

Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud



“Utilidad de secuencias de difusión de resonancia magnética y su asociación con la respuesta a quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama.”

presentada por

Gabriela Sepúlveda Castañeda

para obtener el grado de

Especialista en Radiología e Imagen

Programa Multicéntrico de Especialidades Médicas
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud - Secretaría de Salud del Estado
de Nuevo León

Monterrey, Nuevo León, México. 23 de noviembre 2020.

Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Los miembros del comité aquí citados certificamos que hemos leído la disertación presentada por Gabriela Sepúlveda Castañeda y consideramos que es adecuada en alcance y calidad como un requisito parcial para obtener el grado de especialista en Radiología e Imagen.

Dra. Nancy Lorena Garza García
Tecnológico de Monterrey
Asesor principal

Dra. Margarita Lilia Garza Montemayor
Directora del Departamento de Imagen de
Mama. TecSalud
Miembro del comité

Dr. Guillermo Ortiz del Ángel
Tecnológico de Monterrey
Miembro del comité

Dr. Antonio Dávila Rivas
Director Nacional de Posgrado
Tecnológico de Monterrey
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Dr. Miguel Ángel Carrillo Martínez
Director del Programa
Tecnológico de Monterrey
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

DECLARACIÓN DE ACUERDO PARA USO DE OBRA

Por medio del presente escrito, Gabriela Sepúlveda Castañeda (en lo sucesivo EL AUTOR) hace constar que es titular intelectual de la obra titulada “Utilidad de secuencias de difusión de resonancia magnética y su asociación con la respuesta a quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama” (en lo sucesivo LA OBRA), en virtud de lo cual autoriza al Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey (en lo sucesivo el ITESM) para que efectúe resguardo mediante copia digital o impresa para asegurar su conservación, preservación, accesibilidad, disponibilidad, visibilidad, divulgación, distribución, transmisión, reproducción y/o comunicación pública con fines académicos o propios al objeto de la institución y sin fines de lucro como parte del Repositorio Institucional del ITESM.

EL AUTOR reconoce que ha desarrollado LA OBRA en su totalidad de forma íntegra y consistente cuidando los derechos de autor y de atribución, reconociendo el trabajo intelectual de terceros. Esto incluye haber dado crédito a las contribuciones intelectuales de terceros que hayan participado como coautores, cuando los resultados corresponden a un trabajo colaborativo.

De igual manera, EL AUTOR declara haber dado reconocimiento y crédito de autoría a cualquier parte de LA OBRA que haya sido previamente sometida, para obtener un grado académico, titulación y/o certificación en esta o cualquier otra universidad. Incluyendo la debida atribución a través de cita y/o referencia bibliográfica en LA OBRA a conceptos, escritos, imágenes y cualquier representación intelectual al consultar publicaciones académicas, científicas, culturales o artísticas de otros autores, así como la fuente de su obtención.

EL AUTOR establece su deseo de conceder esta autorización de forma voluntaria y gratuita, y que de acuerdo a lo señalado en la Ley Federal del Derecho de Autor y la Ley de Propiedad Industrial, el ITESM se compromete a respetar en todo momento la autoría y a otorgar el crédito correspondiente en todas las actividades mencionadas anteriormente de LA OBRA.

De la misma manera, EL AUTOR manifiesta que el contenido académico, literario, la edición y en general cualquier parte LA OBRA presentada es de su entera responsabilidad, por lo que deslinda al ITESM por cualquier violación a los derechos de autor y/o propiedad intelectual o cualquier responsabilidad relacionada con LA OBRA frente a terceros.



Gabriela Sepúlveda Castañeda

LA OBRA se comparte por medio de una licencia Creative Commons (CC BY-NC-ND 2.5 MX) del tipo Atribución-NoComercial-SinDerivadas 2.5 México, para conocer a detalle los usos permitidos consulte el sitio web en: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.5/mx>



DEDICATORIA

A las personas que han perdido la batalla contra el COVID, especialmente a mi papá, por quien estoy aquí y quien representa mi mayor fuente de inspiración y motivación para cumplir mis metas, a él le dedico cada paso.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a la Dra. Nancy Garza, quien tiene toda mi admiración como persona, maestra y radióloga. Fue su apoyo incondicional, especialmente durante las últimas semanas, lo que permitió que este proyecto se concretara y estaré por siempre agradecida.

A mis papás por su esfuerzo para que yo tuviera una buena educación, sin ellos no estaría aquí. A mis hermanas por su apoyo y comprensión a lo largo de esta etapa.

A José Eduardo por hacer todo más sencillo y permitirme disfrutar el proceso. Gracias por ser quien se encarga de impulsarme a cumplir mis sueños, por inspirarme y con tu ejemplo enseñarme que todo es posible. Gracias por ser siempre mi lugar seguro, llegar a casa a ti hace mejor cada uno de mis días.

Gracias a mis maestros y compañeros residentes por su tiempo, sus enseñanzas, su cariño y su amistad. Infinitamente agradecida de encontrarlos en mi camino, su apoyo tan incondicional ha sido clave en este proceso. Sin duda valoro estas relaciones que perdurarán a lo largo de mi vida personal y profesional.

GLOSARIO

%RR: Porcentaje de Respuesta Radiológica
ADC: Coeficiente de Difusión Aparente
ARCO: Acceso, Rectificación, Cancelación u Oposición al tratamiento de datos personales
BI-RADS: Breast Imaging Reporting and Data System
DCE: Secuencia Dinámica con Contraste Endovenoso
DWI: Diffusion-weighted imaging
EE: Enfermedad Estable
EUSOBI: Sociedad Europea de Imagenología de Mama
HER-2: Human epidermal growth factor receptor 2
ID: Clave de Identificación
nRPC: no Respuesta Patológica Completa
PACS: Picture Archiving and Communication System
PE: Progresión de Enfermedad
PI-RADS: Prostate Imaging Reporting and Data System
QTN: Quimioterapia neoadyuvante
RE: Receptor de Estrógenos
RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RM: Resonancia Magnética
ROI: Region of interest
RP: Receptor de progesterona
RPC: Respuesta Patológica completa
RR: Respuesta radiológica
RRC: Respuesta Radiológica Completa
RRP: Respuesta Radiológica Parcial
SBR: Scarff-Bloom-Richarson
TIRM: Turbo inversion recovery magnitude
WHO: World Health Organization

TABLA DE CONTENIDO

Resumen	9
Capítulo 1. Planteamiento del problema.....	10
1.1. Antecedentes	10
1.2. Planteamiento del problema	14
1.3. Objetivos de la investigación.....	16
1.3.1. Objetivo Principal	16
1.3.2. Objetivos secundarios	16
1.4. Justificación	17
1.5. Alcance del estudio.....	17
Capítulo 2. Marco teórico	19
2.1. Introducción	19
2.2. Técnica de Resonancia magnética.....	20
2.3. Física de la difusión	21
2.4. Guía y aplicación clínica de secuencias de DWI y su correspondiente ADC	26
2.5. Quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama y la evaluación de su respuesta	34
2.6. Justificación de la pregunta de investigación	39
Capítulo 3. Metodología.....	40
3.1. Descripción del estudio	40
3.2. Materiales y métodos	40
3.2.1 Participantes	40
3.2.2. Criterios de inclusión	41
3.2.3. Criterios de exclusión.....	41
3.2.4. Técnica de Resonancia Magnética	42
3.2.5. Medición de valor ADC	43
3.2.6. Evaluación de la Respuesta Radiológica a la QTN	45
3.2.7. Evaluación de la respuesta Patológica a la QTN.....	45
3.2.8. Grado Histológico y Clasificación molecular	46
3.2.9. Grupos de estudio.....	47

3.3. Variables	47
3.4. Técnicas de análisis estadístico	48
3.4.1. Análisis Inicial	48
3.4.2. Análisis Comparativo.....	48
3.4.3. Resumen de Análisis	49
Capítulo 4. Resultados	50
Capítulo 5. Análisis y discusión de resultados	69
Capítulo 6. Conclusión	74
Referencias.....	76
Curriculum Vitae	80
Registro del CVU Oficial del CONACYT.....	83

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1. <i>EFICACIA DEL USO DE LA DWI PARA DISTINGUIR LESIONES BENIGNAS DE MALIGNAS.</i>	27
TABLA 2. <i>REQUISITOS PARA SECUENCIAS DWI.</i>	29
TABLA 3. <i>LÉXICO SUGERIDO PARA SECUENCIAS DE DIFUSIÓN Y MAPA ADC.</i>	30
TABLA 4. <i>SUBTIPOS MOLECULARES DE CÁNCER DE MAMA</i>	35
TABLA 5. <i>EVALUACIÓN DE CRITERIOS RECIST.</i>	37
TABLA 6. <i>CARACTERÍSTICAS CLÍNICO PATOLÓGICAS TUMORALES</i>	51
TABLA 7. <i>VARIABLES DE ADC Y TAMAÑO COMPARANDO ESTUDIO BASAL Y POSTRATAMIENTO</i>	52
TABLA 8. <i>VARIABLES DE ADC COMPARANDO GRUPO DE RESPUESTA COMPLETA Y NO COMPLETA</i>	53
TABLA 9. <i>RESULTADOS DE LA RR Y DE LOS DIFERENTES VALORES DE ADC PARA PREDECIR UNA RPC.</i>	56
TABLA 10. <i>RESULTADOS DE LAS VARIABLES DE IMAGEN EN LA SECUENCIA DCE</i>	57
TABLA 11. <i>COMPARACIÓN DE MEDIAS DE LOS DIFERENTES PARÁMETROS DEL ADC POR SUBTIPO MOLECULAR Y DE ACUERDO AL TIPO DE RESPUESTA PATOLÓGICA.</i>	61

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. <i>DIAGRAMA QUE MUESTRA RESTRICCIÓN A LA DIFUSIÓN Y DIFUSIÓN FACILITADA.</i>	12
FIGURA 2. <i>DIAGRAMA DE SECUENCIA SPIN-ECO PONDERADA POR DIFUSIÓN.</i>	22
FIGURA 3. <i>EJEMPLO DE IMÁGENES DE RM CON DWI</i>	25

FIGURA 4. EJEMPLO DE PACIENTE CON RESPUESTA A LA QTN.	32
FIGURA 5. EJEMPLO DE PACIENTE SIN RESPUESTA A LA QTN.	32
FIGURA 6. COMPARACIÓN DE DIFERENTES TÉCNICAS DE MEDIDA DE ADC.	34
FIGURA 7. DIAGRAMA DE LOS VALORES DE ADC EN TUMORES ANTES Y DESPUÉS DEL TRATAMIENTO.	39
FIGURA 8. IMÁGENES DE RM EN PACIENTE CON RRC Y RPC.....	54
FIGURA 9. IMÁGENES DE RM EN PACIENTE CON CRITERIOS RECIST PARA RRP Y VALORES DE ADC PREDICTORES DE RPC. ...	55

ÍNDICE DE DIAGRAMAS

DIAGRAMA 1. COMPARACIÓN DE VALORES ADC PROMEDIO DE ACUERDO CON EL SUBTIPO MOLECULAR EN ESTUDIO BASAL.	58
DIAGRAMA 2. COMPARACIÓN DE VALORES ADC PROMEDIO DE ACUERDO CON EL SUBTIPO MOLECULAR EN ESTUDIO POSTRATAMIENTO.	58
DIAGRAMA 3. COMPARACIÓN DE VALORES ADC MÁXIMO DE ACUERDO CON EL SUBTIPO MOLECULAR EN ESTUDIO BASAL.	59
DIAGRAMA 4. COMPARACIÓN DE VALORES ADC MÁXIMO DE ACUERDO CON EL SUBTIPO MOLECULAR EN ESTUDIO POSTRATAMIENTO.	59
DIAGRAMA 5. COMPARACIÓN DE LA DIFERENCIA DE ADC (MAX-MIN) DE ACUERDO CON EL SUBTIPO MOLECULAR EN ESTUDIO BASAL.	60
DIAGRAMA 6. COMPARACIÓN DE LA DIFERENCIA DE ADC (MAX-MIN) DE ACUERDO CON EL SUBTIPO MOLECULAR EN ESTUDIO POSTRATAMIENTO.	60

ÍNDICE DE GRÁFICAS

GRÁFICA 1. MEDIAS MARGINALES ESTIMADAS DE % DE CAMBIO DE LA DIFERENCIA DE ADC.....	66
GRÁFICA 2. MEDIAS MARGINALES ESTIMADAS DE % CAMBIO DE LA DIFERENCIA DE ADC CON Y SIN RESPUESTA.	66
GRÁFICA 3. MEDIAS MARGINALES ESTIMADAS DE DIFERENCIA DE ADC POSTRATAMIENTO.	67
GRÁFICA 4. MEDIAS MARGINALES ESTIMADAS DE LA DIFERENCIA DE ADC POSTRATAMIENTO EN PACIENTES CON Y SIN RESPUESTA.	67

RESUMEN

En oncología, el tamaño tumoral antes y después del tratamiento, sigue siendo el método más aceptado para evaluar la respuesta al tratamiento. Estudios recientes han demostrado que los cambios en el ADC generalmente preceden los cambios del tamaño tumoral en pacientes con cáncer de mama, lo cual permitiría una optimización terapéutica. El objetivo de este estudio fue demostrar si el ADC tiene una asociación con la respuesta tumoral a la QTN en pacientes con cáncer de mama. Se obtuvo un análisis estadístico en donde se compararon diferentes variables. Se revisaron 48 tumores con diagnóstico de carcinoma infiltrante. Todas las pacientes contaban con reporte de inmunohistoquímica y con estudios de RM que incluyan las secuencias DWI y DCE, antes y después del tratamiento, realizadas exclusivamente en las instalaciones de TEC Salud. Se tomaron en cuenta los valores ADC promedio, mínimo y máximo en estudios pre y postratamiento. Los resultados mostraron que no existe diferencia significativa en los valores de ADC pretratamiento entre las pacientes con y sin respuesta. Sin embargo, aunque después de la QTN todas las pacientes presentaban incremento en el ADC, aquellas con respuesta completa presentaron un incremento más significativo. En el estudio postratamiento, el ADC máximo y la diferencia entre el ADC mínimo y máximo mostraron cambios significativos para distinguir a las pacientes con respuesta patológica completa representando un método de evaluación de cambios intratumorales. A pesar de que se requieren más estudios y un incremento del tamaño de muestra, mediante nuestro análisis se concluye que el ADC representa un biomarcador útil y aunado a los criterios RECIST incrementa la sensibilidad y especificidad para la determinación de respuesta a la QTN.

CAPITULO 1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1. ANTECEDENTES

El cáncer de mama es la principal causa de mortalidad asociada al cáncer entre las mujeres y sigue siendo una amenaza creciente para la salud en los países desarrollados y subdesarrollados. A pesar de esta grave situación, la tasa de supervivencia general ha aumentado significativamente debido a los programas de detección y la mejora del tratamiento. Múltiples lineamientos recomiendan varios exámenes de detección y seguimiento, incluyendo mamografías anuales, ultrasonidos, tomografía computarizada y resonancia magnética (RM) (van Bodegraven, van Raaij, Van Goethem, & Tjalma, 2017). Entre ellos, la resonancia magnética ha demostrado una sensibilidad relativamente mayor en la detección del cáncer de mama en comparación con las mamografías y los ultrasonidos (Mehnati & Tirtash, 2015). Además, teniendo en cuenta los factores de seguridad radiológica y calidad de imagen, la RM tiene ventajas únicas en comparación con la mamografía (Ren, Zou, Zhang, & Li, 2019).

El Instituto Nacional de Cancerología define neoadyuvancia como “Tratamiento que se administra como primer paso para reducir el tamaño del tumor antes del tratamiento principal que generalmente consiste en cirugía”. Entre los ejemplos de terapia adyuvante están la quimioterapia, la radioterapia y la terapia hormonal. La quimioterapia neoadyuvante (QTN) es el tratamiento estándar en las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado e inflamatorio ya que permite mejorar las condiciones quirúrgicas convirtiendo tumores inoperables en operables, o bien, consiguiendo una cirugía conservadora (Cho, y otros, 2014).

En oncología, el tamaño tumoral antes y después del tratamiento, sigue siendo el método más usado y aceptado para evaluar la respuesta al tratamiento. La Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso en 1990 los criterios de respuesta en tumores sólidos RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*), los cuales fueron optimizados en el 2009 a su versión actual que es la 1.1. Estos criterios se fundamentan en el tamaño tumoral, sin embargo, se ha observado que los cambios en el diámetro de la lesión generalmente ocurren en etapas más avanzadas del tratamiento (6-12 semanas) (Chalian, y otros, 2011). Otra de las limitantes de los criterios RECIST es que, aunque haya reducción del tamaño tumoral, esto no necesariamente se traduce en mejoría de supervivencia para el paciente lo cual representa la principal preocupación al evaluar la eficacia del tratamiento. Por estos motivos, se han ido desarrollando criterios de imagen independientes del tamaño como medidas de evaluación terapéutica, algunos de ellos son: la medición del metabolismo tumoral, su vascularidad y la difusión del agua (Afaq, Andreou, & Koh, 2010).

La técnica de difusión por resonancia magnética (DWI por sus siglas en inglés *Diffusion-weighted imaging*), es una forma de imagen que se basa en el movimiento aleatorio del agua en un vóxel. Para cuantificar este movimiento es necesario procesar las imágenes de difusión y obtener un mapa del denominado “coeficiente de difusión aparente” o ADC (*Apparent Diffusion Coefficient*). Al observar el mapa ADC estamos observando la representación del grado de difusibilidad de las moléculas de agua. Al contrario de las imágenes de difusión, las zonas con restricción del movimiento de agua tendrán valores bajos de ADC y aparecerán como áreas hipointensas en el mapa (Soffia, 2009).

Un incremento en el ADC puede reflejar un incremento en la movilidad del agua en el microambiente celular, bien por pérdida de la integridad de la membrana, o por un incremento en la producción total de líquido extracelular con la correspondiente disminución del tamaño o número de células, como ocurre cuando hay un proceso de apoptosis, necrosis o lisis inducido por quimioterapia. Por el contrario, una disminución del ADC refleja una disminución del agua extracelular secundario a un incremento del número o del tamaño de las células, como ocurre en la fibrosis, en el edema o en la progresión del tumor (Figura 1). Estas características convierten a la difusión en una herramienta muy útil para valorar precozmente los efectos moleculares y celulares de los tratamientos. La principal importancia radica en que los cambios en el ADC generalmente preceden cualquier cambio en el tamaño o volumen tumoral, lo cual permitiría una optimización terapéutica en etapas más tempranas (Fowler, Mankoff, & Joe, 2017).

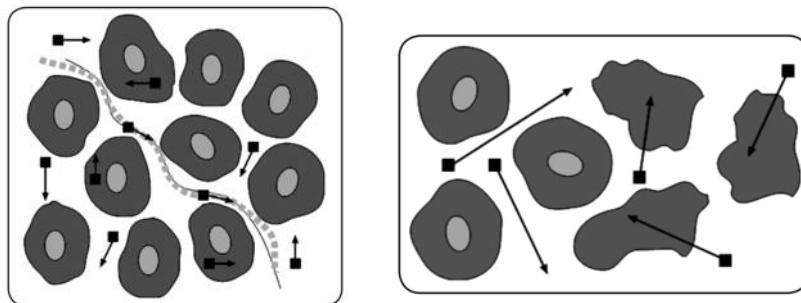


FIGURA 1. DIAGRAMA QUE MUESTRA RESTRICCIÓN A LA DIFUSIÓN Y DIFUSIÓN FACILITADA.

