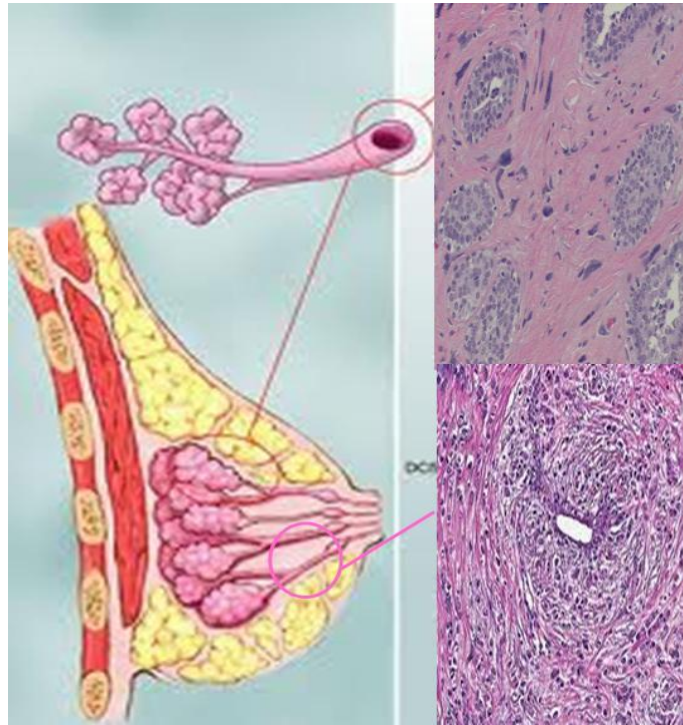


Fig 1: Exemple esquemàtic de la histologia de la glàndula mamària a on es determina la porció lobular i acinar (fletxa superior de la imatge) de la ductal⁹(fletxa inferior de la imatge). Així mateix també es presenta la imatge microscòpica del carcinoma lobulillar infiltrant (imatges superior dreta) i del carcinoma ductal unifilant (imatges inferior dreta).

Quan les cèl·lules tumorals acumulen moltes mutacions, el tumor ja està molt poc diferenciat, fins arribar al punt en que no sigui possible pel patòleg saber l'origen cel·lular del tumor, moment en que aquest passa a anomenar-se *Carcinoma Infiltrant*.

El *Càncer de mama inflamatori* és una forma de càncer de mama localment avançat, ràpidament progressiu i és el tipus de càncer de mama més agressiu (supervivència mitja de 18 a 24 mesos). Es caracteritza per invasió limfàtica dèrmica per les cèl·lules tumorals, que interfereixen amb el drenatge limfàtic, el que contribueix als símptomes clínics (hiperèmia, hipertèrmia, ...). Aquest representa aproximadament el 3-5% de tots càncers els de mama¹⁰.

Histològicament sembla observar-se que els Carcinomes Lobulillars són els tumors malignes de la mama que menys cèl·lules presenten per unitat de superfície (cèl·lules/mm²). En canvi, sembla que el Carcinoma Infiltrant, degut a la seva facilitat de duplicació cel·lular, hauria de ser l'estirp tumoral més dens cel·lularment.

Així doncs, si definim com a Gold Standard la histologia obtinguda de la core- biòpsia de cada lesió i, partint que el Coeficient de Difusió Aparent (ADC) pot extrapolar la densitat cel·lular a partir de la facilitat de moviment de les molècules d'aigua, la hipòtesi de treball proposada suposa que el Carcinoma Lobulillar tindrà un valor mig de l'ADC major a la resta dels tumors i que, el valor més petit d'ADC hauria de ser per Carcinoma Infiltrant, sent una incògnita quin pot ser el valor mig d'ADC de les pacients amb tumors Inflamatoris.

MATERIALS I MÈTODE

Selecció de pacients

L'estudi va ser aprovat pel comitè ètic de l'hospital.

Els pacients que formen part de la mostra eren dones recentment diagnosticades de neoplàsia de mama que, degut a les característiques del tumor, no eren tributàries de cirurgia en el moment del diagnòstic, havent de ser tractades en un primer moment amb quimioteràpia neoadjuvant.

Els criteris d'inclusió i d'exclusió de pacients venen determinats per les guies de l'Institut Català d'Oncologia sobre els protocols de quimioteràpia neoadjuvant en pacients amb carcinoma de mama localment avançat. Així doncs, cap de les pacients incloses a l'estudi presenten carcinomes de tipus *In Situ*, sent tots ells *Infiltrants*.

S'utilitzà com a criteris d'inclusió que les lesions tumorals siguessin visibles a partir de la RM i que aquests tumors fossin classificats com a T1-T2 amb N0-N1 segons el mètode de classificació tumoral del TNM descrit per l'American Joint Committee on Cancer¹¹.

Els criteris d'exclusió era que les pacients presentessin tumors de baix grau (tubular, col·loide, papil·lar o quístic adenosant) o que presentessin receptors hormonals positius >30 mm amb grau histològic o nuclear baix i Ki 67 <25%, així com les pacients en estadi T3-T4 o N2-N3.

Es va realitzar un estudi prospectiu a partir de totes les pacients diagnosticades entre el novembre del 2005 i el setembre del 2009 a l'Hospital Universitari Dr. Josep Trueta de Girona, recollint un total de 42 pacients, totes elles dones.

L'estudi que es presenta es va dur a terme a partir de la ressonància magnètica de mama prèvia a l'inici del tractament quimioteràpic a pacients prèviament biopsiades.

Donat la necessitat de la prova diagnòstica per tal de poder avaluar evolutivament l'eficàcia del tractament i, donat que l'estudi només implicava afegir una seqüència de ressonància innòcua i ràpida respecte l'estudi diagnòstic protocol·litzat, les pacients firmaven només el consentiment informat protocol·litzat per a fer un estudi normal de ressonància magnètica que conté seqüències amb contrast endovenós.

Protocol d'estudi de ressonància magnètica de mama

Tots els pacients van ser examinats a partir d'una màquina de RM de 1,5-T (Inter, Philips Medical Systems, Best, Holanda). Es va adquirir l'estudi amb una bobina de cos

adaptada a la regió de la mama per a la recepció de la senyal de radiofreqüència. El protocol inclou un T1 fast feel eco realitzat en l'orientació axial (TR / TE = 240 / 4'6ms, adquisició de mida de voxel = 1'4 x 1'8 x 1'6 mm, FOV = 400mm², la reconstrucció de mida voxel = 1'2 x 1'2 x 6 mm de tall, de 32 talls, amb gruix de tall de 6 mm, àngel flip = 80 ° i la NSA = 3), axial T2 fast spin eco (TR / TE = 3800/120ms, adquisició de mida de voxel = 0'76 x 0'76 x 4 mm, FOV = 400mm², la reconstrucció de mida voxel = 0'76 x 0'76 x 4 mm, de 45 talls, amb gruix de tall de 4 mm, factor TSE = 9 i la NSA = 1), i en tres dimensions (3D) dinàmic, amb realç de contrast (CE) T1 FFE amb saturació de greix (TR / TE = 12 / 6'1 ms, FOV = 360 mm², adquisició de mida de voxel = 1'2 x 1'5 x 4 mm, la reconstrucció vòxel size = 0'7 x 0'7 x 2 mm, 75 talls, de 2 mm de gruix de tall, angle flip de 20, factor turbo 50, el SENSE factor de 1'8, NSA = 1, 6 adquisicions dinàmica, el primer adquirit abans de la injecció del medi de contrast, un temps d'adquisició de dades dinàmiques de 59 segons -1 minut, i una durada de la seqüència total de 6 min). El medi de contrast utilitzat està compostat per gadolini quelat (Dotarem, Guerbet) i es va injectar amb una dosi de 0,1 pes corporal mmol / kg.