A la izquierda se observa un diagrama de restricción a la difusión en donde existe alta celularidad y membranas celulares intactas. Las moléculas de agua (cuadrados) se mueven en el espacio intracelular, extracelular e intravascular. En la figura de la derecha existe difusión facilitada en donde un tejido de menor celularidad y con membranas celulares defectuosas permiten que las moléculas de agua se muevan con mayor facilidad (SOFFIA, 2009).

Además del valor ADC promedio, también se ha descrito que el valor del ADC mínimo refleja el área con mayor celularidad dentro del tumor y el valor ADC máximo puede reflejar el área con menor celularidad. Por lo tanto, las regiones del tumor que muestran un valor de la diferencia del ADC (ADC máximo-ADC mínimo) más alto pueden reflejar el área de mayor heterogeneidad tumoral, que corresponde con el grado de la celularidad y de otros componentes patológicos, como fibrosis o necrosis. Estudios previos han demostrado que el valor del ADC mínimo y el valor de la diferencia del ADC podrían ayudar a identificar componentes invasivos en casos de carcinoma ductal in situ diagnosticado con biopsias. Altos valores en la diferencia del ADC ($>0.698 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) se han asociado a una peor supervivencia libre de metástasis a distancia, además, podría ser un parámetro valioso en la evaluación de las características biológicas de los tumores de mama en la práctica clínica, considerándose al valor de la diferencia de ADC como un marcador cuantitativo de heterogeneidad intratumoral (Kim, Kim, Hwangbo, Taewoo, & Park, 2019).

Estudios realizados en pacientes con carcinoma rectal, gliomas cerebrales y metástasis hepáticas gástricas han demostrado que tumores con un valor ADC bajo pretratamiento responden mejor a quimioterapia/radioterapia comparados con aquellos que tienen valores ADC base mayores. Sin embargo, los valores ADC pretratamiento no han mostrado resultados concluyentes en otro tipo de neoplasias como en mama, en donde se han reportado resultados en conflicto. Se necesita mayor investigación para definir asertivamente en que punto del tratamiento un cambio en el ADC se correlaciona mejor con la respuesta tumoral y el pronóstico del paciente para cada tipo de cáncer y cada tipo de tratamiento (Padhani, y otros, 2009).

1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer constituye la segunda causa de muerte en los países desarrollados después de las enfermedades cardiovasculares. La radiología tiene un papel esencial en el manejo de pacientes oncológicos, tanto para el diagnóstico inicial como para su etapificación, lo cual determinará la terapia más eficaz en cada caso en particular. Por lo tanto, la disponibilidad de una herramienta para el monitoreo temprano de la respuesta terapéutica es deseable, evitando la toxicidad del tratamiento y los gastos innecesarios (Soffia, 2009).

La RM contrastada tiene alta sensibilidad (89-100%) pero baja especificidad (70%) para la caracterización de los tumores. Algunas de sus principales limitaciones son el tiempo de adquisición y el costo, además de que el medio de contraste no es totalmente inocuo y para el monitoreo de la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante se requieren RM de mama seriadas. Numerosos estudios han investigado el rol de las técnicas avanzadas de RM, como la difusión, para mejorar la especificidad. Está descrito que la DWI representa una herramienta de imagen prometedora para la caracterización tisular, la predicción y la evaluación de la respuesta terapéutica en oncología, por lo que actualmente su utilidad en este tema está siendo ampliamente estudiada (Patridge & McDonald, 2014).

La DWI por RM es una técnica de imagen que mide la movilidad del agua dentro de los tejidos, por lo que se considera un biomarcador celular. Como ya se ha comentado,

el análisis de difusión cuantitativa se realiza por medio del ADC, que es inversamente proporcional a la celularidad. Los valores altos de ADC corresponden a una mayor libertad de movimiento de las moléculas de agua, por ejemplo, cuando están las membranas celulares intactas. Los procesos tales como la apoptosis celular y la proliferación influyen en la densidad celular y, por lo tanto, en el valor ADC. Esto nos lleva a preguntarnos, ¿Existe alguna asociación entre la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante, en pacientes con cáncer de mama, y los cambios en la medida del coeficiente de difusión aparente obtenida en estudios de resonancia magnética?

La mayoría de las lesiones malignas de la mama, muestran valores bajos de ADC (indicativos de lesiones con alta celularidad), excepto en los casos de lesiones tratadas o con necrosis, por lo que se ha observado que los valores pretratamiento de ADC en tumores sometidos a quimioterapia parecen ser útiles para evaluar la respuesta terapéutica. Se ha visto que tumores con ADC bajo pre tratamiento responden mejor a la quimioterapia y radioterapia que aquellos con valores ADC más elevados (Park, y otros, 2010). La desventaja de la técnica de difusión es que aún no está estandarizada, lo que se refleja en la variabilidad de los valores ADC que se obtienen (Cho, y otros, 2014). La determinación de valores de ADC, pretratamiento y postratamiento, actualmente siguen siendo un área de investigación constante y no contamos con reportes en nuestro medio. Es importante estar más familiarizados con esta técnica para facilitar su aplicación clínica en la predicción de la respuesta al tratamiento.

1.3. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

1.3.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Mediante nuestro estudio, se pretende realizar una correlación entre los diferentes parámetros del ADC (promedio, mínimo, máximo y diferencia entre el máximo y mínimo) antes y después del tratamiento de QTN y la respuesta patológica obtenida después de la cirugía, tomando en cuenta las características inmunohistoquímicas y subtipos de cáncer. Además, establecer si el valor de ADC aunado a los criterios RECIST, incrementa la sensibilidad y especificidad para la determinación de respuesta completa en tumores de mama sometidos a quimioterapia neoadyuvante.

1.3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Determinar un punto de corte de los diferentes valores de ADC (promedio, mínimo y máximo) basales y posterior al tratamiento para diferenciar los tumores con respuesta patológica completa de los que no presentan respuesta patológica completa.
- Determinar un punto de corte del porcentaje de cambio del ADC entre los tumores con respuestas patológicas completas y de los que no.
- Determinar un punto de corte del porcentaje de cambio de la diferencia del ADC entre los tumores con respuestas patológicas completas y de los que no.
- Correlacionar los diferentes valores del ADC con el tipo de respuesta radiológica en tumores con respuesta patológica completa y en los que no.
- Correlacionar el porcentaje de cambios del ADC y de las diferencias del ADC con

el tipo de respuesta radiológica en tumores con respuesta patológica completa y en los que no.

- Establecer si se encuentran diferencias significativas entre los diferentes valores de ADC de acuerdo con el subtipo molecular.

1.4. JUSTIFICACIÓN

La técnica de DWI por RM aporta información adicional en la valoración de las características biológicas y funcionales del cáncer de mama. Es una técnica prometedora debido a su gran contraste, sensibilidad y rapidez en la adquisición de las imágenes, además no requiere de un medio de contraste. Estudios realizados recientemente han demostrado su utilidad en el tratamiento de quimioterapia neoadyuvante, como indicador temprano de respuesta tumoral en el seguimiento de las pacientes, observando que cambios en el valor ADC preceden a los cambios en el diámetro tumoral, así como en la predicción de la respuesta terapéutica basada en las medidas del ADC. Esto podría ayudar a determinar tratamientos individuales y evitar la quimioterapia ineficaz y su toxicidad asociada.

1.5. ALCANCE DEL ESTUDIO

La difusión es una técnica de imagen de Resonancia Magnética muy prometedora que al estandarizarse puede evolucionar hacia un método clínicamente útil para el desarrollo farmacéutico y para la predicción de la eficacia terapéutica. Potencialmente podría tener utilidad en todas las etapas del cáncer desde la detección y su diagnóstico, en

la estatificación, en la evaluación de la respuesta terapéutica y finalmente, para evaluar recurrencia. Al existir una asociación entre la respuesta a la QTN y los cambios en la medida del coeficiente de difusión aparente, en un futuro se podrían omitir las secuencias con contraste y, por lo tanto, se disminuirían los costos y tiempo de adquisición de las RM de mama indicadas para la evaluación de la respuesta a la QTN. Además, al aumentar la sensibilidad y especificidad utilizando los cambios morfológicos y funcionales como predictores de respuesta completa, se pueden individualizar terapias y en pacientes con pronósticos desfavorables se podrían evitar cirugías (por ejemplo: pacientes con diagnóstico de CDI triple negativo con metástasis a distancia), ya que una respuesta completa a la QTN significaría un adecuado control local y el no realizar un tratamiento quirúrgico no impactaría en la supervivencia de estas pacientes.

Se pretende incorporar la medición del ADC (promedio, mínimo y máximo) a los reportes de Resonancia Magnética de mama de nuestro medio ya que junto con los criterios RECIST incrementan la sensibilidad y especificidad para la determinación de respuesta completa a la QTN.

Los resultados se publicarán en una revista internacional, por lo que podremos apoyar el uso y estandarización de las secuencias de difusión como herramienta diagnóstica y pronóstica en pacientes con cáncer de mama.

CAPÍTULO 2. MARCO TEÓRICO

2.1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama sigue siendo la segunda causa de muerte asociada a cáncer y representa el mayor número de casos nuevos de cáncer en mujeres de todo el mundo (Ping Ma, 2016). La Resonancia Magnética (RM) tiene una alta sensibilidad para la detección de esta patología (85-100%) en comparación con la mamografía (30-60%) y el ultrasonido (40-80%), además de ser considerada la técnica más sensible, es cada vez más recomendada para etapificación preoperatoria y monitorización terapéutica. Otra ventaja de la RM sobre la mamografía es que no hay radiación nociva y las imágenes son extremadamente detalladas y de alta calidad. Aunque este estudio se usa comúnmente como evaluación adicional, la tasa de falsos positivos sigue siendo alta debido a que la especificidad puede ser moderada (60-90%), lo que puede representar imposibilidad para determinar si un tumor es de origen benigno o maligno, que finalmente se traduce en resultados falsos positivos y/o necesidad de biopsia. Otra desventaja es que es un estudio de alto costo, lo que hace que su rentabilidad sea un tema de discusión (van Bodegraven, van Raaij, Van Goethem, & Tjalma, 2017).

La RM está compuesta por múltiples secuencias de pulso, las recomendaciones del Colegio Americano de Radiología (ACR) mencionan la importancia de incluir una secuencia T2 y una dinámica la cual consiste en múltiples secuencias T1 antes y después de la inyección de medio de contraste. Este abordaje provee alta sensibilidad, pero moderada especificidad y valor predictivo positivo para la caracterización de lesiones

mamarias, siempre y cuando se use en conjunto con el *Breast Imaging-Reporting and Data System* (BI-RADS) para evaluar la morfología de la lesión como forma, margen y distribución, así como su patrón de realce en fases tempranas y tardías. Recientemente, se ha intentado incrementar la especificidad aumentando la resolución temporal y espacial en conjunto con la evaluación de los hallazgos cinéticos. Existe evidencia que sugiere que las secuencias de difusión (DWI) pueden abordar algunas de las limitaciones de la RM de mama convencional al proveer información complementaria para la evaluación de determinada lesión (Partridge S. C., 2017). Mientras la RM con contraste demuestra la vascularidad y provee alta sensibilidad para la detección de cáncer, la difusión refleja la movilidad de las moléculas de agua dentro de los tejidos, revelando la organización tisular a nivel microscópico. Esto ha hecho que las secuencias de DWI se incorporen a los protocolos de RM de rutina (Yilmaz, y otros, 2018).

2.2. TÉCNICA DE RESONANCIA MAGNÉTICA

Existen estándares descritos para la adecuada adquisición e interpretación de la RM de mama. Se debe usar un equipo de al menos 1.5 Teslas para tener suficiente resolución espacial y coils específicos para esta área anatómica los cuales deben tener al menos 4 canales. Se debe contar con un acceso venoso para posteriormente adquirir imágenes ponderadas en T1 con o sin supresión grasa, en plano axial, primero en fase simple y después en una fase venosa de aproximadamente 60-90 segundos ya que la mayoría de los cánceres muestran su pico de realce en este tiempo. El medio de contraste se administra a una dosis máxima de 0.1 mmol por kilogramo de peso. El inyector se

debe usar a una velocidad de flujo de 2 ml/seg y se aplica un bolo de 20 ml de solución salina. Secuencias de sustracción con supresión grasa también son útiles porque ayudan a diferenciar el verdadero realce de lesiones contra la hiperintensidad de estructuras normales. La RM debe poder detectar cánceres de 5 mm o mayores, por lo que el grosor de cortes no debe pasar los 2.5 mm. Para obtener adquisiciones óptimas de difusión, es importante seleccionar adecuadamente los valores b, tener adecuada supresión grasa y minimizar artefactos. Una vez realizado el estudio, es importante que sea interpretado por radiólogos expertos en imagen mamaria. (Mann, Cho, & Moy, 2019).

2.3. FÍSICA DE LA DIFUSIÓN

La DWI se realiza usando gradientes de sensores de movimiento para medir el movimiento Browniano o aleatorio de las moléculas de agua. *In vivo*, el movimiento de las moléculas de agua se encuentra limitado por la presencia de membranas celulares y otros obstáculos y no es aleatorio en su totalidad, de esta manera, la difusibilidad del agua en un tejido se correlaciona de manera inversa con su celularidad y con la integridad de las membranas celulares. Generalmente se realiza usando secuencias SPIN-ECHO con pulsos adicionales de gradientes de difusión a cada lado del pulso de enfoque de 180°, figura 2.

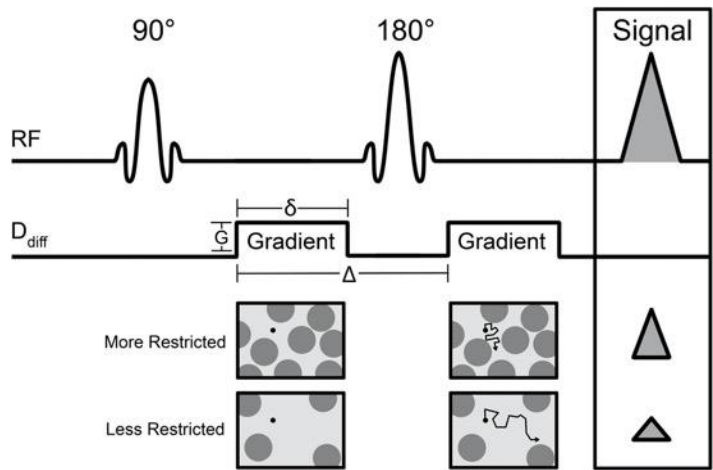


FIGURA 2. DIAGRAMA DE SECUENCIA SPIN-ECO PONDERADA POR DIFUSIÓN.

Se insertan dos gradientes de sensibilización de difusión antes y después de un pulso de reenfoque de radiofrecuencia de 180°. Los factores importantes que definen el grado de sensibilización a la difusión ("valor b") son la amplitud del gradiente, la duración (δ) y el tiempo entre los dos gradientes de sensibilización (Δ). La señal resultante se reduce en proporción a la movilidad del agua, en donde los entornos con menos restricción muestran mayor disminución de señal (PARTRIDGE, NISSAN, RAHBAR, KITSCH, & SIGMUND, 2017).

Múltiples factores determinan la sensibilidad de la secuencia de difusión al movimiento del agua, el principal es el grado de ponderación de difusión, descrito por el valor b que se encuentra dado por la siguiente ecuación:

$$b = \gamma^2 G^2 \delta^2 (\Delta - \delta/3)$$

Ecuación 1.

en donde γ es el radio giromagnético del protón, G es la fuerza de gradiente, δ es la duración del gradiente y Δ es el tiempo de retraso entre los bordes de los dos gradientes sensibilizadores de difusión (Stejskal, 1965). Los protones de agua que cambian de ubicación entre el tiempo de los gradientes no se sincronizarán adecuadamente en el momento de la lectura. Como resultado, la señal RM se reduce en intensidad proporcional a la movilidad del agua, y para la difusión molecular libre, ésta

desintegración de la señal se puede describir mediante la siguiente ecuación monoexponencial:

$$S(b) = S_0 e^{-b \cdot \text{ADC}}$$

Ecuación 2.

en donde S (b) es la intensidad de la señal con ponderación de difusión b, S₀ es la intensidad de la señal sin ponderación de difusión y ADC es el coeficiente de difusión aparente (mm² / s). Como se menciona previamente, *in vivo*, el proceso de difusión no es libre y se modula mediante una combinación de mecanismos, obstáculos microestructurales y microcirculación que contribuyen al grado de atenuación de la señal. Sin embargo, la disminución de la señal *in vivo* sigue siendo relativamente monoexponencial dentro de los rangos de valores intermedios b con solo una difusibilidad modificada, lo que lleva al término coeficiente de difusión "aparente" (ADC).

En general, la determinación de ADC se realiza mediante la adquisición de imágenes en múltiples valores b y ajustando las intensidades de señal correspondientes a la ecuación 2. En el enfoque más simple, el ADC se puede calcular directamente a partir de solo dos valores b, usando:

$$\text{ADC} = \ln(S_1/S_2) / (b_2 - b_1)$$

Ecuación 3.

donde b₁ < b₂ (p. ej., b₁ = 0 s / mm, b₂ = 1000 s / mm), S₁ y S₂ son las intensidades de señal en b = b₁ y b₂, respectivamente. El ADC se calcula para cada voxel en la imagen y se presenta como un mapa paramétrico.

El mapa ADC se genera automáticamente en una base voxel x voxel y el valor de cada voxel describe la relación entre el logaritmo de la intensidad de señal y el valor b

(Afaq, Andreou, & Koh, 2010). Por lo tanto, la sensibilidad de la secuencia a la difusión de las moléculas de agua se determina por medio del valor b , el cual es seleccionado por el operador. Generalmente, se adquieren 2 ó 3 valores b , incluyendo un valor b de 0 seg/mm^2 (sin ponderación en difusión) y un valor b más alto (habitualmente entre 500 – 1000 seg/mm^2) (Padhani, y otros, 2009). En la optimización de protocolos de difusión en mama descritos por S. Patridge y E. Mc Donald explican que el valor b es menor al usado en neuroimagen debido a que el ADC normal de este tejido es mucho más alto al de mama. Ellos realizaron un estudio en donde comparan cuatro valores b de 250-1000 s/mm^2 y aunque no encontraron diferencia significativa para observar lesiones mamarias, reportan que un valor de 750 s/mm^2 ofrece la mejor combinación de sensibilidad (92.3%) y especificidad (96.2%). En este mismo estudio se determinó un límite de ADC para malignidad de $1.24 \times 10^{-3} \text{ s}/\text{mm}^2$.