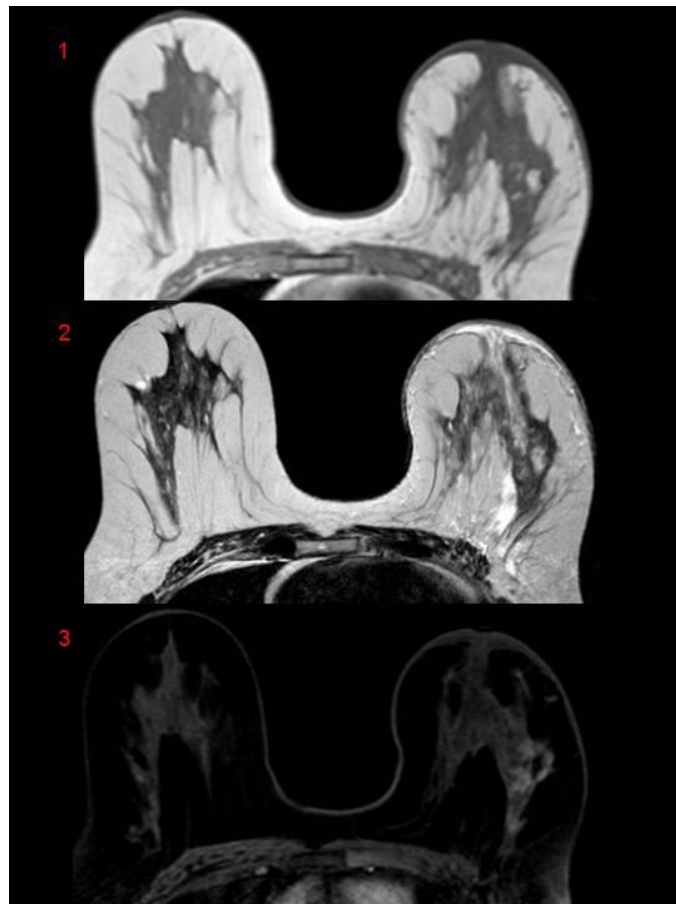


Fig. 2: Protocol d'estudi de la RM de mama en seqüències T1, T2 i T1 dinàmic en saturació greix després de l'administració de contrast ev, totes tres en el pla axial.

També es va adquirir la seqüència de DWI T2 SPIN ECO en un únic pla seqüència EPI que es va realitzar mitjançant el pla sagital (TR / TE = 2500/68 ms, FOV = 200 mm², adquisició de mida de voxel = 2'5 x 4 x 5 mm, fent la reconstrucció de mida voxel = 1'5 x 1'5 x 5 mm, en un total de 17 talls, de 5 mm de gruix de tall i amb diferència = 1, utilitzant com a factors b: $b_0 = 0 \text{ s/mm}^2$, $b_1 = 250 \text{ s/mm}^2$, $b_2 = 500 \text{ s/mm}^2$, $b_3 = 500 \text{ s/mm}^2$, $b_4 = 750 \text{ s/mm}^2$, $b_5 = 1000 \text{ s/mm}^2$, amb 4 mitges i NSA = 2).

Per últim, s'adquireix un TSE T1 en l'orientació sagital mitjançant el mateix nombre de talls i el mateix gruix de tall que els realitzats per adquirir la seqüència de DWI (adquisició voxel = 1 x 1'3 x 5 mm, la reconstrucció de mida voxel = 0'5 x 0'5 x 5 mm; FOV = 200), que té com a única funció poder fer una correcta correlació anatòmica amb la seqüència de difusió.

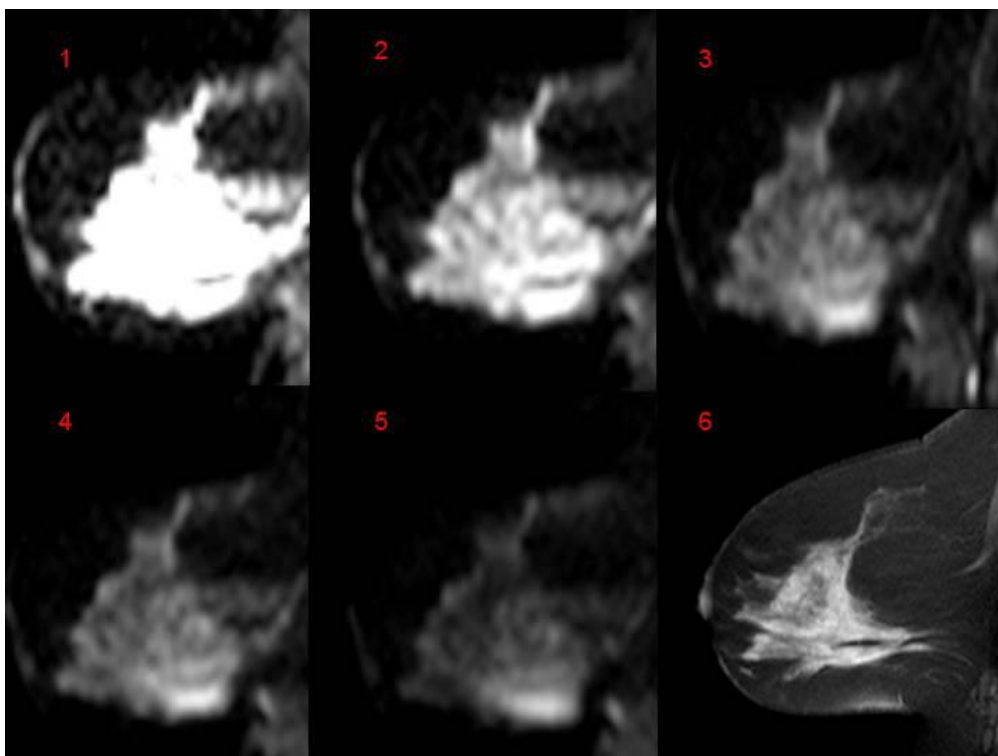


Fig 3: Es presenten les diferents adquisicions en el pla sagital de la seqüència de difusió aplicada a l'estudi de RM. Es pot observar com varia la senyal de ressonància segons si el valor b és 0 (1), 250 (2), 500 (3), 750 (4) o 1000 (5). Així mateix la imatge 6 és la seqüència en el pla sagital potenciada en TSE T1 per a la correlació anatòmica.

Anàlisi de les imatges de l'estudi de ressonància magnètica

Per a cada lesió es va calcular: el volum, patró de la corba de captació de contrast i el coeficient de difusió aparent (ADC). També hem tingut en compte la morfologia de la lesió i si s'associava a altres lesions sospitoses o a la presència d'adenopaties axil·lars, per tal de reflectir el grau de la malaltia. Els ganglis limfàtics es consideraven patològics, i per tant adenopaties, si presentaven el seu eix més curt > 15mm, tal i com determina el protocol de Criteris d'Avaluació de Resposta Tumoral dels Tumors Sòlids, el que els anglesos anomenen *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (RECIST)¹².

Mètodes de mesura:

- El volum va ser el resultat de la fórmula $A \times B \times C / 2$, on A és la distància més llarga antero-posterior, B la distància més llarga latero-lateral i C de llarga distància crani-caudal, en centímetres cúbics (cc). Això es va mesurar en la segona seqüència potenciada en T1 amb contrast d'adquisició dinàmica.