Mientras la mayoría de los protocolos usan un valor b 0 s/mm^2 como referencia para el cálculo de ADC, un valor mínimo diferente a cero puede ser preferible para obtener medidas de ADC libres de perfusión y contaminación por flujo, sin embargo, aun no se ha demostrado de manera clara una ventaja diagnóstica. Chen y cols. tampoco encontraron diferencia significativa en la visualización de lesiones con valores b de 600, 800 y 1000 s/mm^2 . Con medias de valores ADC para lesiones malignas de: 1.07 con $b=600 \text{ s}/\text{mm}^2$, 0.96 con $b= 800 \text{ s}/\text{mm}^2$ y 0.92 con $b= 1000 \text{ s}/\text{mm}^2$, los cuales eran significativamente menores que los de las lesiones benignas: 1.55 con $b= 600 \text{ s}/\text{mm}^2$, 1.4 con $b 800 \text{ s}/\text{mm}^2$ y 1.49 con $b 1000 \text{ s}/\text{mm}^2$. La determinación de valores de b óptimos para imagen de mama y caracterización de lesiones actualmente sigue siendo un área de

investigación constante. Es importante para el campo de la radiología, estar más familiarizados con esta técnica para facilitar su aplicación clínica (Tamura, y otros, 2014).

Numerosos estudios de DWI han demostrado que las lesiones mamarias malignas típicamente exhiben una disminución de la difusión del agua, apareciendo más brillantes en las imágenes ponderadas por difusión y más oscuras en los mapas de ADC, en comparación con el tejido fibroglandular normal (Figura 3).

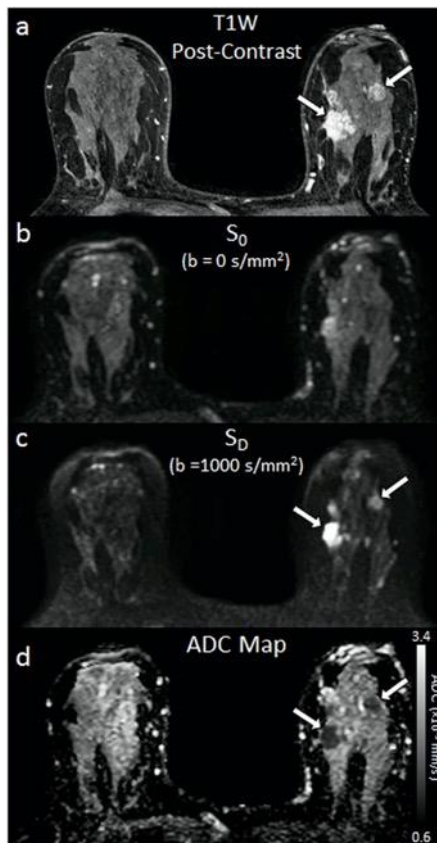


FIGURA 3. EJEMPLO DE IMÁGENES DE RM CON DWI

Se muestran los cortes correspondientes de (a) una secuencia dinámica posterior al contraste como referencia, (b) S₀ con $b = 0 \text{ s/mm}^2$, (c) SD con $b = 1000 \text{ s/mm}^2$, (d) mapa del coeficiente de difusión aparente (ADC). Tumores invasivos (flechas) muestran disminución en la difusión, apareciendo hiperintensas en la imagen SD (c) e hipointensas en el mapa ADC (d) (PARTRIDGE, NISSAN, RAHBAR, KITSCH, & SIGMUND, 2017).

Esta reducción en la difusión se atribuye principalmente al aumento de la densidad celular, lo que resulta en un mayor obstáculo del movimiento del agua en el espacio extracelular y un mayor volumen de líquido intracelular restringido. En comparación, el tejido adiposo muestra tasas de difusión muy bajas, casi 10 veces más bajas que el tejido fibroglandular de la mama, ya que hay importante restricción del movimiento del agua, mientras que los quistes simples muestran tasas de difusión más altas debido al microambiente relativamente sin restricciones. (Partridge, Nissan, Rahbar, Kitsch, & Sigmund, 2017).

2.4. GUÍA Y APLICACIÓN CLÍNICA DE SECUENCIAS DE DWI Y SU CORRESPONDIENTE ADC

Inicialmente, la técnica de DWI fue utilizada para patologías intracraneales principalmente para la detección temprana del accidente cerebrovascular isquémico. Durante más de veinte años, y gracias a los avances tecnológicos, se ha estudiado su uso en patologías fuera del sistema nervioso central, con aplicación en tórax, mama y sistema musculo esquelético. Dentro de estas aplicaciones se ha concentrado un interés especial el área oncológica, para el diagnóstico y seguimiento de procesos neoplásicos (Soffia, 2009).

Se ha observado que los valores de ADC medidos por DWI pueden estar correlacionados con el grado y tamaño del tumor de cáncer de mama, describiéndose que los valores más bajos de ADC representan un grado más alto, un tamaño más grande y mayor asociación a metástasis invasiva de ganglios linfáticos axilares (Ping Ma, 2016).

Múltiples estudios comprueban que el valor ADC es un parámetro efectivo para distinguir lesiones mamarias benignas de malignas (Gouhar & Zidan, 2011) como se muestra en la Tabla 1, en donde además logran determinar un punto de corte para distinguir unas de otras.

TABLA 1. EFICACIA DEL USO DE LA DWI PARA DISTINGUIR LESIONES BENIGNAS DE MALIGNAS.

Autor	Tamaño de muestra	Valores ADC x 10 ⁻³ mm ² /sec			DWI	
		Lesiones Benignas	Lesiones Malignas	Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad
Ren y otros, 2019	539	1.5	1.0	1.3	84%	90%
Yilmaz y otros, 2018	88	1.5	0.8	1.4	88%	87%
Osman & Shebrya, 2016	56	1.1-2.2	0.46-0.99	1.1	100%	80%
Gouhar & Zidan, 2010	78	1.4	0.92	-	92%	98%
Woodhams, y otros, 2005	191	1.6	1.2	1.6	95%	46%

Resultados de diferentes estudios que presentan la eficacia del uso de la DWI para distinguir lesiones benignas de malignas.

Sin embargo, el uso de ADC es difícil debido a varios problemas. En primer lugar, la mayoría de los reportes sobre ADC investigaron pacientes o muestras de lesiones relativamente pequeñas. En segundo lugar, tuvieron diferentes proporciones de lesiones malignas y benignas. Y por último y más importante, los valores de ADC reportados y los valores de especificidad y sensibilidad variaron significativamente entre los estudios. Además, se usaron diferentes equipos de resonancia magnética y diferentes valores de b los cuales tienen una fuerte influencia en las mediciones de ADC. Estos factores han sido relevantes para que las secuencias de DWI no estén incorporadas al

sistema de clasificación BI-RADS, sin embargo, es importante mencionar que ésta secuencia si se usa en otros sistemas de clasificación como el PI-RADS (*Prostate Imaging Reporting and Data System*) (Baltzer, y otros, 2019).

La Sociedad Europea de Imagenología de Mama (EUSOBI) estableció el Grupo Internacional de Trabajo de DWI de Mama, el cual está conformado por expertos en RM de mama de 16 países diferentes. Los principales objetivos de este grupo son:

- Promover la integración de las secuencias de DWI en la práctica clínica
- Proporcionar guías prácticas para la aplicación clínica de la DWI
- Desarrollar un protocolo estandarizado y reproducible de calidad para diferentes equipos.
- Encontrar métodos óptimos para el procesamiento y análisis de la imagen, la visualización y la interpretación.
- Trabajar de manera colaborativa con los vendedores de sistemas para mejorar las secuencias de DWI de mama.

Las secuencias de DWI deberían ser parte de cualquier protocolo de RM de mama, independientemente de la indicación clínica ya que mejoran la caracterización de las lesiones detectadas en las secuencias contrastadas. Sin embargo, aunque la DWI tiene alta especificidad para la caracterización de lesiones, la sensibilidad de secuencias contrastadas sigue siendo superior por lo que se deben usar en conjunto. Los requerimientos recomendados para la DWI se muestran en la Tabla 2.

TABLA 2. REQUISITOS PARA SECUENCIAS DWI.

Parámetro de adquisición	Requerimiento mínimo	Observaciones específicas
Tipo de secuencia Orientación	Imagen Eco Planar (EPI) Axial	
Campo de visión (FOV)	Debe cubrir ambas mamas	La cobertura de áreas axilares no es obligatoria
Resolución en el plano	$\leq 2 \times 2 \text{ mm}^2$	Resolución física adquirida, antes de la reconstrucción, y resolución reconstruida
Grosor del corte	$\leq 4 \text{ mm}$	
Número de valores b	2	Pueden ser más, es opcional
Valor b más bajo	0 s/ mm^2	Lo más cercano posible a 0, pero no exceder 50 s/mm ²
Valor b más alto	800 s/ mm^2	
Saturación grasa	Requerida	SPAIR es recomendado
TE	El mínimo permitido por el sistema y la selección de parámetros	Optimizar el rBW para obtener un TE mínimo. La reducción en SNR al aumentar el rBW generalmente se compensa con el acortamiento de TE
TR	$\geq 3000 \text{ ms}$	
Aceleración	Imagen en paralelo (factor ≥ 2)	Reduce la distorsión, la pérdida en SNR se puede contrarrestar aumentando el número de excitaciones
Post proceso	Generar mapas ADC	Cálculo de ADC estándar

Los parámetros de adquisición pretenden reducir el tiempo de adquisición y mejorar la calidad de la imagen. La reconstrucción y el pos proceso pueden alterar la resolución de la imagen nativa. EPI, echo-planar-imaging; rBW, Receiver bandwidth; SPAIR, spectrally adiabatic inversion recovery; TE, echo time; TR, repetition time (BALTZER, Y OTROS, 2019).

Entre más alto sea el valor b , mayor es la especificidad de la difusión y esto también lleva a la disminución del radio señal-a-ruido. El valor alto de b que se ha seleccionado como estandarizado es el de 800 s/ mm^2 . La tabla 3 muestra el léxico

sugerido de acuerdo con el aspecto de las lesiones en imágenes con $b = 800 \text{ s/ mm}^2$, mapa y valores ADC (Baltzer, y otros, 2019).

TABLA 3. LÉXICO SUGERIDO PARA SECUENCIAS DE DIFUSIÓN Y MAPA ADC.

Nivel de difusión	Aspecto de la lesión en $b800$ y mapas ADC	Rango de valor ADC
Muy bajo	$b800$, muy hiperintenso ADC, muy hipointenso	$\leq 0.9 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$
Bajo	$b800$, hiperintenso ADC, hipointenso	$0.9\text{--}1.3 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$
Intermedio	$b800$, moderadamente hiperintenso ADC, moderadamente hipointenso	$1.3\text{--}1.7 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$
Alto (normal)	$b800$, lesión no visible ADC, lesión no visible	$1.7\text{--}2.1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$
Muy Alto	$b800$, hipo o hiperintenso ADC, hiperintenso	$> 2.1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$

La apariencia cualitativa siempre es relativa a la señal de fondo. Debido a las variaciones en la composición de la mama, la apariencia de la lesión en las imágenes de $b800$ puede variar a pesar de valores de ADC similares. Además, la línea de base o las variaciones de señal relacionadas con T2 pueden causar variaciones en la apariencia de la lesión en las imágenes de $b800$ como se indica en la tabla. los valores dados corresponden a una población genérica de pacientes. puede ser necesario un ajuste para tener en cuenta poblaciones de pacientes específicas (BALTZER, Y OTROS, 2019).

La adición de la DWI a las secuencias de morfología y contraste típicamente tomadas en la RM de mama, puede mejorar la caracterización de lesiones y resultar en un aumento en la especificidad y valor predictivo positivo. Es por eso que la medición del ADC ha incrementado su uso para evaluar la respuesta del cáncer de mama a la quimioterapia neoadyuvante (Giannotti, y otros, 2015). Según la literatura, el ADC está asociado con varias características histopatológicas, como el recuento celular y la expresión de marcadores de proliferación (Surov, Meyer, & Wienke, 2019). En algunos estudios los valores ADC pre tratamiento más bajos se correlacionaban con una mejor respuesta a la QTN (Ramírez-Galván, Cardona-Huerta, Elizondo-Riojas, & Álvarez-

Villalobos, 2017) (Pereira, y otros, 2019) (Li, y otros, 2012), mientras que otros reportan que no hay correlación (Woodhams, y otros, 2010) (Bufi, y otros, 2015) (Nilsen, Fangberget, Geier, Rune Olsen, & Seierstad, 2010). Los valores bajos de difusión se atribuyen a incremento en la densidad celular y ésta debería reducirse en pacientes con adecuada respuesta comparado con las que no responden lo cual contribuiría a valores más altos de ADC en pacientes que responden. Por lo tanto, tumores de mama con valores altos de ADC pretratamiento, en teoría, deberían ser más sensibles a la QTN y el valor ADC pretratamiento podría ser un buen predictor pretratamiento de la respuesta a QTN (Hu, y otros, 2017).

Un estudio publicado en julio del 2017 por el Hospital de Cáncer afiliado a la Universidad de Medicina de Guangxi, Región autónoma de China, estudió de manera retrospectiva a 164 pacientes bajo tratamiento de QTN. Los valores ADC pretratamiento no fueron correlacionados con los cambios en el diámetro tumoral después de la QTN y sus valores ADC post tratamiento incrementaron tanto en pacientes con respuesta (Figura 4) como en las pacientes sin respuesta (Figura 5). Sin embargo, aquellas con respuesta incrementaron de manera más significativa. Por lo tanto, los valores ADC post tratamiento y su incremento respecto al estudio basal fueron correlacionados de manera positiva a los cambios en el diámetro tumoral después de dos ciclos de QTN. Estos hallazgos indican que los cambios en el valor ADC pueden estar asociados con la respuesta del tumor, identificando cuáles tumores de mama pueden ser sensibles a la QTN. Concluyen que el valor ADC post tratamiento y los cambios del ADC pueden ser un marcador biológico para evaluar la eficacia de la quimioterapia (Hu, y otros, 2017).

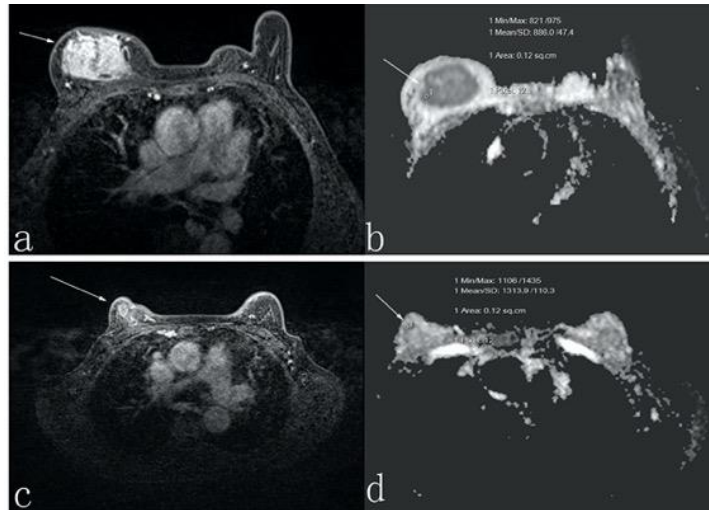


FIGURA 4. EJEMPLO DE PACIENTE CON RESPUESTA A LA QTN.

Mujer de 50 años con carcinoma ductal invasivo y adecuada respuesta a la QTN. Antes de la QTN, el diámetro de la lesión era de 5.5 cm en una imagen transversal de secuencia T1 con contraste a. el valor del ADC fue $1.118 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ b. Después de la quimioterapia neoadyuvante, el diámetro de la lesión fue de 3.4 cm c., y el valor de ADC fue de $1,30 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ d. (HU, Y OTROS, 2017)

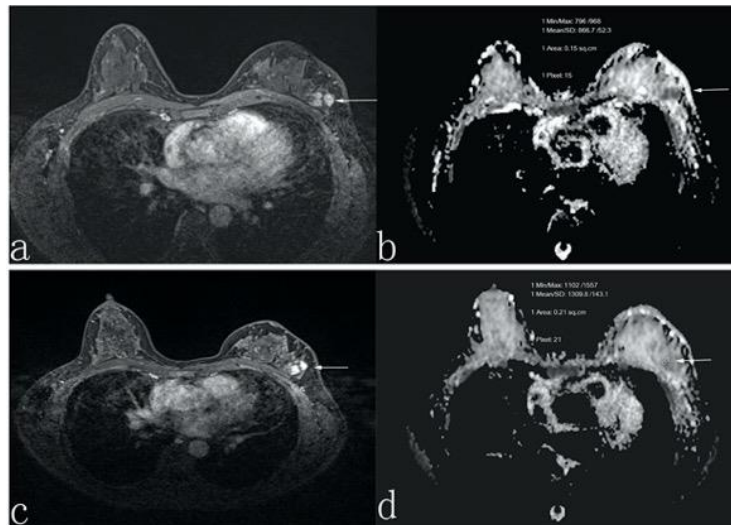


FIGURA 5. EJEMPLO DE PACIENTE SIN RESPUESTA A LA QTN.

Mujer de 45 años con carcinoma ductal invasivo y sin respuesta a la QTN. Antes de la QTN, el diámetro de la lesión era de 3.0 cm en una imagen transversal de secuencia T1 con contraste a. El valor del ADC fue $1.01 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ b. Después de la quimioterapia neoadyuvante, el diámetro de la lesión fue de 2.8 cm en una imagen transversal de secuencia t1 con contraste c. El valor de adc fue de $1,06 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. (Hu, y otros, 2017).

Ren y col. también estudiaron la asociación entre el ADC y factores pronósticos de neoplasias malignas incluyendo grado histológico y nuclear, extensión linfática y receptores hormonales. Demostraron que el ADC es un biomarcador por imagen útil y que existe una importante asociación entre el ADC y los factores pronósticos (Ren, Zou, Zhang, & Li, 2019). En algunos ensayos clínicos, las preguntas giran en torno a si los cambios en pacientes pueden medirse de manera confiable y reproducible y si predicen resultados clínicos importantes relacionados con la terapia. A la fecha, ningún estándar en medición ha sido aceptado (Padhani, y otros, 2009). Además, se ha encontrado que la precisión de la DWI y su mapa ADC es limitada en los tumores de mama que se presentan como lesiones de realce no masa. Un estudio retrospectivo publicado por el *Breast Cancer Research*, concluye que hasta un tercio de estas lesiones no se pueden caracterizar adecuadamente con DWI y, por lo tanto, estos casos dependen de las secuencias dinámicas (Avendano, y otros, 2019).

Esta falta de estandarización tanto en los parámetros de DWI como en la metodología de interpretación han hecho que la DWI no se use de rutina para evaluar respuesta a tratamiento. Se han estudiado las posibles fuentes de variabilidad del ADC en la mama, las cuales incluyen los factores técnicos, las características propias de cada paciente y la variabilidad inter observador. Entre estos, Gianotti y col. encontraron que la mayor fuente de error es la asociada a inter observadores, con un 20-37% de error (Giannotti, y otros, 2015). Zhang y col. evaluaron los diferentes métodos de medición del ADC, comparando medidas ADC del tumor completo contra medidas de regiones de interés. Concluyen que el método más confiable es el valor mínimo de ADC tomado del tumor completo, siendo este el valor diagnóstico más alto para distinguir lesiones

benignas de malignas (Zhang, y otros, 2015) Figura 6. En este estudio no hubo diferencia estadísticamente significativa entre el valor mínimo tomado del tumor completo o del ROI. Sin embargo, concluyen que el tumor completo es más confiable al ser más reproducible.

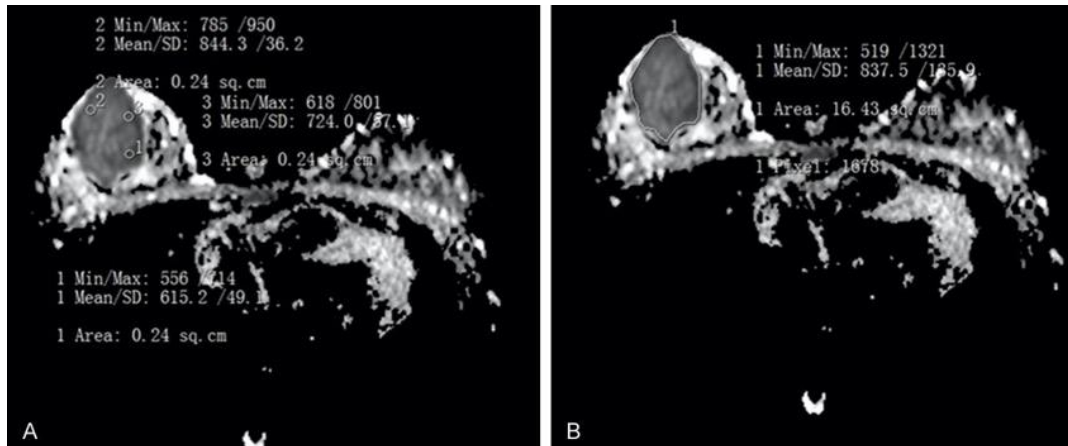


FIGURA 6. COMPARACIÓN DE DIFERENTES TÉCNICAS DE MEDIDA DE ADC.

Carcinoma ductal invasivo en la mama derecha. A. Con el método de lesión completa (ADC promedio $0.838 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$). B. Con el método de ROI (ADC promedio $0.728 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$).

Por otra parte, los resultados de Arponent y col. refieren que regiones pequeñas de muestras de ADC son más acertivas y mejor asociadas con factores pronósticos que la medición del tumor completo debido a que la utilización de un ROI pequeño te permite evitar con mayor certeza las áreas necróticas, hemorrágicas, quísticas o calcificadas (Arponent, y otros, 2015).

2.5. QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN CÁNCER DE MAMA Y LA EVALUACIÓN DE SU RESPUESTA

La quimioterapia neoadyuvante para cáncer de mama es la mejor opción terapéutica para tumores localmente avanzados, cuyo objetivo es lograr una respuesta patológica completa. Se han realizado estudios para evaluar e identificar la relación entre

las variables radiológicas, histopatológicas y biológicas y la respuesta terapéutica final la cual se verifica con examinación histológica tras la cirugía. Hasta un 40% de las pacientes que se someten a QTN se logran beneficiar de tratamiento conservadores. Los aspectos más importantes en el uso de QTN se encuentran centrados en la introducción temprana de la terapia sistémica y la evaluación *in vivo* de la respuesta tumoral. Las pacientes con ausencia completa de tumor tras la QTN, lo que patológicamente corresponde a respuesta completa (pCR), han demostrado una ventaja en la sobrevida general.

Como ya hemos mencionado, el cáncer de mama es considerado una neoplasia maligna muy heterogénea debido a su amplio espectro de morfología, presentación clínica y respuesta terapéutica. Para establecer las mejores estrategias de tratamiento es importante categorizar adecuadamente los subtipos moleculares. En el 2011, en la 12va Reunión de Consenso St. Gallen se sugirió que el cáncer de mama se debe dividir en 4 subtipos moleculares los cuales se describen en la tabla 4 (Ye, y otros, 2017).

TABLA 4. SUBTIPOS MOLECULARES DE CÁNCER DE MAMA

Subtipo intrínseco	Definición clínico-patológica
Luminal A	RE y/o RP positivos, HER-2 negativo, Ki67 < 14%
Luminal B	
Luminal B HER-2 negativo	RE y/o RP positivos, HER-2 negativo, Ki67 ≥ 14%
Luminal B HER-2 positivo	RE y/o RP positivos, HER-2 positivo, cualquier Ki67
Sobreexpresión HER-2	Sobreexpresión de HER-2, RE y RP ausentes
Triple negativo	RE y RP ausentes, HER-2 negativo

RE: receptor de estrógeno, RP: receptor de progesterona. HER-2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (YE, Y OTROS, 2017).

La evolución del cáncer de mama es muy variable y los mayores determinantes de pronóstico son la afección ganglionar, el tamaño del tumor, el grado histológico y factores biológicos como receptores hormonales, HER2, Ki67 y expresión de p53.

Las secuencias de DWI y la medida del ADC han demostrado que pueden proveer información relacionada con la celularidad tumoral y la integridad de membranas celulares (Park, y otros, 2016). Estudios recientes indican que biomarcadores moleculares predictivos pueden optimizar la selección de terapias efectivas en pacientes que son candidatos a la QTN. Un estudio retrospectivo realizado en el Hospital *Tor Vergata* en Roma, evaluó 95 pacientes sometidas a QTN por cáncer de mama. Respecto a la inmunohistoquímica, los receptores de estrógeno tenían un valor mucho más bajo entre los pacientes con respuesta completa (pCR) comparado con el grupo que no presentó respuesta completa: 63% vs 46%. Se encontró además que los subtipos HER2 y triple negativo, se beneficiaron más de la QTN con tasas de pCR estadísticamente mayores al subtipo luminal (Buonomo, y otros, 2020).

Otros estudios han logrado demostrar que los receptores de estrógeno resultan negativos en cánceres de alto grado y cuyos valores ADC son relativamente menores. Esto implica, que los valores ADC podrían estar correlacionados con la expresión de receptores hormonales, pero persisten los resultados inconsistentes. En el 2016, un estudio realizado en Shenyang China, publicado por el *Journal of Cancer Research and Therapeutics* estimó que los valores ADC de pacientes con cáncer y receptores positivos para estrógenos y progesterona tenían un promedio significativamente menor que

aquellas pacientes con receptores negativos (Ping Ma, 2016). Por otra parte Park y col. no encontraron diferencia significativa del ADC promedio entre los grados histológicos y los subgrupos determinados por los receptores hormonales y el estado de HER2 (Park, y otros, 2016).

Los estudios de imagen proveen un método objetivo para monitorizar y evaluar la respuesta terapéutica. En 1979 la OMS emitió la primera versión de criterios de respuesta tumoral, estos fueron optimizados a lo largo de los años y en el 2000 la OMS, el U.S. *National Cancer Institute* y la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer adoptaron una nueva clasificación: *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST). En el 2009 nuevamente se hizo revisión de estos criterios y se incorporaron avances tecnológicos como la aplicación de la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) y se llegó a la versión actual (RESIST 1.1). En la tabla 5 se detalla la clasificación de estos criterios (Chalian, y otros, 2011).

TABLA 5. EVALUACIÓN DE CRITERIOS RECIST.

Criterios RECIST para Categorizar Respuesta de Lesiones Primarias	
Categoría de Respuesta	
Respuesta Completa	Ausencia de lesión primaria, y reducción del diámetro de ganglios patológicos a < 10 mm en eje corto.
Respuesta Parcial	Disminución $\geq 30\%$ en la suma de los diámetros mayores de la lesión primaria.
Estabilidad	No hay ni respuesta parcial ni progresión
Progresión	Incremento $\geq 20\%$ (≥ 5 mm de incremento absoluto) en la suma de los diámetros mayores.

Como se menciona anteriormente, la reducción en el diámetro tumoral ocurre en etapas tardías del curso terapéutico (6-12 semanas). La RM es el único método que detecta y mide la difusión molecular *in vivo*. Recordemos que la señal de difusión se adquiere a partir del movimiento molecular en los compartimientos extracelular, intracelular e intravascular, éste último muestra mayor difusión debido al flujo sanguíneo y la perfusión, es decir, tumores con importante vascularización muestran alta señal de difusión. Por el contrario, el grado de restricción a la difusión es inversamente proporcional a la celularidad tisular y a la integridad de las membranas (Soffia, 2009).

A pesar de que la reducción del tamaño tumoral es el parámetro más usado y aceptado para valorar la respuesta al tratamiento, no siempre la reducción del volumen tumoral se acompaña de mejoría de la supervivencia. Las inconsistencias entre los criterios anatómicos y metabólicos de respuesta, los fallos de predicción y la variabilidad interobservador son algunos de los motivos por los cuales quizás deban revisarse los criterios RECIST (Cervera Deval, 2012). Cuando un tumor es tratado, se induce muerte celular por apoptosis, necrosis y lisis lo cual conlleva a un aumento en la movilidad del agua en el microambiente tisular. Este incremento en la difusión del agua se traduce a un aumento en el ADC del tejido correspondiente, Figura 7, y recordamos que la importancia de esto radica en que los cambios en el ADC generalmente preceden cualquier cambio en el tamaño o volumen tumoral (Afaq, Andreou, & Koh, 2010).

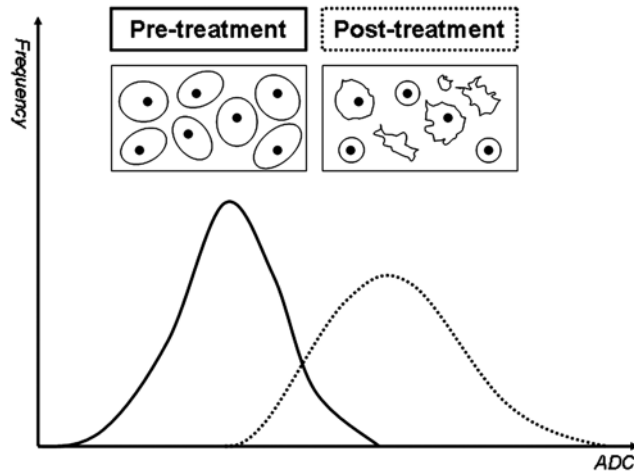


FIGURA 7. Diagrama de los valores de ADC en tumores antes y después del tratamiento.

Diagrama que muestra gráfico de valores de ADC en tumores antes (línea continua) y después (línea de puntos) del tratamiento. Las ilustraciones muestran células tumorales íntegras en pre tratamiento y con lisis y apoptosis después del tratamiento, aumentando así la movilidad de los protones del agua en ese microambiente. La terapia exitosa da como resultado un desplazamiento de la gráfica hacia la derecha como resultado del aumento de los valores de ADC (AFAQ, ANDREOU, & KOH, 2010).

2.6. JUSTIFICACIÓN DE LA PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

La evaluación de respuesta a quimioterapia neoadyuvante requiere un estudio confiable para optimizar el manejo posterior de los pacientes. La DWI y su ADC proveen información relacionada con la celularidad tumoral y la integridad de sus membranas, y es sensible a los cambios intratumorales inducidos por la quimioterapia (Hu, y otros, 2017). Una sus principales limitaciones es la falta de estandarización y de reproductibilidad. Se necesitan más trabajos para definir en qué punto, los valores de ADC se correlacionan mejor con la respuesta tumoral y con el pronóstico del paciente de acuerdo con cada tipo de cáncer y cada tipo de tratamiento.

CAPÍTULO 3. METODOLOGÍA

3.1. DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Es un estudio replicativo, aplicativo, longitudinal, retrospectivo y prospectivo (a la fecha).

- Replicativo: Ya que existen estudios que evalúan la asociación del ADC con la respuesta a QTN en pacientes con cáncer de mama.
- Aplicativo: Ya que es un estudio reproducible.
- Longitudinal: Estudia un mismo grupo de pacientes, en un determinado lapso.
- Retrospectivo: Se analiza el presente, pero con datos del pasado, basado en información del archivo de imágenes PACS y de patología.

3.2. MATERIALES Y MÉTODOS

3.2.1 PARTICIPANTES

Se revisaron 48 estudios de pacientes con diagnóstico de carcinoma infiltrante de mama que fueron sometidas a tratamiento de quimioterapia neoadyuvante. Todas contaban con reporte de inmunohistoquímica y con estudios de RM de mama que incluyan las secuencias DWI y DCE, antes y después del tratamiento, realizadas exclusivamente en el Departamento de Radiología e Imagen de las instalaciones del TEC Salud: Hospital San José y Hospital Zambrano Hellion, en el periodo de abril 2010 a agosto 2020. Las pacientes se sometieron a diferentes esquemas quimioterapéuticos completos, establecidos de acuerdo con el subtipo molecular. Además, todas contaban

con un reporte de patología posterior al tratamiento quirúrgico definitivo, ya que éste se consideró como estándar de oro para la determinación de la respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante. La información fue obtenida del expediente radiológico y/o del expediente médico.

3.2.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Mujeres con diagnóstico histológico de cáncer infiltrante de mama candidatas a quimioterapia neoadyuvante y con reporte de inmunohistoquímica.
- Contar con técnicas DWI y DCE en RM de mama contrastada antes y después de la quimioterapia neoadyuvante, pero antes de la cirugía, realizadas en las instituciones del TEC Salud.
- Contar con reporte de patología del tratamiento quirúrgico definitivo donde se evaluó la respuesta patológica a la neoadyuvancia.

3.2.3. Criterios de exclusión

- Mala calidad de las secuencias DWI.
- Pacientes sin diagnóstico histológico de cáncer infiltrante de mama.
- Pacientes sin resultado histológico de la cirugía posterior a la quimioterapia neoadyuvante.
- Historia previa de quimioterapia.
- Historia previa de mastectomías parciales y/o radioterapia.

3.2.4. TÉCNICA DE RESONANCIA MAGNÉTICA

Los pacientes cuentan con una RM antes y después de completar los ciclos de quimioterapia. Todos los estudios fueron realizados con la paciente en decúbito ventral en un equipo de 1.5 T:

- Centro 1, Hospital Zambrano-Hellion: Magnetom Aera, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany. Utilizando bobina dedicada de mama de 8 canales combinadas con bobina de cuerpo.
- Centro 2, Hospital San José: Magnetom Espree, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany. Utilizando bobina dedicada de mama de 4 canales combinadas con bobina de cuerpo.

El protocolo de imagen utilizado en ambas RM de mama (basal y RM 2) incluyó las siguientes secuencias:

- Axial TIRM (*Turbo inversion recovery measurement*, medición turbo de la recuperación de la inversión), TR: 4410; TE: 170/54 (tiempo de inversión/ tiempo de eco); ET: 11; grosor de corte: 3.5 mm; FOV: 320 mm; matriz: 320 × 288 (base x fase).
- Secuencia de difusión SPAIR REVEAL con valores $b = 50$, $b = 800$ y $b = 1000$ (TR: 5700; TE: 75; grosor de corte: 3.5 mm; FOV: 340; matriz: 220 x 90 base x fase). Esta secuencia se realizó antes de la inyección del medio de contraste.
- Secuencia dinámica: se utilizaron secuencias potenciadas en T1 3D transversal SPAIR, una secuencia previa a la administración del contraste (simple) y 5 secuencias (1 cada minuto por 5 minutos) posterior a la

administración del medio de contraste paramagnético (gadopentetate dimeglumine, 0.1 mmol/Kg). El material de contraste se inyectó con una velocidad de 3.5 ml/seg seguido de un bolo de 20 ml de solución de cloruro de sodio al 0.9% a la misma velocidad con un sistema inyector de potencia. Los parámetros técnicos fueron TR=4.8, TE=2.39, ángulo de inclinación=10°, FOV=340 mm, matriz=320 x 237, grosor de corte=1.06 mm.

Todas las imágenes fueron transferidas a una estación de trabajo (syngo.via, Siemens) y la secuencia de difusión fue post-procesada con un software comercial (syngo MR D13, Siemens) para obtener los mapas de ADC. Posteriormente todas las imágenes de las secuencias descritas fueron almacenadas en el sistema PACS. Una Radióloga certificada en imagen de mama y con 11 años de experiencia visualizó los casos en monitores de uso médico y en una estación de trabajo (Coronis Fusion 6MP LED, MDCC 6230, Barco). Los casos se identificaron con un ID numérico, sin previa información sobre resultados de patología ni de la respuesta a la quimioterapia.

3.2.5. MEDICIÓN DE VALOR ADC

Se utilizaron en los monitores una disposición de 4 visualizadores donde se encontraban enlazadas las secuencias DCE, TIRM, DWI y el mapa ADC. En la RM basal se identificó el tumor en las 4 secuencias y se marcó una región de interés (ROI) circular con un área de 5 a 10 mm² en la porción del tumor con mayor restricción (mayor intensidad de señal) en la DWI correspondiente al valor $b=1000$ y que correspondía con una zona de captación del contraste en la secuencia de la DCE al primer minuto, evitando incluir tejido mamario normal, grasa, zonas de necrosis o hemorragias observados en las

secuencias TIRM y DCE. El ROI de la DWI se copió al mapa de ADC y el valor promedio del ADC basal se determinó por el sistema PACS. En la RM 2, se identificó el tumor residual y se realizó el mismo procedimiento de colocación de ROI previamente descrito para la RM basal. Cuando en la RM 2 no se encontró tumor residual en la DCE, la región de interés (ROI) se marcó en la porción del lecho tumoral con mayor restricción en la DWI o bien, si no hubo restricción en la DWI el ROI se colocó en el lecho tumoral directamente en el mapa ADC y en cualquiera de los dos casos también se obtuvo el valor promedio del ADC RM2.

Para la determinación del porcentaje de cambio en el ADC ($\% \Delta \text{ADC}$) se utilizó la siguiente ecuación: $X = b * c / a$, donde $X = \% \Delta \text{ADC}$, $b = \text{ADC RM2}$, $c = 100\%$ y $a = \text{ADC basal}$ quedando de la siguiente manera: $\% \Delta \text{ADC} = \text{ADC RM2} * 100 / \text{ADC basal}$. Además del valor ADC promedio, en cada medición se obtienen los valores de ADC mínimos y máximos. La diferencia de ADC (dADC) basal se calcula con la siguiente ecuación: $X = b - a$, donde $X = \text{dADC basal}$, $a = \text{ADC basal mínimo}$ y $b = \text{ADC máximo}$, quedando de la siguiente manera: $\text{dADC basal} = \text{ADC basal máximo} - \text{ADC basal mínimo}$. La diferencia de ADC de la RM2 (dADC RM2) se calcula con la misma fórmula, quedando de la siguiente manera: $\text{dADC RM2} = \text{ADC RM 2 máximo} - \text{ADC RM2 mínimo}$. Para la determinación del porcentaje de cambio en la diferencia del ADC ($\% \Delta \text{dADC}$) se utilizó la siguiente ecuación: $X = b * c / a$, donde $X = \% \Delta \text{dADC}$, $b = \text{dADC RM2}$, $c = 100\%$ y $a = \text{dADC basal}$ quedando de la siguiente manera: $\% \Delta \text{dADC} = \text{dADC RM2} * 100 / \text{dADC basal}$.

3.2.6. EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA RADIOLÓGICA A LA QTN

En todas las RM basal y RM2 se realizó la medición del eje mayor del tumor de acuerdo con los Criterios RECIST (versión 1.1) en la primera secuencia contrastada de la DCE. Posteriormente, se determinó el porcentaje de respuesta Radiológica a la QTN (%RR) con la siguiente ecuación: $X=100- (b*c/a)$, donde $X=\%RR$, b =medida RM2, $c=100\%$ y a =medida RM basal, quedando de la siguiente manera: $\%RR= 100- (medida RM2*100/medida RM basal)$.