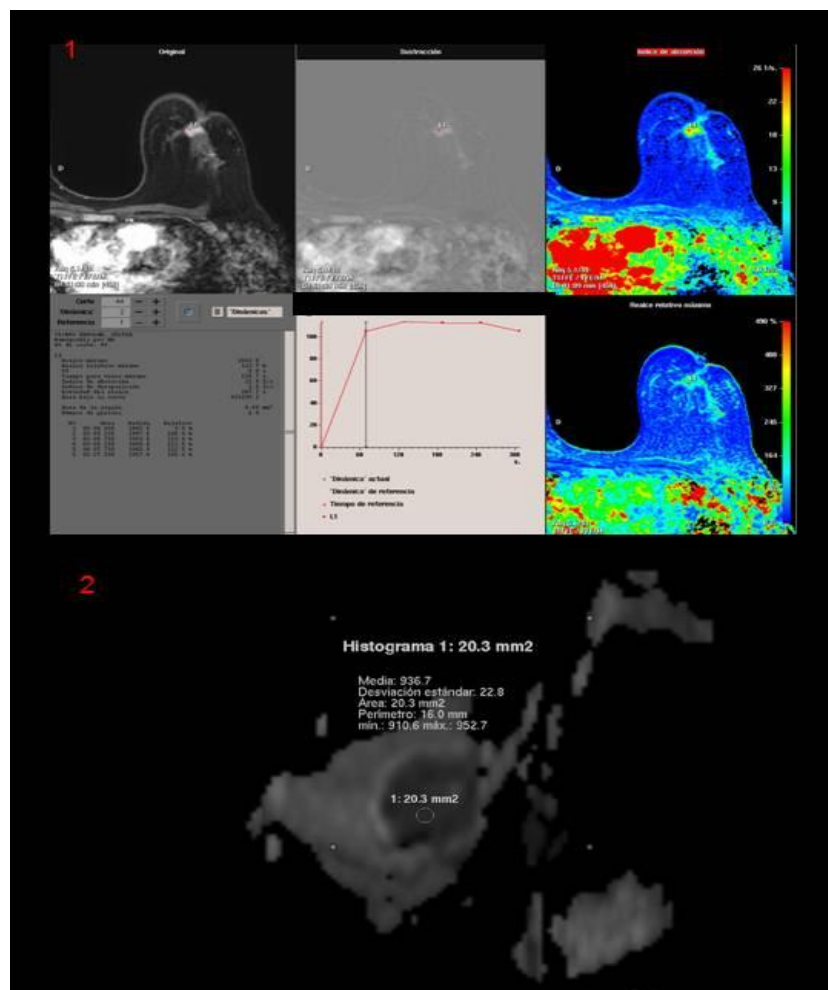


Fig 4: Exemples de l'estudi de RM a pacient amb neoplàsia de mama esquerra. A la imatge 1 s'observa la tècnica de postprocessament per a l'evaluació de l'estudi dinàmic de la captació tumoral del contrast ev i a la imatge 2 l'estudi quantitatiu de l'ADC.

- Captació relativa tumoral després de l'administració del contrast ev: es va analitzar amb la vista del Fòrum. La forma de la corba de temps vs intensitat del senyal va ser nomenat com a tipus I, II o III d'acord amb constant, l'altiplà o de rentat de forma¹³,¹⁴, tal i com marquen els criteris RECIST.
- Els mapes d'ADC es van generar després de l'adquisició, en el postprocessament a la consola. El valor d'ADC per a cada lesió tumoral es calcula de manera manual a partir de la col·locació d'un marcatge a l'àrea d'interès, el que en anglés s'anomena Region Of Interest (ROI) dins del mapa d'ADC, sent sempre aquesta àrea d'aproximadament 20mm². Aquesta ROI sempre es col·locava a la porció més ampla i perifèrica de cadescuna de les lesions per tal de disminuir la possibilitat d'incloure a l'estudi part del teixit tumoral potencialment necròtic (el qual presentaria un valor d'ADC major a la resta de la lesió, ja que la densitat cel·lular seria menor).

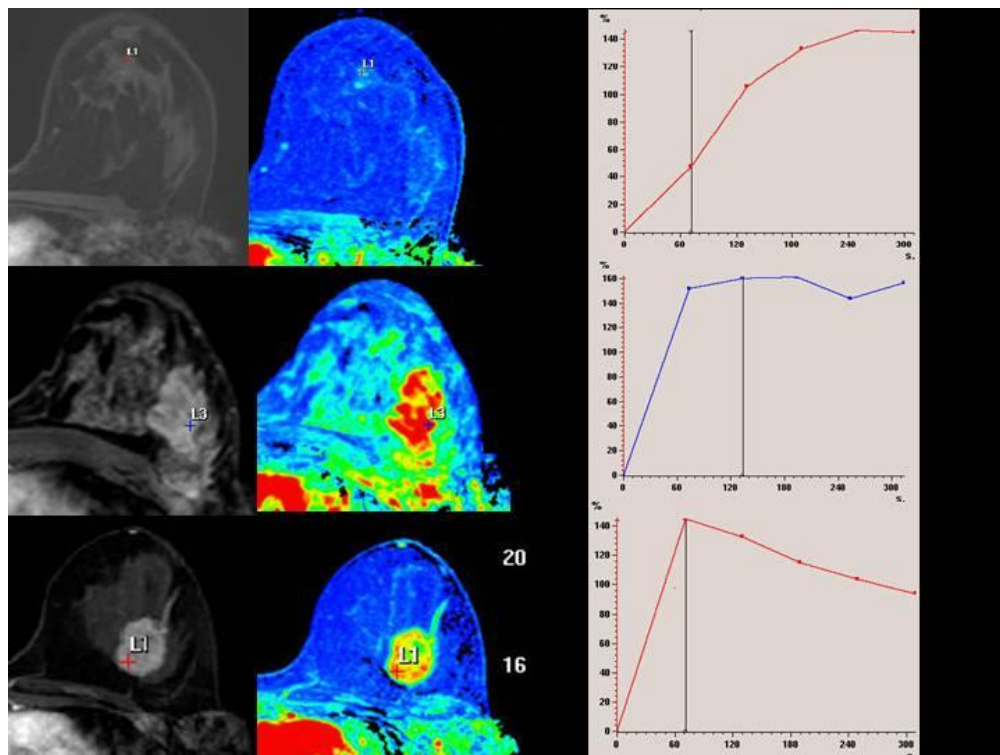


Fig 5: Exemples de tres pacients amb càncer de mama esquerra. A la primera columna observem la seqüència potenciada en T1, a la segona el mapa de captació de contrast i a l'última la gràfica de captació de contrast obtinguda a la consola de postprocessat. Es presenten les tres corbes de captació del contrast ev a l'estudi T1

dinàmic; així doncs s'observa a la primera fila la corba tipus 1 de realçament progressiu, a la segona la corba tipus 2 de realçament plateau i a l'última la corba tipus 3 de realçament i rentat ràpid.

Anàlisi estadístic

Les anàlisis estadístiques varen ser realitzades a partir d'un software SPSS 15. Es va comparar el valor mig de l'ADC en les diferents histologies tumorals utilitzant el test de la U de Mann-Whitney o Krustal - Wallis. Un valor de $p < 0,05$ va ser considerat estadísticament significatiu.

RESULTATS

La mostra està formada per 42 pacients. L'edat de les dones varia de 27 a 83 anys, i l'edat promig és de 51 anys (desviació estàndard = 14). Les dades histològiques de les pacients de l'estudi es presenten de forma resumida a la **Taula 1**. La histologia de tipus "Carcinoma ductal infiltrant grau III o IV" (CDI) resulta ser la més freqüent (47,6%), seguit del tipus "Carcinoma lobulillar infiltrant (CLI) (19%) " i del Carcinoma Infiltrant (19%), posteriorment observant el "Carcinoma ductal infiltrant grau I o II" (12%) i, per últim, el "Carcinoma lobulillar inflamatori" amb només un cas inclòs a l'estudi (2,4%). No es va observar en cap ocasió pacients amb carcinoma in situ ni etiologies tumorals benignes.

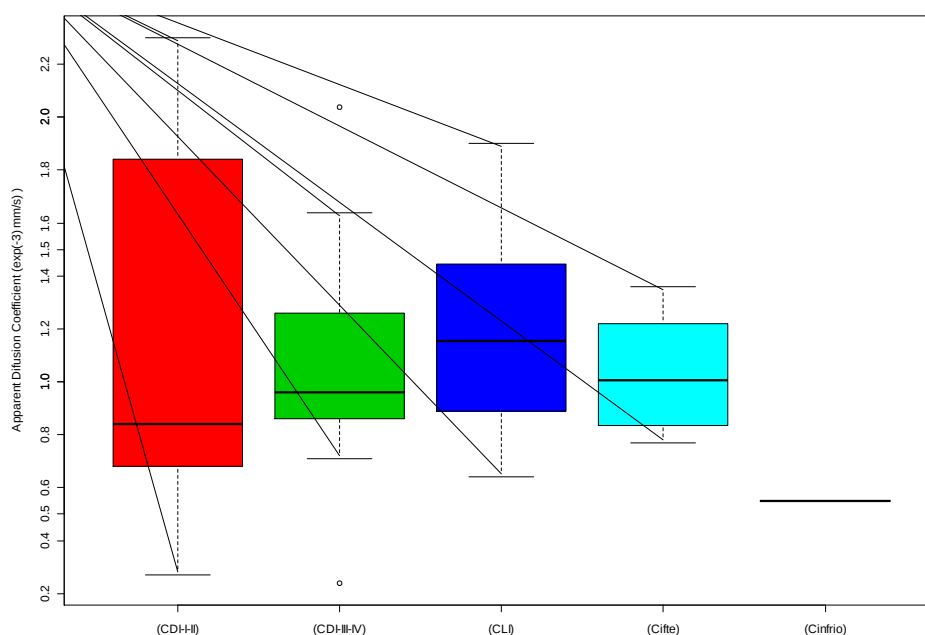
Histologia – n(%)	
Carcinoma ductal infiltrant grau I o II	5 (11,9)
Carcinoma ductal infiltrant grau III o IV	20 (47,6)
Carcinoma lobulillar infiltrant	8 (19)
Carcinoma infiltrant	8 (19)
Carcinoma inflamatori	1 (2,4)

Taula 1. Característiques, histològiques de les pacients incloses a l'estudi.