Considerando el %RR, se establecerán los tipos de Respuesta Radiológica (RR) de acuerdo con los Criterios RECIST (versión 1.1):

- Respuesta Radiológica Completa (RRC): Desaparición completa del tumor.
- Respuesta Radiológica Parcial (RRP): Se reduce al menos un 30%, tomando como referencia la medida basal.
- Enfermedad estable (EE): No hay suficiente reducción o suficiente incremento para considerar RP o PE, respectivamente.
- Progresión (PE): Aumenta el 20% o aparecen nuevas lesiones, metástasis o progresan las lesiones no diana.

3.2.7. EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA PATOLÓGICA A LA QTN

Todas las pacientes incluidas contaban con cirugía después de terminar el tratamiento completo de quimioterapia neoadyuvante. Los especímenes quirúrgicos se evaluaron por el departamento de patología para determinar la respuesta patológica tumoral a la QTN utilizando la clasificación histológica de Miller & Payne.

El sistema de Miller y Payne consta de una escala de 5 categorías que tienen en cuenta el porcentaje de reducción de celularidad tumoral. El grado 1 corresponde a la ausencia de respuesta y el grado 5 a la respuesta patológica completa, en la que puede haber carcinoma in situ (Tresserra, y otros, 2013).

3.2.8. GRADO HISTOLÓGICO Y CLASIFICACIÓN MOLECULAR

Todas las pacientes incluidas contaban con una biopsia percutánea diagnóstica mediante la cual se obtiene el resultado de carcinoma infiltrante y el grado histológico, según la clasificación de Scarff-Bloom-Richarson (SBR) modificada (Tresserra, y otros, 2013), la cual se basa en la evaluación microscópica de patrones morfológicos y citológicos de las células tumorales, que incluye la formación de túbulos, pleomorfismo nuclear e índice mitótico. Con la suma de estos parámetros se clasifican en tres grados: grado I (3-5 puntos, bien diferenciado), grado II (6 o 7 puntos, moderadamente diferenciado) y grado III (8 o 9 puntos, pobremente diferenciado).

Todas las pacientes contaban con la técnica de inmunohistoquímica para la determinación de proteínas celulares: el receptor de estrógenos (RE), el receptor de progesterona (RP), el HER2 y el Ki67 que nos permitió clasificarlas por 4 subtipos moleculares en: **Luminal A** (RE+,RP+, HER2-, Ki67<14%), el **Luminal B** se subclasifica en **Luminal B HER2-** (RE+,RP-/+, HER2-, Ki67>15%), **Luminal B HER2+** (RE+,RP-/+, HER2+, cualquier Ki67), **HER2+** (RE-,RP-, HER2+) y **Triple Negativo** (RE-,RP-, HER2) (Ye, y otros, 2017).

3.2.9. GRUPOS DE ESTUDIO

Se realizaron dos grupos de acuerdo con el resultado de patología del tratamiento quirúrgico definitivo (estándar de oro) donde se evaluó el tipo de respuesta patológica según los grados del sistema Miller & Payne (G1-G5):

1. Grupo con Respuesta Patológica completa (RPC) donde se incluyeron las respuestas G4 (>90%) y G5 (completa) de Miller & Payne.
2. Grupo de no Respuesta Patológica completa (nRPC), incluyendo las respuestas G1 (sin respuesta), G2 (<30%) y G3 (30-90%) de Miller & Payne.

3.3. VARIABLES

Se realizó un formato de almacenamiento de la información para cada paciente en donde se describió cada variable. Posteriormente se adjuntó este análisis y se recabó en una base de datos de Excel. A cada variable se le dio un valor numérico para fines de ordenamiento de los valores y realización del análisis estadístico.

- Variable independiente: Respuesta Patológica
- Variables dependientes:
 - Tamaño tumoral RM basal
 - Valor ADC basal
 - Tamaño tumoral RM 2
 - Valor ADC RM2
 - Grado histológico
 - Subtipo molecular
 - % de cambio en el valor ADC tumoral

- Diferencia de ADC mínimo y máximo basal
- Diferencia de ADC mínimo y máximo RM2
- % de cambio en la diferencia de ADC
- Respuesta Radiológica

3.4. TÉCNICAS DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

3.4.1. ANÁLISIS INICIAL

Se determinaron valores de tendencia central, desviación estándar, análisis de normalidad e histogramas de frecuencia para variables cuantitativas. Se determinó proporción de frecuencia, porcentaje con relación al total de entradas además de proporción de frecuencia para escalas al estudiar variables categóricas. Se examinó la distribución de los datos de las variables dependientes en cuanto a si su distribución se apega o no a la normalidad, para definir el tipo de análisis con estadística paramétrica (distribución normal) o no paramétrica (distribución diferente a la normal).

3.4.2. ANÁLISIS COMPARATIVO

Se agruparon a las pacientes en pacientes con Histopatología correspondiente a una etapa Miller y Payne 90% o remisión completa (Grupo 1=RPC) y pacientes en que no alcanzaron un nivel de respuesta satisfactoria (Grupo2=nRPC). A partir de este punto se compararon los resultados de las evaluaciones clínicas, parámetros de radiológicos y desenlaces. Para las variables de tendencia central se compararon con T de Student ajustado a normalidad y homogeneidad de varianza, de dos colas para los grupos de interés a tomar como significativos valores de P menor a 0.05, en caso de no ser

paramétrica se estudió con la prueba pertinente de acuerdo con la cantidad de categorías presentes con U de Man - Whitney o bien Kruskall - Wallis.

Para los muestreos categóricos a comparar se empleó prueba exacta de Fisher de 2 colas para describir las diferencias entre los grupos ya que la muestra es menor de 50.

Se analizaron medidas de riesgo/beneficio al analizar grupos y subgrupos (Coeficiente de Momios OD), además, de encontrarse variables con potencial predictivo se evaluó la distribución bajo la curva.

3.4.3. RESUMEN DE ANÁLISIS

Comparaciones Generales. T-Student o Mann Whitney para cuantitativas. Prueba Fisher para cualitativas. Evaluación de Predicción. Estimación de Curva de Operación, Regresión Logística.

Programas utilizados para análisis de datos: IBM SPSS 26 y R 4.0.3

CAPÍTULO 4. RESULTADOS

Fueron incluidas 46 pacientes, estudiando un total de 48 tumores debido a que dos pacientes contaban con cáncer bilateral, una de ellas sincrónico y la otra metacrónico (20 meses después del diagnóstico del primero). La media de edad de las pacientes fue de 44.7 años (26-66 años) al momento del diagnóstico. Todos los tumores fueron carcinomas infiltrantes, 47 con diagnóstico histológico de carcinoma ductal y el restante fue un carcinoma lobulillar. De acuerdo con el grado tumoral, 27 tumores fueron evaluadas como grado III (pobrementemente diferenciados), 16 como grado II (moderadamente diferenciados) y 2 como grado I (bien diferenciados). El promedio del tamaño tumoral al momento del diagnóstico fue de 41 mm (15-102 mm). En la evaluación histológica de la respuesta tumoral se obtuvieron 28 (58.3%) tumores con respuesta patológica completa (RPC) y 20 (41.7%) tumores sin respuesta patológica completa (nRPC).

Los tumores que HER2 positivo presentaron un valor significativo para respuesta a la QTN (OR = 4.25 [1.01-17.89]) independientemente de su status hormonal. Por el contrario, los tumores con clasificación molecular Luminal A presentaron menor respuesta a QTN (OR = 0.14 [0.03-0.79], $p = 0.0238$). El promedio de valor Ki67 en pacientes con respuesta completa fue de 53.61 ± 26.56 , mientras que en pacientes sin respuesta fue de 22.39 ± 23.55 ($p < 0.001$). Éstas y el resto de las características clínico-patológicas tumorales se muestran en la tabla 6.

TABLA 6. CARACTERÍSTICAS CLÍNICO PATOLÓGICAS TUMORALES

CARACTERÍSTICAS	Total N (% o media rango)	RPC N (%)	nRPC N (%)	Valor P	OR
N	48 (100)	28 (58.3)	20 (41.7)		
Edad, años	44.7 (26-66)	44.82 ± 9.7	44.7 ± 8.35	0.9641	
Tamaño basal, mm	41 (15-102)	43.07 ± 20.5	37.65 ± 18	0.3475	
Histología				0.4167	
CDI	47 (98)	28 (100)	19 (95)		
CLI	1 (2)	0 (0)	1 (5)		
Grado tumoral				0.2849	
Grado I	2 (4.2)	0 (0)	2 (10)		
Grado II	16 (33.3)	9 (32)	7 (35)		
Grado III	27 (56.2)	16 (57)	11 (55)		
Sin datos de grado	3 (6.3)	3 (11)	0 (0)		
RE				0.5651	
Positivo	26 (54.2)	14 (50)	12 (60)		0.67 [0.21-2.13]
Negativo	22 (45.8)	14 (50)	8 (40)		1.5 [0.47-4.79]
RP				0.7704	
Positivo	22 (45.8)	12 (42.86)	10 (50)		0.75 [0.24-2.37]
Negativo	26 (54.2)	16 (57.14)	10 (50)		1.33 [0.42-4.22]
HER 2				0.0592	
Positivo	15 (31.25)	12 (42.86)	3 (15)		4.25 [1.01-17.89]
Negativo	33 (68.75)	16 (57.14)	17 (85)		0.24 [0.06-0.99]
Expresión %Ki67	38 ± 29.3	53.61 ± 26.56	22.39 ± 23.55	<0.001	
Subtipo molecular					
Luminal A	9 (18.8)	2 (7.14)	7 (35)	0.0238	0.14 [0.03-0.79]
Luminal B HER2-	7 (14.6)	5 (17.86)	2 (10)	0.683	1.96 [0.34-11.28]
Luminal B HER2+	10 (20.8)	7 (25)	3 (15)	0.488	1.89 [0.42-8.43]
HER2 +	5 (10.4)	5 (17.86)	0 (0)	0.0665	
Triple negativo	17 (35.4)	9 (32.14)	8 (40)	0.7603	0.71 [0.21-2.13]

Se realizaron comparaciones de acuerdo con el estudio basal y el postratamiento (tabla 7) y entre los grupos de respuesta y no respuesta (tabla 8). Posterior a la quimioterapia neoadyuvante, el ADC promedio incrementó su valor en todos los casos respecto al basal, observando que el aumento fue mayor en los casos de RPC que en los de nRPC (1.41 ±0.46 vs 1.25 ±0.35) ambos resultaron significativos (p < 0.001).

TABLA 7. VARIABLES DE ADC Y TAMAÑO COMPARANDO ESTUDIO BASAL Y POSTRATAMIENTO

Respuesta Patológica	Variable	Antes de la QTN	Después de la QTN	Valor P
Completa	ADC basal promedio	0.74 ±0.27	1.41 ±0.46	<0.001
	dADC	0.17 ±0.13	0.39 ±0.31	0.0013
	Tamaño (mm)	43.07 ±20.5	8.64 ±14.66	<0.001
	Relace	140.79 ±49.13	35.04 ±64.94	<0.001
	Curva	2.59 ±0.57	0.48 ±0.75	<0.001
No Completa	ADC basal promedio	0.76 ±0.14	1.25 ±0.35	<0.001
	dADC	0.17 ±0.13	0.23 ±0.17	0.2433
	Tamaño (mm)	37.65 ±18	21.35 ±13.37	0.0024
	realce	134.75 ±41.84	93.1 ±39.35	0.0025
	Curva	2.6 ±0.5	1.65 ±0.75	<0.001

ADC = coeficiente de difusión aparente, dADC=diferencia del ADC max- ADC min. Valor de significancia estadística (p<0.05)

Antes de la quimioterapia, el ADC basal promedio de las pacientes con RPC (0.74 ±0.27) y nRPC (0.76 ±0.14) no presentó una diferencia significativa (p= 0.77) y tampoco hubo diferencias significativas en el tamaño de los tumores con y sin respuesta.

Además del ADC promedio, se analizaron los valores mínimos y máximos del ADC de 43 tumores, obteniendo con ellos el valor de la diferencia del ADC antes y después de la QTN (figuras 8 y 9), se encontró una diferencia significativa entre los casos con RPC y los de nRPC en la diferencia del ADC de la RM posterior al tratamiento (0.39 ± 0.31 vs 0.23 ± 0.17) con valor *P* de 0.0483 y en el valor del ADC máximo de la RM posterior al tratamiento (1.65 ± 0.42 vs 1.37 ± 0.41) con valor *P* de 0.0324, como se muestra en la tabla 8.

TABLA 8. VARIABLES DE ADC COMPARANDO GRUPO DE RESPUESTA COMPLETA Y NO COMPLETA

Variable	RPC	nRPC	Valor P
ADC basal promedio	0.74 ±0.27	0.76 ±0.14	0.7759
ADC basal mínimo	0.66 ±0.25	0.66 ±0.14	0.966
ADC basal máximo	0.84 ±0.31	0.86 ±0.17	0.8339
dADC basal	0.17 ±0.13	0.17 ±0.13	0.9435
ADC RM2 promedio	1.41 ±0.46	1.25 ±0.35	0.2146
ADC RM2 mínimo	1.23 ±0.41	1.09 ±0.3	0.2284
ADC RM2 máximo	1.65 ±0.42	1.37 ±0.41	0.0324
dADC RM2	0.39 ±0.31	0.23 ±0.17	0.0483
%ΔADC	202.89 ±79.23	169.45 ±57.34	0.1145
%ΔDADC	307.04 ±301.12	175.24 ±128.55	0.0966

ADC = coeficiente de difusión aparente, RPC = respuesta patológica completa, nRPC = respuesta patológica no completa, dADC=diferencia del ADC max- ADC min, RM 2= Resonancia Magnética posterior al tratamiento, %ΔADC=% de cambio entre el ADC RM 2 y basal promedios, %ΔdADC=% de cambio entre el dADC RM2 y el dADC basal. Valor de significancia estadística ($p < 0.05$)

Los puntos de corte que se obtuvieron según el índice de Youden para estos dos parámetros significativos del ADC fueron: $0.37 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ para la diferencia del ADC

RM2 y de $1.37 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ para el ADC máximo de la RM 2; la especificidad, sensibilidad, VPN, VPP, AUC y OR fueron para la diferencia del ADC RM2 de 85%, 53.57%, 56.67%, 83.33%, 0.6652 y 5.68, respectivamente y para el ADC máximo de la RM 2 de 52.94%, 80.77%, 64.29%, 72.41%, 0.6753 y 2.98, respectivamente como se observa en la Tabla 9.

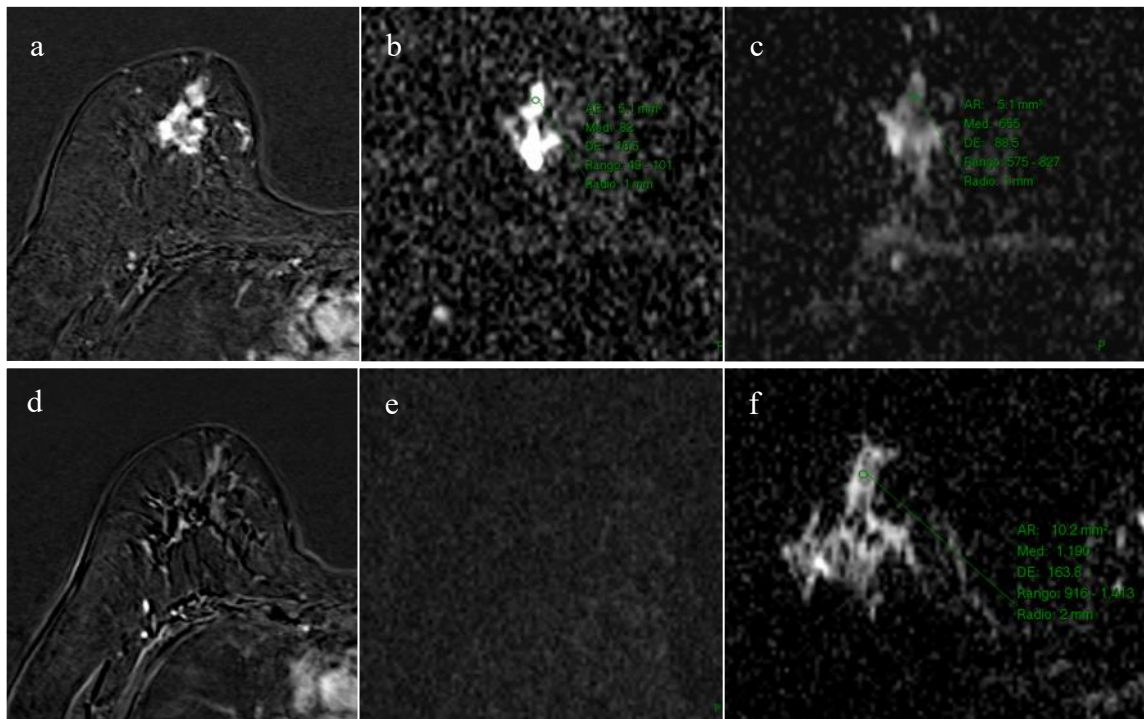


FIGURA 8. IMÁGENES DE RM EN PACIENTE CON RRC Y RPC.
PACIENTE DE 52 AÑOS DE EDAD CON DIAGNÓSTICO DE CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE DE 28 MM EN MAMA DERECHA, GRADO HISTOLÓGICO III, RE NEGATIVO, RP NEGATIVO, HER2 POSITIVO Y Ki67 DEL 70%. IMÁGENES DE RM BASAL, OBSERVANDO UNA MASA IRREGULAR CON REALCE INTENSO Y HETEROGÉNEO POSTERIOR A LA ADMINISTRACIÓN DEL CONTRASTE EN LA SECUENCIA DCE CON SUSTRACCIÓN AL MINUTO (A), CON RESTRICCIÓN DE LA DIFUSIÓN EN LA SECUENCIA DWI CON VALOR B 1000 (B) Y EN EL MAPA DE ADC CON VALORES BASEALES DE ADC PROMEDIO DE $0.655 \times 10^{-3} \text{ MM}^2/\text{S}$, ADC MÍNIMO DE $0.575 \times 10^{-3} \text{ MM}^2/\text{S}$ Y ADC MÁXIMO DE $0.827 \times 10^{-3} \text{ MM}^2/\text{S}$ (C). IMÁGENES DE RM 2, OBSERVANDO AUSENCIA DE REALCE EN EL LECHO TUMORAL CONSIDERÁNDOSE UNA RRC EN LA SECUENCIA DCE CON SUSTRACCIÓN A LOS DOS MINUTOS (D), TAMPOCO SE IDENTIFICAN ZONAS DE RESTRICCIÓN EN LA SECUENCIA DWI CON VALOR B=1000 (E). EN EL MAPA ADC, EL VALOR DE ADC RM 2 PROMEDIO EN EL LECHO TUMORAL AUMENTÓ A $1.190 \times 10^{-3} \text{ MM}^2/\text{S}$, EL ADC RM 2 MÍNIMO A $0.916 \times 10^{-3} \text{ MM}^2/\text{S}$ Y EL ADC RM 2 MÁXIMO A >1.37 ($1.413 \times 10^{-3} \text{ MM}^2/\text{S}$) (F); LA DIFERENCIA DEL ADC RM 2 FUE >0.37 ($0.497 \times 10^{-3} \text{ MM}^2/\text{S}$), EL $\% \Delta \text{ADC}$ FUE DE 182% Y EL $\% \Delta \text{ADC}$ FUE

DE 197%. EL RESULTADO DE PATOLOGÍA DESPUÉS DE LA CIRUGÍA REPORTÓ UNA CATEGORÍA G5 DE Miller Y Payne (RPC).