L'ACD mig va ser de $1,08 \pm 0,43 \times 10^{-3}$ mm/s i el volum mig de $27,04 \pm 55,7 \text{ cm}^2$.

Es va comparar el valor mig de l'ADC amb cadascuna de les histologies, obtenint que els valors d'ADC de les diferents histologies eren diferents, però que aquests resultats no eren estadísticament significatius ($p = 0,5531$), com s'observa a la **gràfica 1**:

Característiques ADC ($\times 10^{-3}$ mm ² /s)	Tipus d'Histologia				
	CDI I i II (n=5)	CDI III i IV (n=20)	CLI (n=8)	C.Infiltrant (n=8)	C.Inflamatori (n=1)
Mitjana	0,84	0,96	1,155	1,005	
Mitja	1,186	1,065	1,19	1,03	0,55
Desviació estàndard(SD)	0,85	0,39	0,41	0,22	



El tipus de corba predominant va ser la de tipus “plateau” (tipus II) (45,2%). La resta dels casos corresponen a corbes tipus realçament i rentat ràpid (tipus III) (33,3%) i el 21,4% a corbes de tipus realçament progressiu (tipus I). La morfologia tumoral que es va observar més vegades va ser la “lesió tipus massa” (42,9%), seguida de la lesió tipus distorsió (31%), difusa (11,9%), cicatricial (9,5%) i, per últim lineal, en 4,8% de les pacients.

Degut a que dins del grup d'estudi només hi havia una pacient amb Carcinoma de mama de tipus inflamatori i, tenint en compte que aquest té un pronòstic molt desfavorable, es va decidir crear un nou grup de treball anomenat *Carcinoma infiltrant/Inflamatori* (CI) en el qual s'hi agrupaven les pacients amb els carcinomes associats a pitjor supervivència i, probablement, a major densitat cel·lular i, per tant, a menor ADC.

Dins del grup de pacients amb “Carcinoma ductal infiltrant” es poden diferenciar dos categories, les que tenen grau I o II, de les que tenen grau III o IV. La mitja de l'ADC per les de grau I o II és de $1,19 \pm 0,85 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ i per les de grau III o IV és de $1,06 \pm 0,39 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Es va comparar la diferència entre ambdues mitges i els resultats obtinguts eren no significatius, indicant que no existeixen diferències en el valor mig de l'ADC entre ambdós grups ($p = 0,82$) i, per tant, donant la possibilitat de fusionar els dos grups de pacients.

Així doncs es defineixen de nou els diferents grups de la mostra a estudi per qüestions de fiabilitat estadística, millorant així el poder estadístic del treball, tot i que sent conscients que augmentàvem el nombre d'errors assumits.

Els tres nous grups definits són *Carcinoma Ductal Infiltrant (CDI)*, *Carcinoma Lobulillar Infiltrant (CLI)* i *Carcinoma Infiltrant / Inflamatori (CI)*.

Es presenta a continuació una taula resum de les característiques de la mostra a estudi:

Característiques Clíniques	Mostra global	Tipus d'Histologia		
		CDI(n=25; 59,5%)	CLI (n=8; 19%)	CI(n=9; 21,4%)
<i>Edat</i> ^(a) (mitja $\pm$ SD)	51 $\pm$ 14	52 $\pm$ 13,5	58 $\pm$ 14,6	41 $\pm$ 10,6
<i>ADC</i> $\times 10^{-3}$ mm ² /s (mitja $\pm$ SD)	1,08 $\pm$ 0,43	1,09 $\pm$ 0,5	1,19 $\pm$ 0,4	0,98 $\pm$ 0,26
<i>ADC</i> $\times 10^{-3}$ mm ² /s (mitjana)	0,96	0,95	1,16	0,91
<i>Volum</i> ^(b) (mitja $\pm$ SD)	27,04 $\pm$ 55,7	15,9 $\pm$ 20,3	26,9 $\pm$ 36,3	57,8 $\pm$ 109,8
<i>Volum</i> ^(b) (mitjana)	11,3	9,7	11,5	22
<i>Corba – n (%)</i>				
Línia ascendent constant	9 (21,4%)	5 (20%)	2 (25%)	2 (22,2%)
Plateau	19 (45,2%)	10 (40%)	5 (62,5%)	4 (44,4%)
Corba de captació i rentat ràpid	14 (33,3%)	10 (40%)	1 (12,5%)	3 (33,3%)
<i>Morfologia - n (%)</i>				
Lesió tipus massa	18 (42,9%)	12 (48%)	4 (50%)	2 (22,2%)
Lesió difusa	5 (11,9%)	2 (8%)	3 (37,5%)	3 (33,3%)
Lesió tipus distorsió	13 (31%)	6 (24%)	1 (12,5%)	4 (44,4%)
Lesió linial	2 (4,8%)	1 (4%)	0	0
Lesió cicatricial	4 (9,5%)	4 (16%)	0	0
<i>Adenopaties – n (%)</i>				
No	24 (57,1%)	18 (72%)	3 (37,5%)	3 (33,3%)
Si	18 (42,9%)	7 (28%)	5 (62,5%)	6 (66,7%)
<i>Altres Focus – n (%)</i>				
No	24 (57,1%)	14 (56%)	7 (87,5%)	3 (33,3%)
Si	18 (42,9%)	11 (44%)	1 (12,5%)	6 (66,7%)

^(a)Edat amb anys en el moment del diagnòstic, ^(b)En cm³

A la mostra presentada, les pacients amb histologia CDI o CLI presenten una mitja d'edat superior als 50 anys en canvi, per les pacients amb carcinoma infiltrant o

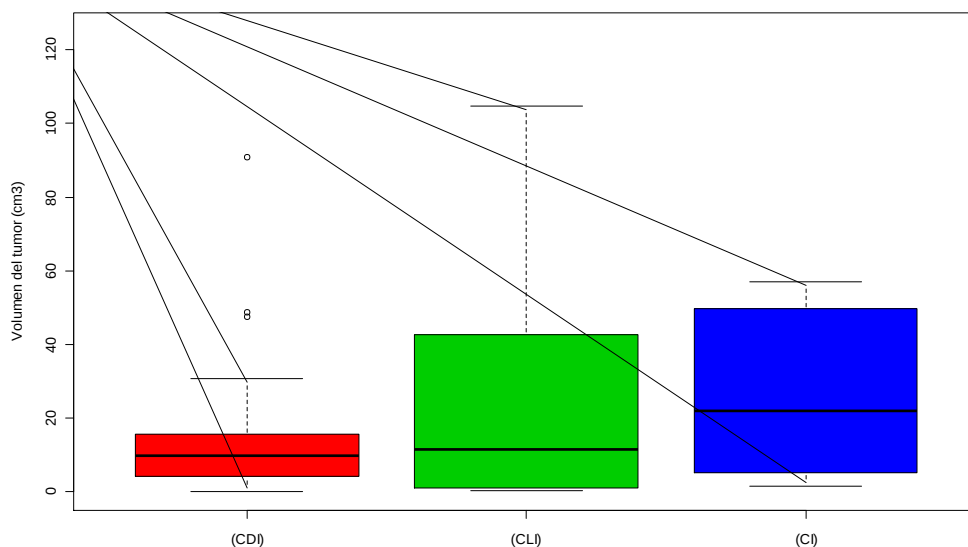
inflamatori és de 41 anys, sent aquestes edats d'inici de la malaltia significativament diferents segons el tipus d'histologia del càncer ($p=0.04$).