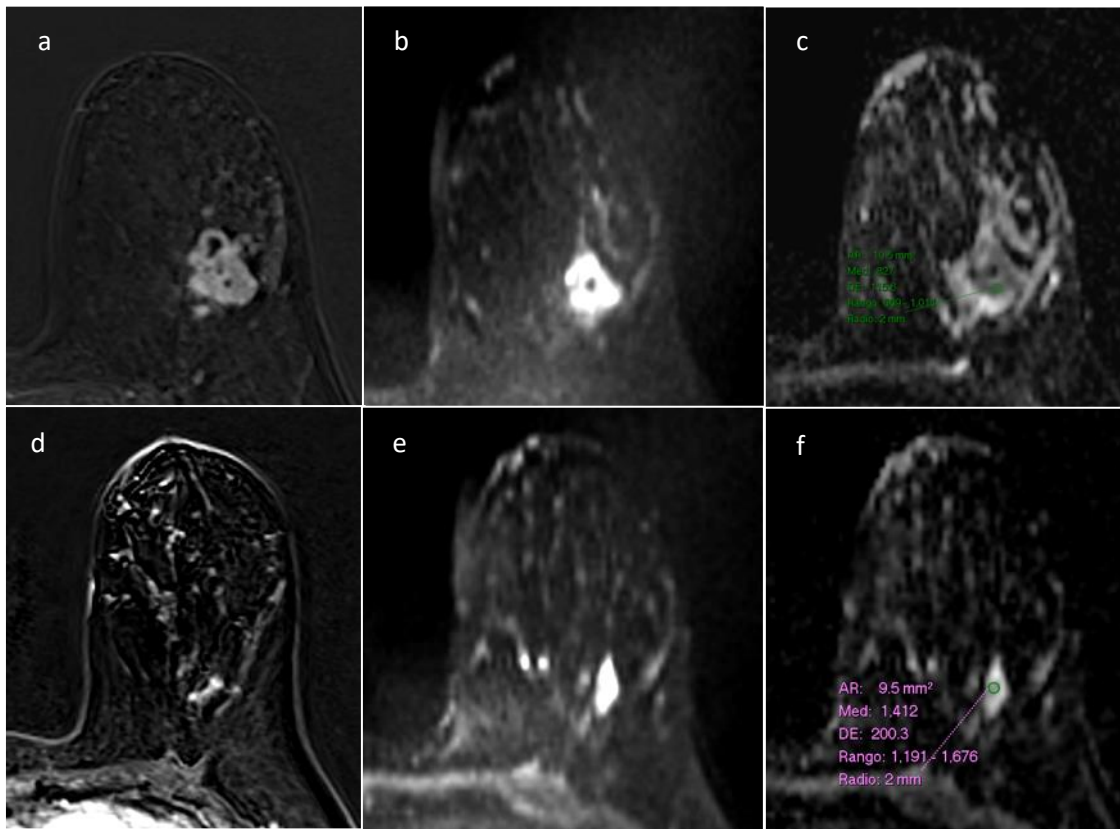


FIGURA 9. IMÁGENES DE RM EN PACIENTE CON CRITERIOS RECIST PARA RRP Y VALORES DE ADC PREDICTORES DE RPC.

Paciente de 47 años de edad con diagnóstico de carcinoma ductal infiltrante de 30 mm en mama izquierda, grado histológico II, subtipo molecular triple negativo y Ki67 del 60%. Imágenes de RM basal, observando una masa irregular con realce intenso posterior a la administración del contraste en la secuencia DCE con sustracción al minuto (a), con restricción de la difusión en la secuencia DWI con valor b 1000 (b) y en el mapa de ADC con valores basales de ADC promedio de $0.827 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, ADC mínimo de $0.669 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ y ADC máximo de $1.014 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (c). Imágenes de RM 2, observando en la secuencia DCE con sustracción un tumor residual de 11 mm, con RRP del 63% (d) y con restricción en la secuencia DWI con valor b=1000 (e). En el mapa ADC, el valor de ADC RM 2 promedio aumentó a $1.412 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, el ADC RM 2 mínimo a $1.191 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ y el ADC RM 2 máximo fue >1.37 ($1.676 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) (f); la diferencia del ADC RM 2 fue >0.37 ($0.485 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$), el $\% \Delta \text{ADC}$ fue de 171% y el $\% \Delta \text{dADC}$ fue de 157%. El resultado de patología después de la cirugía reportó una categoría G5 de Miller y Payne (RPC).

TABLA 9. RESULTADOS DE LA RR Y DE LOS DIFERENTES VALORES DE ADC PARA PREDECIR UNA RPC.

VARIABLE	AUC	PUNTO DE CORTE	ESP	SENS	VPN	VPP	OR	IC 2,5%	IC 97,5%	VALOR P
ADC BASAL PROMEDIO	0,633	0,705	65,00	64,29	56,52	72,00	0,78	0,17	4,41	0,7617
ADC basal min	0,5826	0,6	70,59	53,85	50,00	73,68	1,01	0,18	7,45	0,9874
ADC basal max	0,6029	0,735	76,47	50,00	50,00	76,47	0,85	0,21	4,2	0,8223
DADC basal	0,4946	0,135	55,00	60,71	50,00	65,38	0,91	0,06	14,51	0,9436
ADC RM 2 promedio	0,6312	1,145	45,00	85,71	69,23	68,57	1,77	0,74	4,32	0,2086
ADC RM 2 min	0,5769	1,535	100,00	26,92	47,22	100,00	2,02	0,69	6,49	0,2046
ADC RM 2 max	0,6753	1,37	52,94	80,77	64,29	72,41	2,98	1,14	8,78	0,0306
DADC RM 2	0,6652	0,37	85,00	53,57	56,67	83,33	5,68	1,16	37,83	0,0476
%ΔADC	0,6571	161,5	55,00	71,43	57,89	68,97	1	1	1,01	0,1113
%ΔDADC	0,6414	183,5	76,47	65,38	59,09	80,95	1	1	1	0,0964
%RR	0,858	78,5	95,00	67,86	67,86	95,00	1,03	1,02	1,05	0

RR= RESPUESTA RADIOLÓGICA, ADC = COEFICIENTE DE DIFUSIÓN APARENTE, RPC = RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA, AUC = ÁREA BAJO LA CURVA, ESP = ESPECIFICIDAD, SENS = SENSIBILIDAD, VPN = VALOR PREDICTIVO NEGATIVO, VPP = VALOR PREDICTIVO POSITIVO, OR = ODDS RATIO, IC = INTERVALO DE CONFIANZA, DADC=DIFERENCIA DEL ADC MAX- ADC MIN, RM 2= RESONANCIA MAGNÉTICA POSTERIOR AL TRATAMIENTO, %ΔADC=% DE CAMBIO ENTRE EL ADC RM 2 Y BASAL PROMEDIOS, %ΔDADC=% DE CAMBIO ENTRE EL DADC RM2 Y EL DADC basal. Valor de significancia estadística (p<0.05)

En las variables de la secuencia DCE, el % de realce tumoral en la RM basal no mostró diferencias significativas entre los dos grupos de estudios, sin embargo, en la RM posterior al tratamiento, el % de realce disminuyó significativamente en el grupo de RPC (valor $P=<.001$). En el % de respuesta radiológica también se demostró diferencia

significativa entre los dos grupos de respuesta (valor $P=<.001$), estos datos se muestran en la tabla 10.

TABLA 10. RESULTADOS DE LAS VARIABLES DE IMAGEN EN LA SECUENCIA DCE.

CARACTERÍSTICAS	TOTAL MEDIA (RANGO)	RPC	nRPC	VALOR P
TAMAÑO TUMORAL RM BASAL, MM	41 (15-102)	43.07 ±20.5	37.65 ±18	0.3475
TAMAÑO TUMORAL RM 2, MM	14 (0-61)	8.64 ±14.66	21.35 ±13.37	0.0036
%REALCE RM BASAL	138 (74-313)	140.79 ±49.13	134.75 ±41.84	0.6579
%REALCE RM 2	59 (0-295)	35.04 ±64.94	93.1 ±39.35	<0.001
%TUMOR RESIDUAL	36 (0-100)	18.43 ±27.06	59.85 ±26.26	<0.001
% RR (RECIST 1.1)	64 (0-100)	81.64 ±26.94	40.15 ±26.26	<0.001

RPC = respuesta patológica completa, nRPC = no respuesta patológica completa, RM = resonancia magnética, mm = milímetros, RM 2= RM posterior a tratamiento RR = respuesta radiológica. Valor de significancia estadística $p<0.05$.

A continuación, se muestran diagramas de cajas y bigotes para ilustrar la dispersión de datos agrupada de acuerdo con los subtipos moleculares.

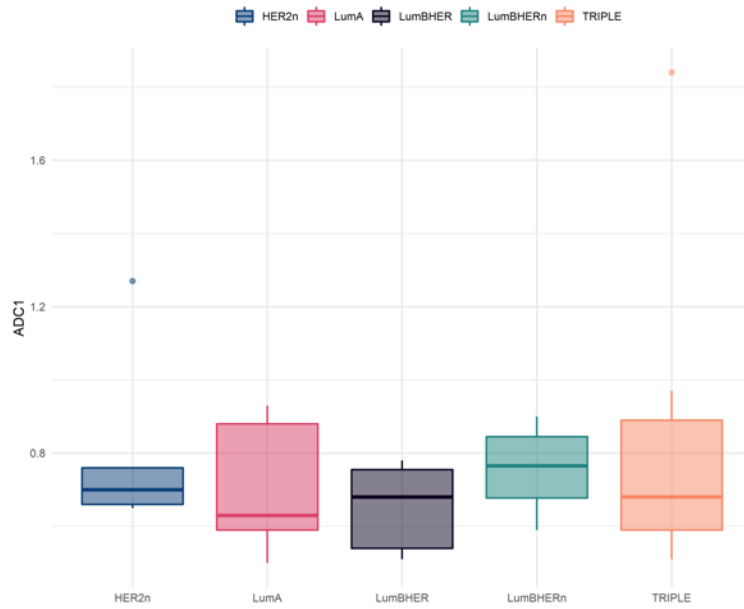


DIAGRAMA 1. COMPARACIÓN DE VALORES ADC PROMEDIO DE ACUERDO CON EL SUBTIPO MOLECULAR EN ESTUDIO BASAL.

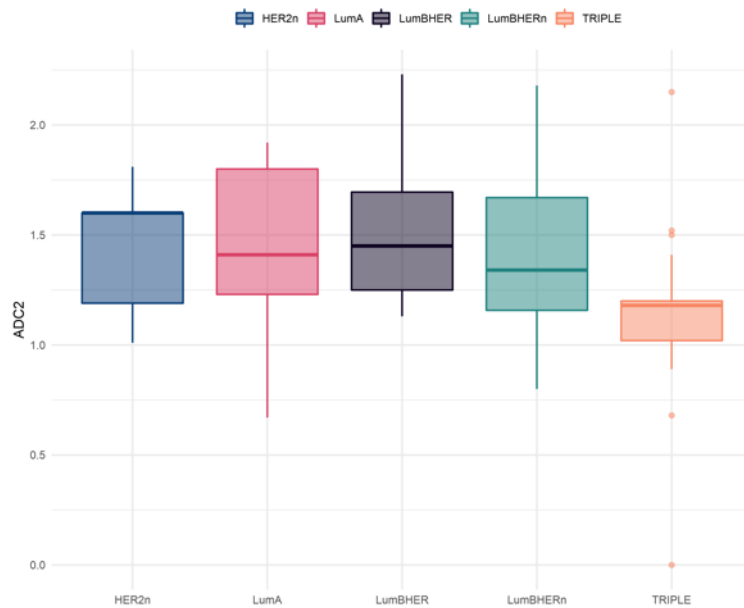


DIAGRAMA 2. COMPARACIÓN DE VALORES ADC PROMEDIO DE ACUERDO CON EL SUBTIPO MOLECULAR EN ESTUDIO POSTRATAMIENTO.

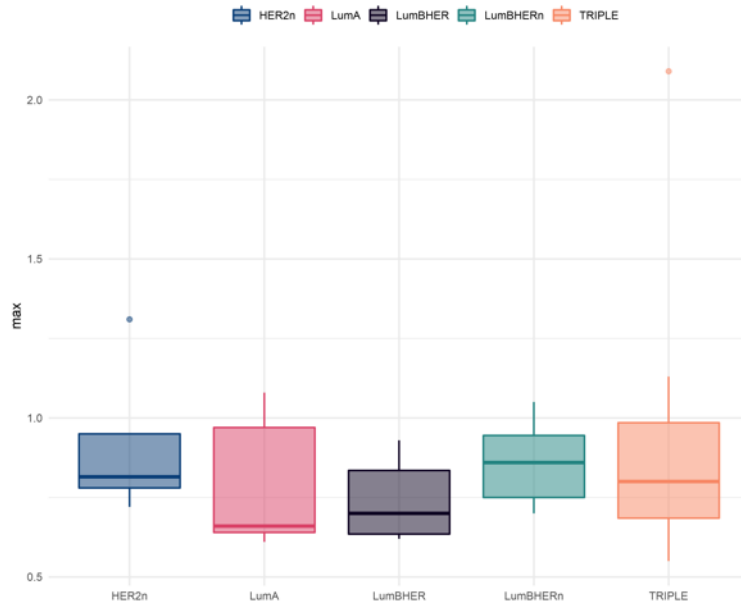


DIAGRAMA 3. COMPARACIÓN DE VALORES ADC MÁXIMO DE ACUERDO CON EL SUBTIPO MOLECULAR EN ESTUDIO BASAL.

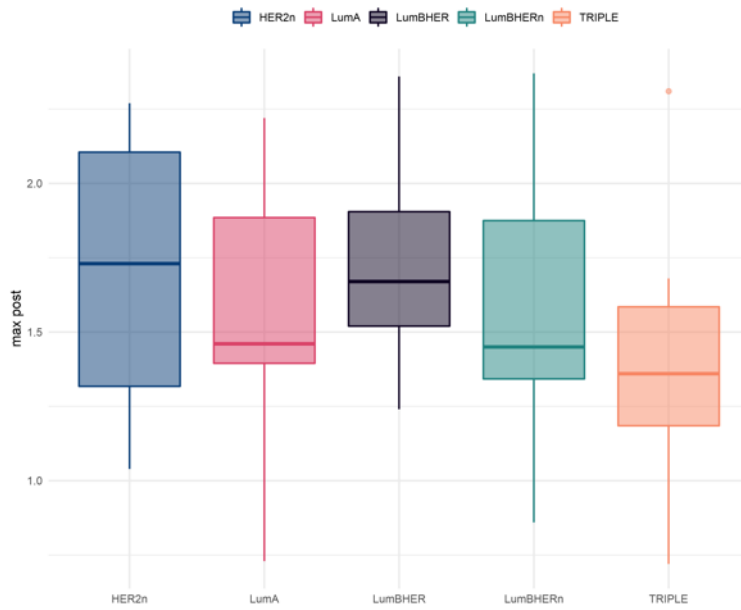


DIAGRAMA 4. COMPARACIÓN DE VALORES ADC MÁXIMO DE ACUERDO CON EL SUBTIPO MOLECULAR EN ESTUDIO POSTTRATAMIENTO.

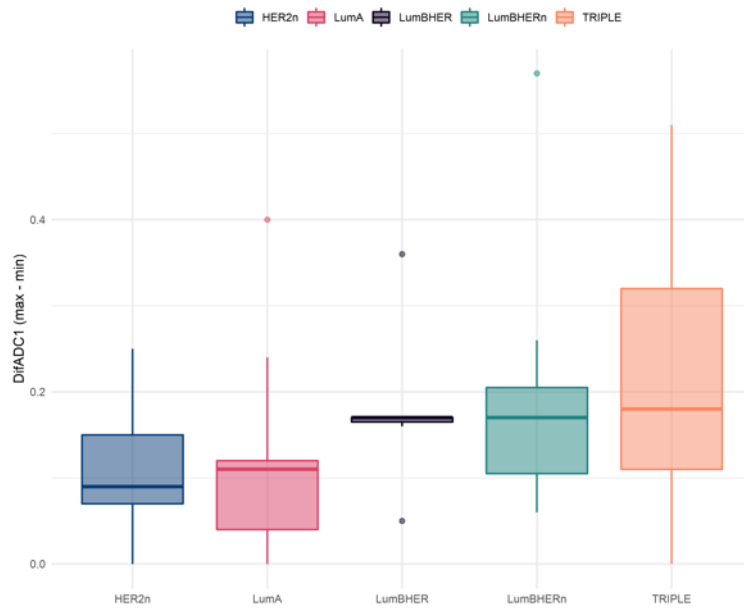


DIAGRAMA 5. COMPARACIÓN DE LA DIFERENCIA DE ADC (MAX-MIN) DE ACUERDO CON EL SUBTIPO MOLECULAR EN ESTUDIO BASAL.

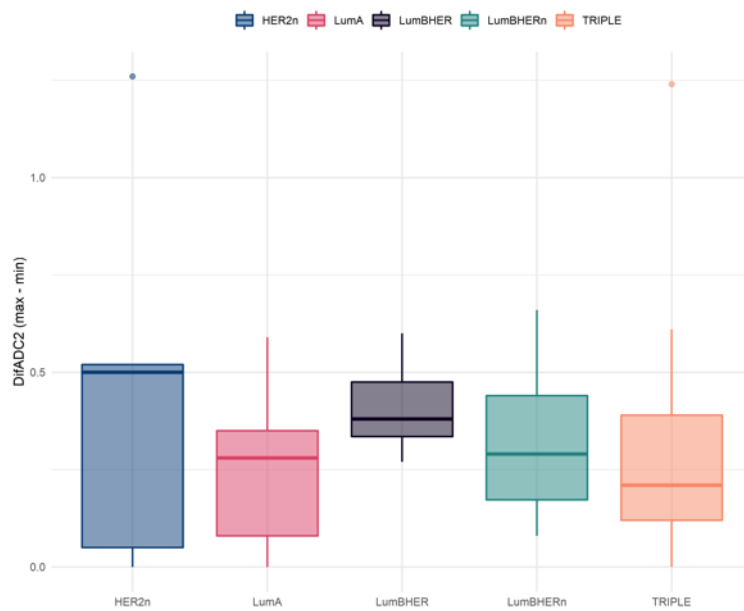


DIAGRAMA 6. COMPARACIÓN DE LA DIFERENCIA DE ADC (MAX-MIN) DE ACUERDO CON EL SUBTIPO MOLECULAR EN ESTUDIO POSTRATAMIENTO

TABLA 11. COMPARACIÓN DE MEDIAS DE LOS DIFERENTES PARÁMETROS DEL ADC POR SUBTIPO MOLECULAR Y DE ACUERDO AL TIPO DE RESPUESTA PATOLÓGICA.