De les 25 pacients amb histologia CDI, 12 d'elles tenen una morfologia del tumor tipus massa. La meitat de les pacients amb CLI, 4, també presenten aquest tipus de morfologia, en canvi 4 de les 9 pacients amb CI presentaven lesions de tipus distorsió.

El volum mig tumoral de la mostra global va ser de $27,04 \pm 55,7 \text{ cm}^3$. Tot i així, el 50% de les pacients presentaven tumors amb volums entre 0,1 y $11,3 \text{ cm}^3$. Hi havien 3 valors extrems, cadascun d'ells corresponent a un grup histològic diferent (CDI, volum= $90,86 \text{ cm}^3$; CLI, volum= $104,80 \text{ cm}^3$ i CI, volum= $345,46 \text{ cm}^3$). Les pacients amb tumors tipus CDI són les que presentaven tumors més semblants entre ells (menor variabilitat en el volum tumoral).

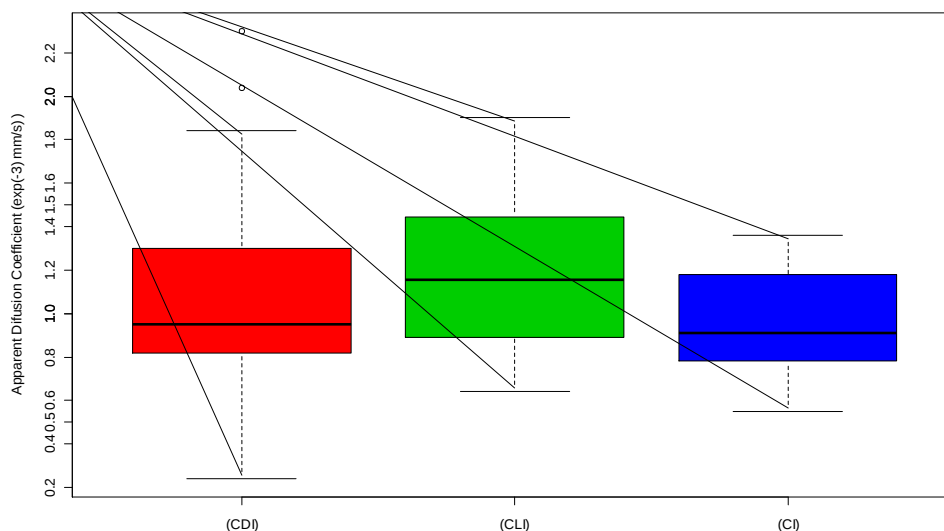
Tot i que existeixen diferències entre les mitjanes de volum tumoral segons les diferents histologies (CDI de $9,7 \text{ cm}^3$, CLI de $11,5 \text{ cm}^3$ i de 22 pel CI), aquestes diferències no són estadísticament significatives ($p>0,05$).

La Gràfica 2 en diagrames de caixes mostra el volum tumoral segons cada histologia. No es mostra el valor extrem visualitzat a una pacient amb CI per problemes d'escala i per poder visualitzar millor la variabilitat de la variable a estudi.



Gràfica 2. Distribució del volum del tumor segons la histologia tumoral. Carcinoma ductal infiltrant (CDI), Carcinoma lobulillar infiltrant (CLI) i Carcinoma infiltrant/ inflamatori (CI).

De la mateixa manera es torna a calcular les diferències entre els valors d'ADC, ara només entre els nous tres grups definits (CDI, CLI i carcinoma infiltrant + inflamatori), els resultats obtinguts es poden observar a la següent gràfica:



Gràfica 2: Distribució de l'ADC segons la histologia tumoral. Carcinoma ductal infiltrant (CDI), Carcinoma lobulillar infiltrant (CLI) i Carcinoma infiltrant/ inflamatori (CI).

Es pot observar que la variabilitat dels valors de l'ADC és superior a les pacients que presenten CDI, observant 2 valors extrems ($ADC = 2,037 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ i $ADC = 2,3 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$). Mentre que el valor d'ADC mínim de les pacients amb CDI va ser de $0,24 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, el de les pacients amb CI va ser de 0,55 i de $0,64 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ a les pacients amb CLI.

La mitjana de l'ADC per les pacients amb “Carcinoma ductal infiltrant” va ser de $0,96 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, per el “Carcinoma lobulillar infiltrant” de $1,16 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ i per les pacients amb histologia de “Carcinoma infiltrant/inflamatori” va ser de $0,91 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.

A la Gràfica 2 s'observa com els valors d'ADC de les pacients amb CLI, en la seva major part, són superiors que per la resta d'histologies. Així doncs, mentre que el 75 % d'aquestes pacients presenta uns valors d'ADC entre $0,64 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ i $1,523 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, el 75 % de les pacients amb CDI té uns valors d'ADC entre $0,24 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ i $1,385 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. I, per últim, el 75 % de les pacients amb Carcinomes tipus Infiltrant i Inflamatori no superen valors d'ADC majors a $1,22 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, observant un valor mínim de $0,55 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.

Es van comparar les mitjes dels valors d'ADC per les tres histologies a estudi, sense observar diferències estadísticament significatives ($p = 0,5742$).

Per altra banda, es va tenir molt d'interès a trobar un valor de l'ADC de tall (llindar) que fos capaç de distingir les pacients de la mostra segons la seva etiologia tumoral. Es va intentar utilitzar la tècnica d'arbres de classificació, però el valor no es va aconseguir degut a l'escàs nombre de pacients que formaven part, no només de la mostra, si no també de cada grup histològic, fet que limitava la realització de la prova estadística.

La Taula 2 presenta la relació entre el tipus d'histologia, la corba de captació de contrast i el valor de l'ADC. Crida l'atenció que el valor més alt d'ADC tant de la mitja com de la mitjana s'observa a pacients amb CDI i corba tipus I (ascendent constant), en canvi, els valors d'ADC més baixos s'observen a pacients amb corbes tipus III (captació i rentat ràpid del contrast) amb histologies CDI i CI.

Tipus Histologia	Tipus de Corba	ADC ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)				
		Mitja	Desviació típica	Mitjana	Mínim	Màxim
CDI	Línia ascendent constant (n=5)	1,699	0,450	1,470	1,220	2,300
	Plateau (n=10)	0,969	0,413	0,900	0,240	1,840
	Captació i rentat ràpid (n=10)	0,904	0,349	0,921	0,270	1,640
CLI	Línia ascendent constant (n=2)	1,055	0,191	1,055	0,920	1,190
	Plateau (n=5)	1,224	0,520	1,120	0,640	1,900
	Captació i rentat ràpid (n=1)	1,290	.	1,290	1,290	1,290
CI	Línia ascendent constant (n=2)	1,125	0,332	1,125	0,890	1,360
	Plateau (n=4)	0,990	0,185	1,005	0,770	1,180
	Captació i rentat ràpid (n=3)	0,863	0,362	0,780	0,550	1,260

DISCUSSIÓ

El treball presentat conté algunes diferències significatives respecte la major part de treballs existents a la literatura, ja també en el mètode de realització de la seqüència de difusió (DWI):

1. Per una banda es va adquirir sempre la seqüència de DWI posterior a l'adquisició de les seqüències dinàmiques T1 posteriors a la injecció de contrast endovenós tipus gadolini. Aquesta decisió va ser presa sospesant que l'estudi era experimental i que era més important assegurar que es completava l'estudi diagnòstic actualment establert per a poder fer un correcte diagnòstic segons el RECIST.

Es va decidir aquest ordre tot i ser conscients que existeixen múltiples estudis que han avaluat la influència del gadolini sobre la quantificació de la difusió dels teixits mitjançant l'ADC¹⁵.

Tot i que varis d'aquests estudis no han observat diferències entre els valors d'ADC previs i posteriors a l'administració de contrast endovenós, la major part d'ells coincideixen a concloure que el valor numèric de l'ADC tendeix a disminuir després de l'administració de contrast, encara que en la major part dels casos, aquesta disminució no és estadísticament significativa¹⁶. Així doncs, val a dir que, degut a la inconsistència dels resultats dels diferents estudis, les últimes recomanacions són les de realitzar les seqüències de difusió prèviament a l'administració del contrast, fet que no s'ha portat a terme al llarg d'aquest estudi, ja que com que el treball tenia com a objectiu correlacionar els diferents valors numèrics de l'ADC en relació a les diferents histologies tumorals observades, es va suposar que les diferències d'ADC entre els diferents tumors serien reals tot i la interferència de la prèvia administració de contrast.