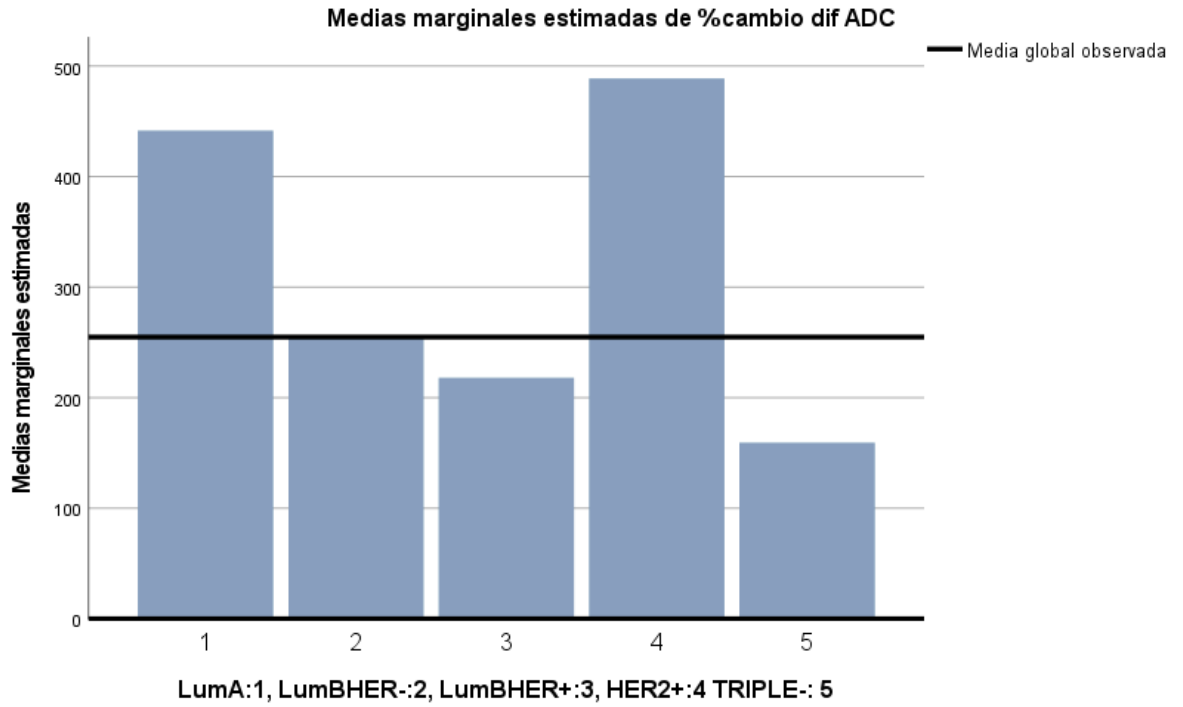
		LumA:1, LumBHER-:2, LumBHER+:3, RPC=1, HER2+:4 NRPC=2 TRIPLE-: 5	Media	DE	N	Valor P
ADC basal promedio	1	1	,59300	,001414	2	0.167
		2	,65100	,114697	5	
		3	,74514	,130076	7	
		4	,83250	,293982	4	
		5	,79663	,444426	8	
		Total	,74462	,278450	26	
	2	1	,76700	,192121	5	
		2	,65200	,168291	2	
		3	,77533	,019035	3	
		5	,77314	,146587	7	
		Total	,75747	,143830	17	
	Total	1	,71729	,178370	7	
		2	,65129	,116150	7	
		3	,75420	,107578	10	
		4	,83250	,293982	4	
		5	,78567	,328806	15	
		Total	,74970	,232535	43	
	ADC basal mínimo	1	1	,55750	,020506	2
2			,58280	,110936	5	
3			,65086	,147871	7	
4			,77275	,306463	4	
5			,68175	,385071	8	
Total			,65885	,253500	26	
2		1	,67540	,195556	5	
		2	,51400	,076368	2	
		3	,70667	,002082	3	
		5	,66086	,136718	7	
		Total	,65594	,141650	17	
Total		1	,64171	,169925	7	
		2	,56314	,101506	7	

		3	,66760	,123713	10		
		4	,77275	,306463	4		
		5	,67200	,286822	15		
		Total	,65770	,214236	43		
ADC basal máximo	1	1	,63250	,034648	2	0.208	
		2	,72880	,104056	5		
		3	,87071	,153087	7		
		4	,91475	,268274	4		
		5	,90913	,505380	8		
		Total	,84369	,310075	26		
	2	1	,85980	,209419	5		
		2	,77350	,218496	2		
		3	,84200	,041605	3		
		5	,89529	,187209	7		
		Total	,86112	,169842	17		
	Total	1	,79486	,204301	7		
		2	,74157	,125104	7		
		3	,86210	,127282	10		
		4	,91475	,268274	4		
		5	,90267	,377857	15		
		Total	,85058	,261330	43		
	dADC basal	1	1	,07500	,055154	2	0.316
			2	,14600	,054272	5	
			3	,21986	,170541	7	
4			,14200	,080916	4		
5			,22738	,146457	8		
Total			,18485	,129798	26		
2		1	,18440	,138682	5		
		2	,25950	,142128	2		
		3	,13533	,042595	3		
		5	,23443	,132566	7		
		Total	,20518	,121163	17		
Total		1	,15314	,127195	7		
		2	,17843	,091639	7		
		3	,19450	,146491	10		
		4	,14200	,080916	4		
		5	,23067	,135165	15		
		Total	,19288	,125387	43		

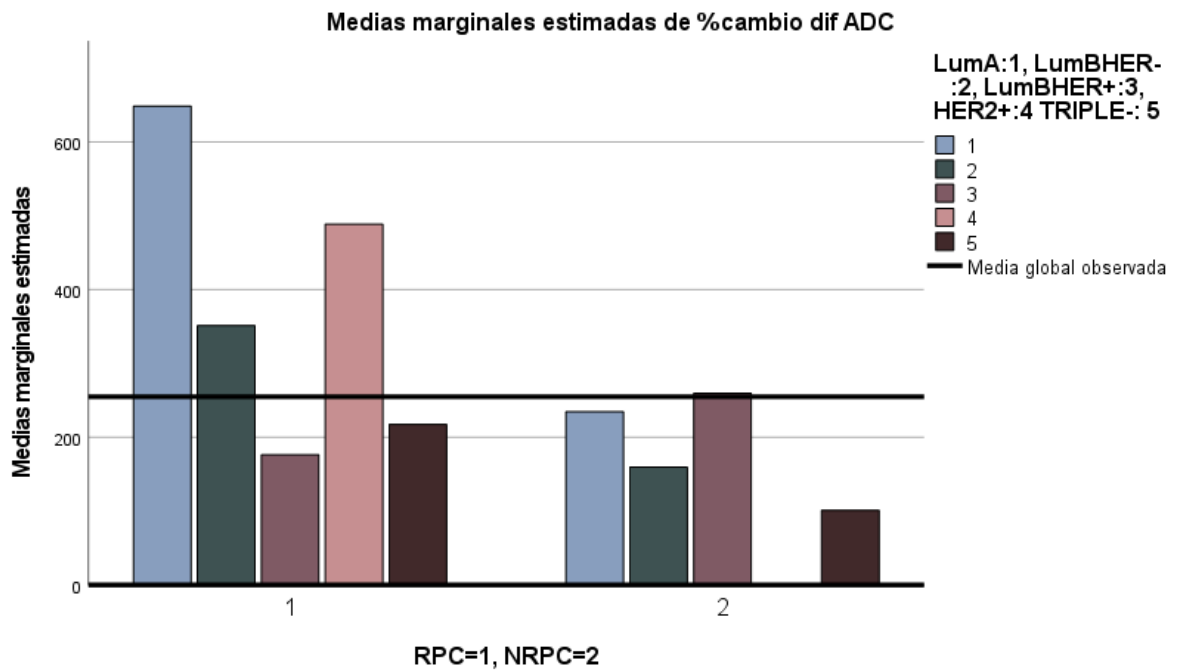
ADC RM 2 promedio	1	1	1,57400	,493561	2	0.856
		2	1,57580	,413269	5	
		3	1,47000	,466565	7	
		4	1,40225	,366703	4	
		5	1,35988	,354693	8	
		Total	1,45404	,384878	26	
	2	1	1,34060	,422462	5	
		2	1,40450	,392444	2	
		3	1,32700	,478724	3	
		5	1,09414	,255536	7	
		Total	1,24424	,353031	17	
	Total	1	1,40729	,415395	7	
		2	1,52686	,382774	7	
		3	1,42710	,448131	10	
		4	1,40225	,366703	4	
		5	1,23587	,331238	15	
		Total	1,37109	,382655	43	
	ADC RM2 mínimo	1	1	1,36950	,374059	2
2			1,38520	,440280	5	
3			1,29914	,472536	7	
4			1,11425	,284903	4	
5			1,10938	,446375	8	
Total			1,23427	,412585	26	
2		1	1,18740	,367915	5	
		2	1,15850	,269408	2	
		3	1,13633	,365287	3	
		5	,98729	,253311	7	
		Total	1,09259	,296109	17	
Total		1	1,23943	,348506	7	
		2	1,32043	,391873	7	
		3	1,25030	,429764	10	
		4	1,11425	,284903	4	
		5	1,05240	,362077	15	
		Total	1,17826	,373684	43	
ADC RM 2 máximo		1	1	1,80350	,589020	2
	2		1,79660	,356396	5	
	3		1,61543	,478009	7	
	4		1,69375	,569543	4	

		5	1,54162	,379645	8	
		Total	1,65408	,422950	26	
	2	1	1,47260	,488322	5	
		2	1,56300	,461034	2	
		3	1,48033	,563410	3	
		5	1,18571	,269820	7	
		Total	1,36647	,406143	17	
	Total	1	1,56714	,492815	7	
		2	1,72986	,364824	7	
		3	1,57490	,476579	10	
		4	1,69375	,569543	4	
		5	1,37553	,370197	15	
		Total	1,54037	,435389	43	
dADC RM2	1	1	,43400	,214960	2	0.204
		2	,41140	,112467	5	
		3	,31629	,202196	7	
		4	,57950	,501090	4	
		5	,43225	,383824	8	
		Total	,41981	,303687	26	
	2	1	,28520	,185416	5	
		2	,40450	,191626	2	
		3	,34400	,210257	3	
		5	,19843	,078441	7	
		Total	,27388	,155912	17	
	Total	1	,32771	,189453	7	
		2	,40943	,120681	7	
		3	,32460	,193025	10	
		4	,57950	,501090	4	
		5	,32313	,301457	15	
		Total	,36212	,263378	43	
%cambioADC	1	1	265,50	82,731	2	0.167
		2	246,60	69,263	5	
		3	207,43	89,028	7	
		4	180,25	70,985	4	
		5	189,38	50,545	8	
		Total	209,69	71,116	26	
	2	1	180,80	68,489	5	
		2	214,50	4,950	2	

		3	170,67	59,811	3	
		5	143,43	37,322	7	
		Total	167,59	52,254	17	
	Total	1	205,00	77,305	7	
		2	237,43	58,716	7	
		3	196,40	79,964	10	
		4	180,25	70,985	4	
		5	167,93	49,370	15	
		Total	193,05	66,966	43	
%cambio dADC	1	1	648,50	190,212	2	0.003
		2	351,40	241,976	5	
		3	176,29	93,808	7	
		4	488,75	586,277	4	
		5	217,50	224,742	8	
		Total	307,04	301,120	26	
	2	1	234,60	170,251	5	
		2	159,50	13,435	2	
		3	259,67	173,900	3	
		5	101,14	40,511	7	
		Total	175,24	128,545	17	
	Total	1	352,86	257,182	7	
		2	296,57	218,707	7	
		3	201,30	119,202	10	
		4	488,75	586,277	4	
		5	163,20	171,954	15	
		Total	254,93	254,005	43	

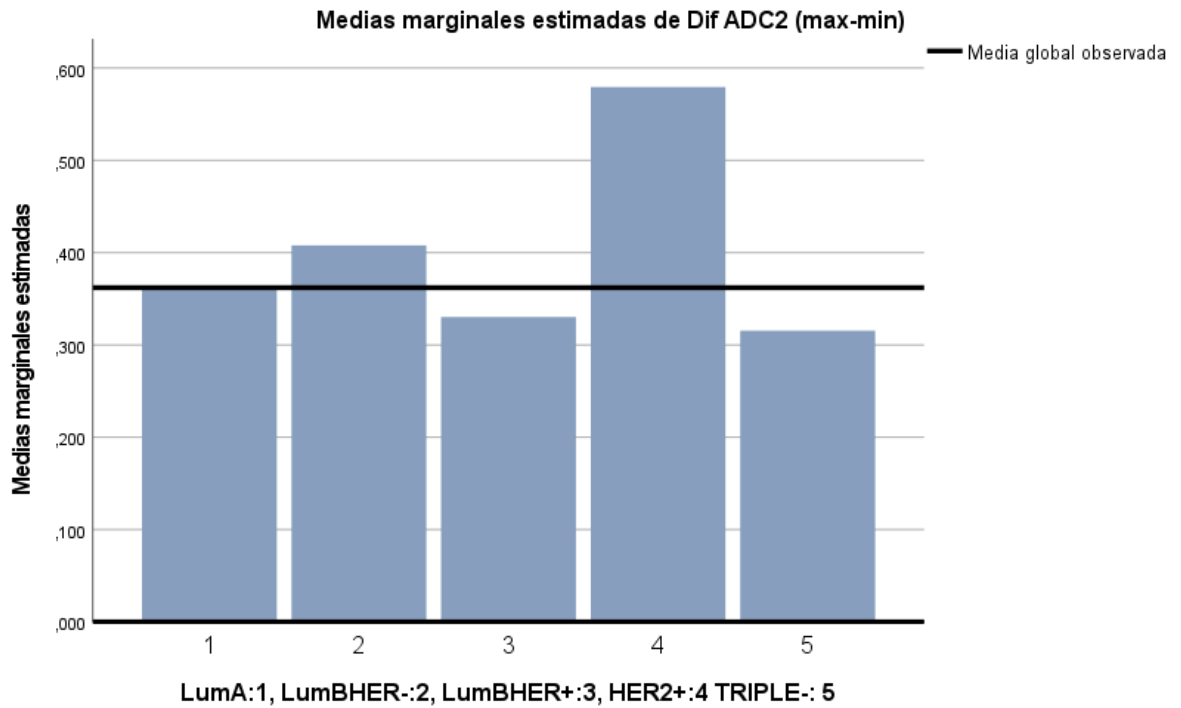


GRÁFICA 1. MEDIAS MARGINALES ESTIMADAS DE % DE CAMBIO DE LA DIFERENCIA DE ADC

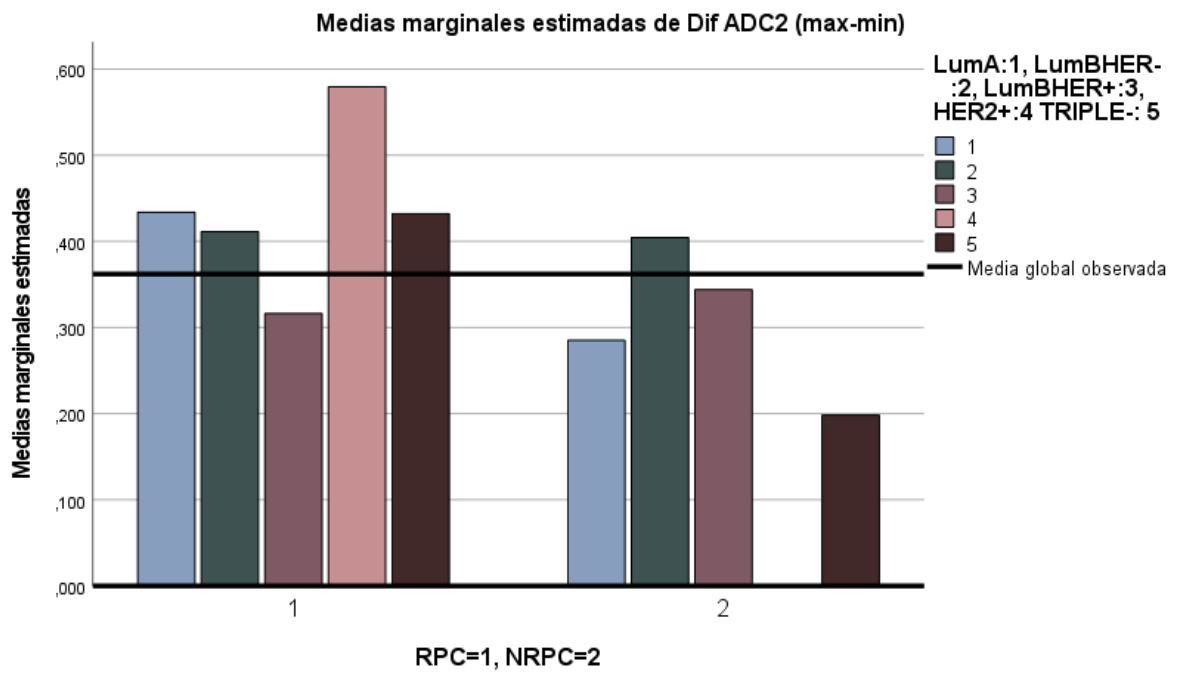


Las medias no estimables no se representan.

GRÁFICA 2. MEDIAS MARGINALES ESTIMADAS DE % CAMBIO DE LA DIFERENCIA DE ADC CON Y SIN RESPUESTA



GRÁFICA 3. MEDIAS MARGINALES ESTIMADAS DE DIFERENCIA DE ADC POSTRATAMIENTO



Las medias no estimables no se representan.

GRÁFICA 4. MEDIAS MARGINALES ESTIMADAS DE LA DIFERENCIA DE ADC POSTRATAMIENTO EN PACIENTES CON Y SIN RESPUESTA.

En el análisis descriptivo por subtipos moleculares, Tabla 11, encontramos que todos los tumores HER2 + presentaron RPC. Se encontraron diferencias significativas en el $\% \Delta \text{ADC}$ ($P=.003$), observando mayor diferencia entre los tumores HER 2 +, sin embargo, cuando los comparamos por tipo de respuesta patológica, los Luminales A con RPC mostraron mayor diferencia entre los que no (648.5 ± 190.2 vs 234.6 ± 170.2) Gráfica 2. Los tumores HER 2 + también mostraron mayor diferencia del ADC en la RM postratamiento, sin embargo la diferencia no fue significativa (0.204), Gráfica 4.

CAPÍTULO 5. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Sabemos que los medicamentos quimioterapéuticos causan daño citotóxico a las células cancerígenas y que la integridad y permeabilidad de la membrana celular son las primeras en modificarse cuando hay adecuada respuesta a tratamiento. Una vez que hay muerte celular, la densidad celular disminuye lo cual resulta en expansión del espacio extracelular y, por lo tanto, incremento en la difusión del agua en el tejido tumoral dañado. Si tomamos en cuenta que los cambios a nivel molecular o celular ocurren antes que el cambio en el volumen de la lesión, sabemos que nuestra evaluación no puede depender por completo de las medidas tumorales (RECIST). Usando los valores ADC, la DWI puede reflejar la sensibilidad tumoral de un medicamento en etapas tempranas lo cual permitiría realizar ajustes e individualizar tratamientos.

Tumores de mama con valores más bajos de ADC pretratamiento, en teoría, deberían ser más sensibles a la QTN, y esto representaría un marcador pronóstico de la eficacia de este tratamiento. La densidad celular de los tumores con adecuada respuesta debería reducirse, comparada con los que no responden, lo cual contribuiría a valores ADC más altos. En nuestro estudio, los valores ADC promedio pretratamiento de las pacientes con y sin respuesta no mostraron diferencias significativas. Aunque existen estudios que demostraron que valores menores de ADC pretratamiento tenían mejor respuesta terapéutica, existen otros con resultados similares a los nuestros como el realizado por Hu y colaboradores en 2017 (Hu, y otros, 2017).