2. Es van adquirir la DWI utilitzant 5 factors b diferents (0, 250, 500, 750 i 1000). Cal tenir en compte que la caiguda de senyal de difusió a l'augmentar el valor b no és constant i de morfologia rectilínia, sinó que té una morfologia de corba exponencial negativa. Així doncs, el fet d'adquirir major nombre de seqüències de DWI amb més factors b diferents, ens ajudarà a definir millor l'àrea sota la corba de caiguda de senyal de difusió i, per tant, a saber amb més exactitud el valor real d'ADC en la ROI seleccionada¹⁷.

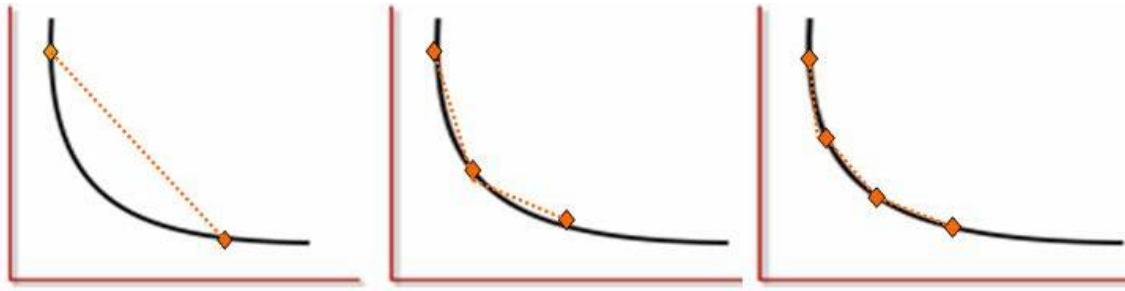


Fig. 6: A partir d'una "gràfica tipus", semblant a la que s'obté de representar la senyal de difusió vs el valor b , es mostra de forma exemplificada la millora d'informació a mesura que augmentem el nombre de valors b en que adquirim la seqüència de difusió, obtenint així un valor d'ADC més semblant al real per a cada àrea d'interès a estudi.

La major part d'estudis existents a la literatura que han avaluat les possibles diferències entre els valors d'ADC per a tumors benignes de mama respecte els tumors malignes ho han fet a partir de DWI amb 2 factors b ($b=0$, $b=600$)¹⁸ o ($b=0$, $b=700$)¹⁹, fet que condiciona un acumul d'errors per la posterior sensibilitat de les proves estadístiques.

En els resultats estadístics descriptius del nostre estudi es va observar que, tot i que no hi havia diferències estadísticament significatives a les mitjanes pels volums segons el tipus d'histologia, els Carcinomes Infiltrants/ Inflammatoris (CI) tendien a ser de major mida que els Carcinomes Ductal Infiltrants (CDI), sent els Carcinomes Lobulillars Infiltrants (CLI) els més petits en el moment del diagnòstic. Aquest fet es correlaciona amb els diferents estudis de supervivència que apunten al CI com al càncer potencialment més agressiu, per tant, amb més poder angiogènic i, a priori, més densitat cel·lular, tot i que amb major tendència a fer necrosi intratumoral.

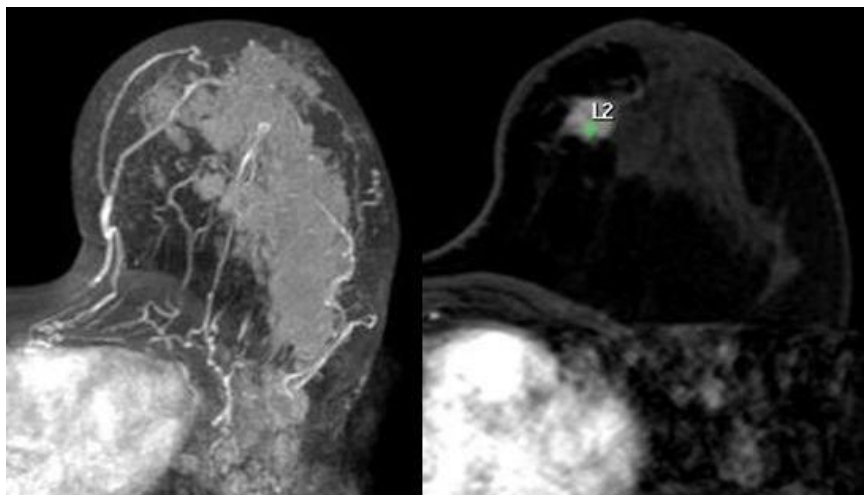


Fig 7: Exemple sobre les diferències de volum tumoral observades a l'estudi. Es visualitza a la dreta una imatge de l'estudi RM en una seqüència potenciada en T2 fast spin eco 3D en el pla axial a una pacient amb Carcinoma Infiltrant i, a l'esquerra, una imatge axial potenciada en T2 fast spin eco d'una pacient amb CDI.

Tal i com s'observa a l'estudi presentat per a Kuroki et al²⁰, en el nostre estudi no s'observen diferències estadísticament significatives entre els valors mitjans de l'ADC de les pacients amb CDI de baix grau (I i II) i de alt grau (III i IV). Aquest resultat difereix dels observats pel grup de Rasek et al²¹ ja que, tot i que, els valors observats pels CDI de grau baix són semblants ($1,186 \pm 0,85 \times 10^{-3}$ mm/s a la nostra mostra vs $1,11 \pm 0,12 \times 10^{-3}$ mm/s de la literatura), aquests són molt diferents per els CDI d'alt grau ($1,065 \pm 0,39 \times 10^{-3}$ mm/s a la nostra mostra vs $0,89 \pm 0,32 \times 10^{-3}$ mm/s a la literatura). Aquesta diferència podria ser deguda, en part, per les diferències als criteris d'inclusió de pacients entre els dos estudis; ja que el nostre estudi inclou pacients amb carcinoma de mama localment avançat, a l'estudi de Rasek et al inclouen qualsevol pacient amb histologia positiva per CDI, fet que condiciona que el valor de volum tumoral mig en el moment del diagnòstic a la nostra mostra sigui marcadament major a l'observat per l'altre grup de recerca (volum mig de $15,9 \pm 20,3$ cc a la nostra mostra vs $3,9 \pm 2,0$ cc a la literatura). És conegut que a major volum tumoral, majors són les possibilitats d'observar necrosi cel·lular, fet que condicionaria un augment dels valors d'ADC de la nostra mostra respecte la de Rasek et al.

Cal també remarcar que, en el nostre estudi, quan es va desglossar la histologia tumoral i el tipus de corba de captació de contrast vs els valors d'ADC (*Taula 2*), es va observar que els valors més baixos d'ADC es presentaven a pacients amb CI associats a corbes de captació i rentat ràpid (corbes tipus III), seguit de les pacients amb CDI amb les mateixes corbes de captació (tipus III), sent la mitja d'aquests valors d'ADC de $0,863 \times 10^{-3}$ mm²/s i $0,904 \times 10^{-3}$ mm²/s respectivament, troballes que també s'apuntava a estudis com els de Tuncbilek et al²². Aquestes dades reafirmen la idea que a menor valor d'ADC observat més capacitat angiogènica té el tumor i pitjor és el pronòstic de la pacient, fet que es pot extrapolar com que major és la capacitat de divisió cel·lular i per tant, major és la densitat cel·lular tumoral.

En aquesta mateixa taula també s'observa que la major part de CLI observats a l'estudi presenten una corba de captació de contrast tipus Plateau (tipus II), fet que ja s'havia observat en meta-anàlisis com les publicades pel grup de recerca de Mann et al²³. A més, s'ha observat que és aquest subgrup de pacient, el segon que presenta els majors

valors mitjans d'ADC observats a l'estudi ($1,224 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$), just per darrera de les pacients amb CDI amb corba de captació tipus I.

Cal també comentar que, tal i com ja s'ha explicat anteriorment, degut a la mida de la mostra a estudi no s'ha aconseguit obtenir un valor llindar d'ADC que discrimini els diferents tipus de carcinomes de mama. Tot i així, amb els resultats obtinguts s'intueix que el Carcinoma Lobulillar Infiltrant, com s'havia postulat, tendeix a tenir valors d'ADC majors a la resta d'histologies (CDI i CI). Per una banda s'obté que la mitjana de l'ADC per aquestes pacients és de $1,16 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, observant que el 75 % d'aquestes pacients presenta uns valors d'ADC entre $0,64 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ i $1,523 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.

Aquests valors són molt menors a la resta d'histologies tumorals, CDI i CI, els quals també s'hipotitzava sobre la seva major densitat cel·lular i, per tant, pel seu valor mig d'ADC menor ($0,95 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ i $0,91 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ respectivament).

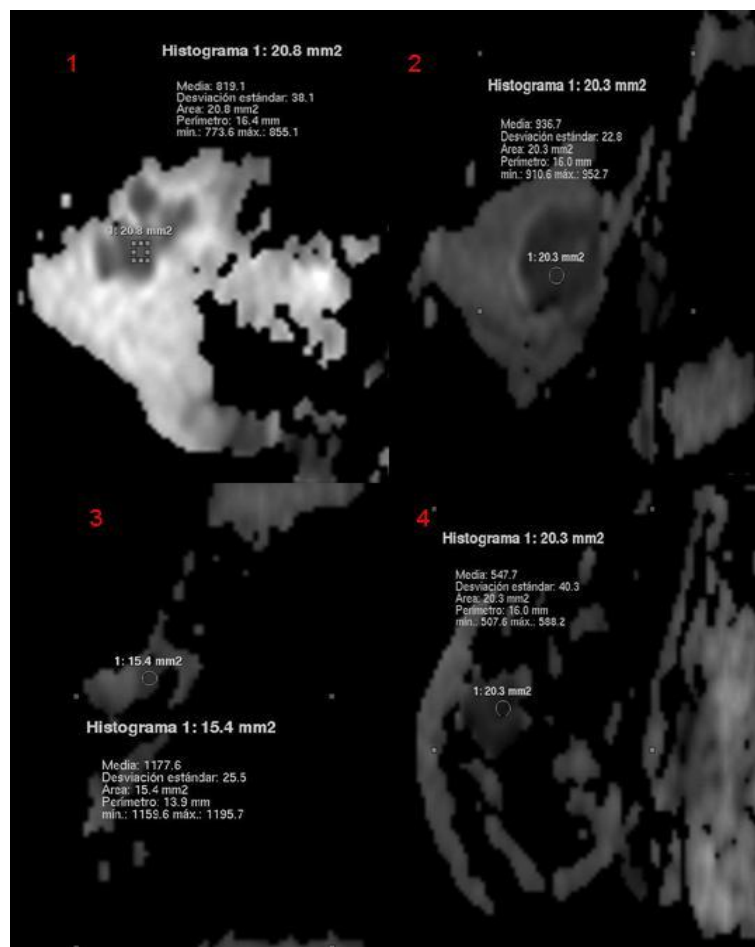


Fig 8: Mapes d'ADC postprocessats, observant la col·locació del ROI en el centre de la lesió per a cada pacient. Es mostren exemples de pacient amb CDI grau II (imatge1), CDI grau III (imatge2), CLI (imatge 3) i Carcinoma inflamatori (imatge 4). Es pot observar com la pacient amb CLI presenta un ADC clarament superior a la resta d'histologies, sent el Carcinoma inflamatori el que presenta un valor menor.

Tot i que existeixen diferències importants en el mètode d'adquisició de la seqüència de difusió entre el nostre estudi i el publicat per a Marini et al²⁴ (només utilitzant els valors b de 0 i 1000), el valor mig d'ADC del CDI observat a ambdós estudis és molt semblant (de $0,92 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ a la literatura vs $0,95 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ en el nostre estudi).

Existeixen varis estudis²⁵, com ara el de Tsushima et al.²⁶ que, a partir de seqüències de difusió amb factors $b \geq 1000 \text{ s/mm}^2$, s'observa que les lesions tumorals malignes presenten uns valors d'ADC entre $0,95 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ i $1,02 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ i les benignes d'entre $1,35 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ i $1,66 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. En el nostre cas, tot i que en les mitjanes +/- les desviacions estàndar dels tres grups histològics de l'estudi s'inclou el rang de valors d'ADC determinat per a Tsushima et al per a la patologia maligna, quan ens fixem en el rang de valors d'ADC proposat per a la patologia benigna ($1,35 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ i $1,66 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$), un 25% de les nostres pacients amb CDI i aproximadament un 30% de les que presenten CLI serien erròniament diagnosticades com a patologia benigna de mama. A més, també cal tenir en compte que, en tres ocasions dins de la nostra mostra a estudi hem obtingut valors d'ADC majors a $1,6 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, rang de valors d'ADC que no es contempla ni com a patologia benigna ni maligna per a Tsushima et al, i que, a l'estudi anatomopatològic es van diagnosticar en dues ocasions com a CLI i en una com a CDI.

Ja en estudis com els presentats per Peters et al.²⁷ es busquen possibles valors d'ADC l·lindars que discriminin entre els tumors la patologia benigna i maligna de mama amb una alta sensibilitat i especificitat. Aquest grup marcava com a possible valor l·lindar de l'ADC el $1,13 \pm 0,10 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.

Més recentment s'ha publicat l'estudi de Kuhl et al²⁸ anteriorment citat, a on es defineix un altre valor l·lindar d'ADC entre els tumors benignes i els malignes (valor l·lindar de $0,92 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, amb una sensibilitat del 91,5% i especificitat del 86,5%). Si tinguéssim en compte aquest últim valor l·lindar d'ADC proposat a la literatura, en el

nostre estudi definiríem com a patologia benigna aproximadament a la meitat de les pacients amb tumors tipus CLI de la mostra, però si que inclouríem dins del grup de tumors malignes aproximadament al 75% de les pacients amb CDI i CI. Aquest important nombre de falsos negatius secundaris al valor llindar proposat per a Kuhl també es va observar a estudis com els de Satake et al²⁹, a on s'observen 11 falsos negatius en el total de 26 pacients amb carcinoma de mama, amb un valor predictiu positiu de 0,577.

CONCLUSIONS

Les seqüències de difusió de la ressonància magnètica, i en particular els mapes de Coeficient de Difusió Aparent (ADC) s'estan definint cada cop més com a una eina útil per arribar al correcte diagnòstic de la patologia de mama. En aquest aspecte ja són molts els estudis que avaluen la capacitat de l'ADC com a marcador d'etiologies tumorals benignes i malignes o per a la valoració de l'eficàcia dels tractaments quimioteràpics neoadjuvants.

El nostre estudi ha avaluat la possibilitat que l'ADC pugui ser també un marcador d'estirp tumoral maligna del càncer de mama, podent així diferenciar entre el Carcinoma Ductal Infiltrant, el Carcinoma Lobulillar Infiltrant i el Carcinoma Infiltrant/ Inflamatori.

L'estudi presentat té varies limitacions, no només pel fet de que la mostra de pacients és petita i, per tant, els grups a estudi estan formats per a poques pacients, si no que a més ha calgut fusionar varies histologies per a poder augmentar la fiabilitat estadística del treball. A part, les seqüències de difusió s'han adquirit amb una bobina de cos i no amb una específica de mama i s'han adquirit immediatament posteriors a la injecció de contrast endovenós per qüestions ètiques ja comentades.

Tot i que s'han observat diferències entre els valors d'ADC dels tres grups a estudi, aquestes diferències no són estadísticament significatives.

Malgrat això, en el cas del CLI, s'observa que la mitja dels seus valors d'ADC presenten una clara tendència a ser majors que pel CDI i pel CI.

Aquest fet, reforçaria la idea de que el CLI és el Carcinoma de mama amb millor pronòstic (si no es tenen en compte els receptors hormonals), fet que es podria explicar per una menor capacitat de duplicació respecte la resta de carcinomes, fet que condicionaria una major facilitat de moviment de les partícules d'aigua i, per tant, un major valor d'ADC.

Tot i aquesta tendència, el fet que la mostra a estudi és relativament petita (n=42) no permet determinar un valor llindar d'ADC que discrimini entre els tres grups histològics proposats de forma estadística.

Cal remarcar que, els valors d'ADC observats al llarg de l'estudi posen en dubte la fiabilitat dels valors llindars descrits a la literatura per a discriminar entre els tumors benignes i malignes de mama, els quals condicionarien importants falsos negatius.

Aquesta troballa reforça la idea que cal que cada servei radiològic hauria d'avaluar el seu propi valor llindar d'ADC segons la màquina de RM i la bobina disposada, si vol utilitzar l'ADC com a eina no invasiva que recolzi els diagnòstics histològics tumorals a la patologia mamària.

La seqüència de difusió és ràpida d'adquirir, no invasiva i no requereix la utilització de medis de contrast endovenós. Aquestes característiques, associades a la probable capacitat de discriminació entre patologia benigna i maligna de mama, i la possible capacitat de discriminació etiològica dels diferents estirps tumorals, fa que animem a realitzar futurs estudis amb un nombre més ampli de pacients, de forma multicèntrica, per tal de poder incrementar el rang de possibilitats útils de l'ADC i, per tant, poder disminuir el temps necessari destinat al diagnòstic del càncer de mama i, de forma secundària, millorar la supervivència de les pacients afectades.

LLISTAT D'ACRÒNIMS:

- ADC: Apparent Diffusion Coefficient.
- BI-RADS: Breast Imaging Reporting and Data System.
- CDI: Carcinoma Ductal Infiltrant.
- CLI: Carcinoma Lobulillar Infiltrant.
- CI: Carcinoma Infiltrant / Inflammatori.
- DWI: Diffusion- Weighted Imaging.
- EPI: Echo Planar Imaging
- FFE: Fast Free Echo.
- FOV: Field Of View.
- NSA: Number of Signal Averages.
- RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors.
- ROI: Region-Of-Interest.
- SENSE: Sensitivity encoding for fast MRI.
- TE: Echo delay time.
- TR: Repetition time.
- TSE: Turbo Spin Echo.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ National Cancer Institute, SEER Cancer Statistics Review, 2007. Statistics based on data, 2000-2004.
- ² Chang Y-W, Hyang K, Lin Choi, D, Wha Lee D, Hyuk Lee M, Kyung Lee, H. (2009). Magnetic Resonance Imaging of Breast Cancer and Correlation with Prognosis Factors, *Acta Radiologica*, 50: 9, 990- 998.
- ³ Bammer R. Basic principles of diffusion- weighted imaging. *European Journal of radiology* 45 (2003) 169- 184.
- ⁴ Gili J. Curso de introducción biofísica a la resonancia magnética clínica.
- ⁵ Peters N, Vincken, K. L, van den Bosch M, Luijten P, Mali W, Bartels L. Quantitative Diffusion Weighted Imaging for Differentiation of Bening and Malignant Breast Lesions: The Influence of the Choice of b-Values. *Journal of magnetic Resonance Imaging* 31: 1100- 1105 (2010).
- ⁶ Matsubayashi R, Fujii T, Yasumori K, Muramaka T, Momosaki S. Apparent Diffusion Coefficient in Invasive Ductal Breast Carcinoma: Correlation with Detailed Histologic features and the Enhancement Ratio on Dynamic Contrast- Enhanced MR Images. *Journal of Oncology*. Volum 2010, Article ID 821048.
- ⁷ Yabuuchi H, Matsuo Y, Okafuji Y, et al. Enhanced mass on contrast- enhanced breast MR imaging: lesions characterization using combination of dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted MR images. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2008; 28: 1157- 1165.
- ⁸ Kuhl 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* 2011; 196: 210-217.
- ⁹ Imatge obtinguda de la pàgina web del British Health Cancer Agency: <http://www.bccancer.bc.ca/HPI/Nursing/Education/breastcancer/diagnosis/bcbasics.htm>
- ¹⁰ Olivotto I, Gelmon K, McCready D, Pritchard K, Kuusk U. Intelligent patient guide to breast cancer. 4th ed. Edwards C, editor. Vancouver (BC): Intelligent Patient Guide Limited; 2006, pg. 71.
- ¹¹ TNM Classification of Malignant Tumours. L. H. Sobin. John Wiley and Sons, 2009.
- ¹² www.recist.com/

-
- ¹³ Kuhl, C. The Current Status of Breast MR Imaging. Part I. Choice of Technique, Image Interpretation, Diagnostic Accuracy, and Transfer to Clinical Practice. *Radiology*. Volume 244. Number 2- August 2007; 356- 375.
- ¹⁴ Kuhl, C. Current Status of Breast MR Imaging. Part 2. Clinical Applications. *Radiology*. Volume 244: Number 3- September 2007; 672-687.
- ¹⁵ Firat AK, Sanli B, Karakas HM, Erdem G. The effect of intravenous gadolinium-DPTA on diffusion-weighted imaging. *Neuroradiology* 2006; 48(7): 465- 470.
- ¹⁶ Yuen S, Yamada K, Goto M, Nishida K, Takahata A, Nishimura T. Microperfusion-induced elevation of ADC is suppressed after contrast in breast carcinoma. *J Magn Reson Imaging* 2009; 29(5):1080- 1084.
- ¹⁷ Woodhams R, Ramadan S, Stanwell P, Sakamoto S, Hata H, Ozaki M, Kan S, Inoue Y. Diffusion- weighted Imaging of the Breast: Principles and Clinical Applications. *radiographics* 2011; 31: 1059- 1084.
- ¹⁸ Partridge S, Mullins C, Kurland B, Allain M, DeMartini W, Eby P, Lehman C. Apparent Diffusion Coefficient Values for Discriminating Bening and Malignant Breast MRI Lesions: Effects of Lesions Type and Size. *AJR* 2010; 194: 1664- 1673.
- ¹⁹ Barceló J, Vilanova JC, Albanell J, Ferrer J, Castañer F, Viejo N, Argelaguet M. Resonancia magnética de mama: utilidad de la difusión para diferenciar entre lesiones benignas y malignas. *Radiología* 2009; 51 (5): 469- 476.
- ²⁰ Juroki Y, Nasu K, Kuroki S. Diffusion-weighted imaging of breast cancer with the sensibility encoding technique: analysis of the apparent diffusion coefficient value. *magn Reson Med SCI*. 2004; 3: 79-85.
- ²¹ Razek A, Gaballa G, Denewer A, Nada N. Invasive ductal carcinoma: correlation of apparent diffusion coefficient value with pathological prognostic factors. *NMR in Biomedicine* 2010; 23: 619-623.
- ²² Tuncbilek N, Karakas H, Okten O. Dynamic magnetic resonance imaging in determining histopathological prognostic factors of invasive breast cancers. *European Journal of Radiology* 53 (2005) 199–205.
- ²³ Mann R, Hooegeveen Y, Blickman J, Boetes C. MRI compared to conventional diagnostic work-up in the detection and evaluation of invasive lobular carcinoma of the breast: a review of existing literature. *Breast Cancer Res Treat* (2008) 107:1–14.

-
- ²⁴ Marini C, Iacconi C, Giannelli M, Cilotti A, Moretti M, Bartolozzi C. Quantitative diffusion-weighted MR imaging in the differential diagnosis of breast lesion. *European Radiology* 2007; 17: 2646-2655.
- ²⁵ Iacconi C. Diffusion and perfusion of the breast. Review. *European Journal of Radiology* 76 (2010) 386–390.
- ²⁶ 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.
- ²⁷ Peters NHG, Borel Rinkes IHM, Zuithoff NPA, et al. Meta-analysis of MR imaging in the diagnosis of breast lesions. *Radiology* 2008;246:116–24.
- ²⁸ Kuhl 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* 2011; 196: 210-217.
- ²⁹ Satake H, Nishio A, Ikeda M, Ishigaki S, Shimamoto K, Hirano M, Naganawa S. Predictive Value for malignancy of Suspicious Breast Masses of BI-RADS Categories 4 and 5 Using Ultrasound Elastography and MR Diffusion-Weighted Imaging. *AJR*. 2011; 196: 202- 209.