Aunque todos los tumores presentaron un incremento del valor ADC promedio en el seguimiento posterior a la QTN, este incremento fue mayor en los casos de RPC que en los de nRPC (1.41 ± 0.46 vs 1.25 ± 0.35), este hallazgo representa que los cambios en

el ADC se encuentran asociados con la respuesta a quimioterapia ya que a mayor incremento del ADC, más disminuye el tumor después de la QTN. Li y col. demostraron que los tumores más sensibles a la quimioterapia presentaban valores ADC significativamente más bajos que los que no tuvieron respuesta, sin embargo este hallazgo no fue significativo en nuestro estudio a pesar de que los tumores con respuesta si tuvieron un ADC basal un poco más bajo que los que no respondieron (0.74 ± 0.27 vs 0.76 ± 0.14) (Li, y otros, 2012).

Algunos metaanálisis recientes han demostrado que la DWI tiene una sensibilidad, especificidad y AUC de 0.88-0.93 (95% IC, 0.53-0.99), 0.72-0.85 (95% IC, 0.68-0.94) y 0.91-0.94 (95% IC, 0.88-0.95) respectivamente, como método cuantitativo no invasivo para predecir la respuesta terapéutica y detectar RPC o casi RPC. Sin embargo, no existe un consenso. Los valores postquimioterapia también han sido útiles para detectar RPC, comparable al diagnóstico con DCE (96 vs 98%, $P=0.06$) (Iima, y otros, 2019). En nuestro estudio, encontramos dos parámetros significativos entre los grupos comparativos de la RM postratamiento, que son la medida del ADC máximo y la diferencia de ADC. El ADC máximo refleja el área de menor celularidad de la zona interrogada por el ROI y la diferencia de ADC representa la heterogeneidad del área, la cual se vuelve mayor con la fibrosis y necrosis celular secundario a la respuesta al tratamiento, por lo tanto, estos dos parámetros son un reflejo del porcentaje de respuesta patológica al tratamiento. Kim y col compararon el ADC promedio con el valor de la diferencia de ADC y encontraron que los valores altos de este último se encuentran asociados a peor sobrevida libre de enfermedad a distancia (Kim, Kim, Hwangbo,

Taewoo, & Park, 2019). Es importante aclarar que en este estudio la medida del ADC fue realizada con un ROI libre tomando todo el perímetro de la masa, a diferencia de nuestras muestras que fueron tomadas de una región de interés circular con área de 5 a 10 mm². Aunque se han descrito otras aplicaciones en el cambio de ADC como posible biomarcador, no se encontró literatura que lo asociara con la respuesta a QTN y tampoco hay estudios que involucren de manera directa el ADC máximo postratamiento.

El Journal of Cancer Research and Therapeutics cuenta con una publicación en donde se demuestra que los valores ADC varían de manera significativa de acuerdo a los niveles de estrógeno y progesterona en tumores de mama. Sus resultados muestran que el ADC promedio de los tumores con receptores positivos era significativamente menor que los que tenían receptores negativos. Esto tiene adecuada correlación ya que los primeros suelen tener alta celularidad lo cual restringe la difusión y resulta en valores ADC más bajos (Ping Ma, 2016). De acuerdo con nuestros resultados, los valores de ADC promedio en la RM basal también eran menores en los que presentaban RE y RP positivos comparado con los que tenían receptores negativos, sin embargo, no se obtuvieron diferencias significativas (0.713 vs 0.788, p=0.249).

El subtipo molecular Luminal A demostro ser un grupo con menor respuesta completa (OR = 0.14 [0.03-0.79], p = 0.0238). Esto concuerda con Buonomo y col., cuyos resultados mostraron que los receptores de estrógeno tenían un valor mucho más bajo entre los pacientes con respuesta completa (pCR) comparado con el grupo que no presentó respuesta completa: 63% vs 46%. Ellos concluyen además que los subtipos

HER2 y triple negativo, se beneficiaron más de la QTN con tasas de pCR estadísticamente mayores al subtipo luminal (Buonomo, y otros, 2020). En nuestro estudio los tumores que presentaban HER2 positivo mostraron un valor significativo para respuesta completa a la QTN (OR = 4.25 [1.01-17.89]) independientemente de su estatus hormonal. Por este motivo decidimos categorizar el subgrupo Luminal B, con la finalidad de determinar si había diferencias significativas también sin embargo no fueron encontradas.

El Ki67, de manera independiente, mejoró la predicción a la respuesta de QTN, identificándose que valores más altos de Ki67 tienen asociación representativa con pacientes con respuesta patológica completa.

La Red de Imágenes del Colegio Americano de Radiología, realizó el primer estudio multicéntrico de grande escala para evaluar la efectividad de la DWI. Se estudiaron 272 mujeres con cáncer de mama localmente avanzado, en 10 instituciones diferentes. Se les realizó DMI antes del tratamiento, al inicio del tratamiento (3 semanas), a mitad de tratamiento (12 semanas) y después del tratamiento y se evaluó el porcentaje de cambio de ADC en cada una de estas etapas. Los resultados demostraron que, los cambios en el ADC del tumor después de 12 semanas de terapia, era predictivo de pCR e incluso hubo mejores resultados en tumores con receptores hormonales positivos y HER2 negativos (Iima, y otros, 2019). Para nuestro estudio, no se tomaron en cuenta los estudios de RM realizados después de los primeros ciclos de QTN, únicamente utilizamos el basal y el prequirúrgico. Para evaluar adecuadamente si el ADC es

predictivo sería necesario incluir RM seriadas y seguir la evolución y los cambios del ADC a lo largo del tratamiento. Además de esta, existieron otras limitantes que deben ser tomadas en consideración. Este fue un estudio retrospectivo y las pacientes recibieron diferentes esquemas de quimioterapia lo cual tiene influencia en la respuesta al tratamiento. Otra limitante es la heterogeneidad de este tipo de cáncer, si se incrementa el tamaño de muestra, podríamos hacer una mejor valoración de acuerdo con etapas clínicas, fenotipos y subtipos moleculares.

Existen múltiples investigaciones que evalúan la manera óptima para tomar las medidas del ADC, pero a la fecha no existe un método estandarizado. En octubre 2019, la Sociedad Europea de Imagen de Mama publicó un consenso en donde sugieren que la medición de ADC para evaluación de respuesta terapéutica se realice tomando muestra del tumor completo. Es importante aclarar que la presente investigación se inició antes de la publicación de este documento. Esta limitante nos brinda un área de oportunidad para futuros trabajos en donde podríamos comparar la medida de ROI focal vs el perímetro completo de la masa.

CAPÍTULO 6. CONCLUSIÓN

Investigaciones asociadas a la patología, marcadores tumorales y genética han hecho un progreso importante en la evaluación de la respuesta a quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, sin embargo, todos estos métodos representan procedimientos invasivos. Secuencias dinámicas contrastadas de RM han resultado ser una herramienta efectiva para evaluar la progresión del tumor y/o respuesta a QTN. Sin embargo, esta modalidad no distingue de manera óptima el tejido tumoral de tejido cicatrizal o fibrosis y puede desestimar el tamaño del tumor residual por lo que evaluar la respuesta tumoral no debe depender únicamente de esta modalidad de imagen.

Si bien, la difusión del agua ha logrado tener una aplicación para identificar características histopatológicas, es necesario incrementar el tamaño de muestra, evaluarla con diferentes variables y estandarizar la medida del ADC para lograr mejores resultados. Mediante este estudio pudimos demostrar que la medición del ADC representa un biomarcador útil para evaluar la respuesta a QTN en pacientes con cáncer de mama y que tiene el potencial para ser una herramienta de utilidad desde la detección y diagnóstico, estadificación, la evaluación de la respuesta terapéutica y finalmente, para evaluar recurrencia. Sería importante evaluar a las pacientes con mayor frecuencia durante el proceso de quimioterapia (por ejemplo, a las 3, 6 y 12 semanas) ya que esto permitiría adquirir información que nos permita individualizar el tratamiento y evitar la quimioterapia ineficaz con su correspondiente toxicidad asociada.

Tenemos información suficiente que justifica la incorporación de la medida ADC (promedio, mínimo y máximo) a los reportes de Resonancia Magnética de mama de nuestro medio. Al igual que en la literatura revisada, nuestros resultados confirman que la difusión del agua aumenta una vez que existe daño tisular ocasionado por la QTN y que este incremento es más evidente en pacientes con respuesta completa. Aunque no obtuvimos valores significativos que nos permitieran identificar en qué punto los valores de ADC se correlacionan mejor con la respuesta tumoral y con el pronóstico del paciente de acuerdo con cada tipo de cáncer y cada tipo de tratamiento, el ADC máximo y el incremento de ADC en estudios postratamiento representaron un biomarcador útil y aunado a los criterios RECIST incrementan la sensibilidad y especificidad para la determinación de respuesta a la QTN.

Referencias

1. Chalian, H., Gurkan, H., Horowitz, J., Salem, R., Miller, F., & Yaghmai, V. (2011). Radiologic Assessment of Response to Therapy: Comparison of RECIST Versions 1.1 and 1.0. *Radiographics*, 2093-2105.
2. Cervera Deval, J. (2012). RECIST y el radiólogo. *Radiología. Elsevier España*, 193-205.
3. Li, X.-r., Cheng, L.-q., Liu, M., Zhang, Y.-j., Wang, J.-d., Ai-lian, Z., . . . Liu, L. (2012). DW-MRI ADC values can predict treatment response in patients with locally advanced breast cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy. *Med Oncol*, 425-431.
4. Cho, N., Seock-Ah, I., Park, I.-A., Lee, K.-H., Li, M., Han, W., . . . Moon, W. K. (2014). Breast Cancer: Early Prediction of Response to Neoadjuvant Chemotherapy Using Parametric Response Maps for MR Imaging. *Radiology, RSNA*, 385-396.
5. Afaq, A., Andreou, A., & Koh, D. (2010). Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for tumour response assessment : why , when and how ? *International Cancer Imaging Society*, 179-188.
6. Arnaout, A., Lee, J., Gelmon, K., Poirier, B., Lu, F. I., Akra, M., . . . Grenier, D. (2018). Neoadjuvant therapy for breast cancer: updates and proceedings from the Seventh Annual Meeting of the Canadian Consortium for Locally Advanced Breast Cancer. *Current Oncology. A Canadian Cancer Research Journal.* , 490-498.
7. Arponent, O., Sudah, M., Masarwah, A., Taina, M., Rautiainen, S., Kononen, M., . . . Vanninem, R. (2015). Diffusion-Weighted Imaging in 3.0 Tesla Breast MRI: Diagnostic Performance and Tumor Characterization Using Small Subregions vs. Whole Tumor Regions of Interest. *PLOS one*, 1-17.
8. Avendano, D., Marino, M. A., Leithner, D., Thakur, S., Bernard-Davila, B., Martinez, D. F., . . . Pinker, K. (2019). Limited role of DWI with apparent diffusion coefficient mapping in breast lesions presenting as non-mass enhancement on dynamic contrast-enhanced MRI. *Breast Cancer Research*, 1-10.
9. Baltzer, P., Mann, R. M., Iima, M., Sigmund, E. E., Clauser, P., Gilert, F. J., . . . Le Bihan, D. (2019). Diffusion-weighted imaging of the breast—a consensus and mission statement from the EUSOBI International Breast Diffusion-Weighted Imaging working group. *European Radiology. EUSOBI*, 1436-1450.
10. Bufi, E., Belli, P., Costantini, M., Cipriani, A., Di Mathero, M., Bonatesta, A., . . . Bonomo, L. (2015). Role of the Apparent Diffusion Coefficient in the Prediction of Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Locally Advanced Breast Cancer. *Clinical Breast Cancer*, 1-10.
11. Buonomo, O. C., Grasso, A., Pistolese, C. A., Anemonia, L., Ilaria, P., Meucci, R., . . . Vanni, G. (2020). Evaluation of Concordance Between Histopathological, Radiological and

- Biomolecular Variables in Breast Cancer Neoadjuvant Treatment. *Anticancer Research*, 281-286.
12. Fowler, A. M., Mankoff, D. A., & Joe, B. N. (2017). Imaging Neoadjuvant Therapy Response in Breast Cancer. *Radiology. RSNA.*, 358-375.
 13. Giannotti, E., Waugh, S., Priba, L., Davis, Z., Crowe, E., & Vinnicombre, S. (2015). Assessment and quantification of sources of variability in breast apparent diffusion coefficient (ADC) measurements at diffusion weighted imaging. *European Journal of Radiology*, 1-8.
 14. Gouhar, G. K., & Zidan, E.-S. H. (Septiembre de 2011). Diffusion-weighted imaging of breast tumors: Differentiation of benign and malignant tumors. *Egyptian Society of Radiology and Nuclear Medicine*, 42(93-99).
 15. Hu, X.-Y., Li, Y., Jin, G.-Q., Lai, S.-L., Huang, X.-Y., & Su, D.-k. (2017). Diffusion-weighted MR imaging in prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *Oncotarget*, 79642-79649.
 16. Iima, M., Honda, M., Sigmund, E. E., Ohno Kishimoto, A., Kataoka, M., & Togashi, K. (2019). Diffusion MRI of the Breast: Current Status and Future Directions. *International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, 1-21.
 17. Kim, J. Y., Kim, J. J., Hwangbo, L., Taewoo, K., & Park, H. (2019). Diffusion-weighted Imaging of Invasive Breast Cancer: Relationship to Distant Metastasis-free Survival. *Radiology*, 291(2):300-307.
 18. Mann, R. M., Cho, N., & Moy, L. (2019). Breast MRI: State of the Art. *Radiology RSNA*, 520-536.
 19. Mehnati, P., & Tirtash, M. J. (2015). Comparative Efficacy of Four Imaging Instruments for Breast Cancer Screening. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 6177-6186.
 20. Nilsen, L., Fangberget, A., Geier, O., Rune Olsen, R., & Seierstad, T. (2010). Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for pretreatment prediction and monitoring of treatment response of patients with locally advanced breast cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy. *Acta Oncologica*, 354-360.
 21. Osman, A., & Shebrya, N. H. (2016). Value of diffusion weighted imaging (DWI) and apparent diffusion coefficient factor (ADC) calculation in differentiation of solid breast lesions. *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*, 363-371.
 22. Padhani, A. R., Guoying, L., Mu-Koh, D., Chenevert, T. L., Thoeny, H. C., Takahara, T., . . . Choyke, P. L. (2009). Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging as a Cancer Biomarker: Consensus and Recommendations. *Neoplasia Press, Inc*, 102-125.
 23. Park, E. K., Cho, K., Seo, B., Woo, O., Cho, S., & Bae, J. (2016). Additional Value of Diffusion-Weighted Imaging to Evaluate Prognostic Factors of Breast Cancer: Correlation with the Apparent Diffusion Coefficient. *Iranian Journal of Radiology*, 1-8.

24. Park, S. H., Moon, W. K., Cho, N., Song, I. C., Chang, J. M., Park, I.-A., . . . Noh, D.-Y. (2010). Diffusion-weighted MR Imaging: Pretreatment Prediction of Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Breast Cancer. *Radiology. RSNA.*, 56-63.
25. Partridge, S. C. (2017). DWI in the Assessment of Breast Lesions. *Topics in Magnetic Resonance Imaging*, 201-209.
26. Partridge, S. C., Nissan, N., Rahbar, H., Kitsch, A. E., & Sigmund, E. E. (2017). Diffusion-weighted Breast MRI: Clinical Applications and Emerging Techniques. *J Magn Reson Imaging.*, 337-355.
27. Partridge, S. C., & McDonald, E. S. (2014). Diffusion weighted MRI of the breast: Protocol optimization, guidelines for interpretation, and potential clinical applications. *NIH Public Access*, 601-624.
28. Pereira, N. P., Curi, C., Osório, C., Marques, E. F., Makdissi, F. B., Pinker, K., & Bitencourt, A. G. (2019). Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging of Patients with Breast Cancer Following Neoadjuvant Chemotherapy Provides Early Prediction of Pathological Response – A Prospective Study. *Scientific Reports. Nature Research.*, 1-8.
29. Ping Ma, L. M. (2016). Apparent diffusion coefficient value measurements with diffusion magnetic resonance imaging correlated with the expression levels of estrogen and progesterone receptor in breast cancer: A meta - analysis. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 36-42.
30. Ramírez-Galván, Y. A., Cardona-Huerta, S., Elizondo-Riojas, G., & Álvarez-Villalobos, N. A. (28 de Agosto de 2017). *Apparent Diffusion Coefficient Value to Evaluate Tumor Response After Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Breast Cancer*. Obtenido de Elsevier Inc.: <https://doi.org/10.1016/j.acra.2017.08.009>
31. Ren, C., Zou, Y., Zhang, X., & Li, K. (2019). Diagnostic value of diffusion-weighted imaging-derived apparent diffusion coefficient and its association with histological prognostic factors in breast cancer. *Oncology Letters*, 3295-3303.
32. Soffia, P. (2009). Difusión por Resonancia Magnética: Bases y Aplicaciones Oncológicas en Órganos Extracraneanos. *Revista Chilena de Radiología*, 17-24.
33. Stejskal, E. (1965). Spin diffusion measurements: spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient. *J Chem Phys.*, 288–292.
34. Surov, A., Meyer, H. J., & Wienke, A. (2019). Can apparent diffusion coefficient (ADC) distinguish breast cancer from benign breast findings? A meta-analysis based on 13 847 lesions. *BMC Cancer*, 19, 955.
35. Tamura, T., Murakami, S., Naito, K., Yamada, T., Fujimoto, T., & Kikkawa, T. (2014). Investigation of the optimal b-value to detect breast tumors with diffusion weighted imaging by 1.5-T MRI. *Cancer Imaging*, 1-9.

36. Tresserra, F., Martínez, M. Á., González-Cao, M., Rodríguez, I., Viteri, S., Baulies, S., & Fábregas, R. (2013). Respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante: Correlación entre 2 sistemas de gradación histológica. *Revista de Senología y Patología Mamaria*, 77-84.
37. van Bodegraven, E. A., van Raaij, J. C., Van Goethem, M., & Tjalma, W. A. (12 de September de 2017). *Guidelines and Recommendations for MRI in Breast Cancer Follow-up: A review*. Obtenido de <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.09.009>
38. Woodhams, R., Kakita, S., Hata, H., Iwabuchi, K., Kuranami, M., Gautam, S., . . . Mountford, C. (2010). Identification of Residual Breast Carcinoma Following Neoadjuvant Chemotherapy: Diffusion-weighted Imaging— Comparison with Contrast-enhanced MR Imaging and Pathologic Findings. *Radiology, RSNA* . , 357-366.
39. Woodhams, R., Matsunaga, K., S, K., Hata, H., Ozaki, M., Iwabuchi, K., . . . Hayakawa, K. (2005). ADC mapping of benign and malignant breast tumors. *Magnetic Resonance in Medical Sciences : MRMS : an Official Journal of Japan Society of Magnetic Resonance in Medicine* . , 35-42.
40. Ye, J., Wang, W., Xu, L., Duan, X., Cheng, Y., Xin, L., . . . Liu, Y. (2017). A retrospective prognostic evaluation analysis using the 8th edition of American Joint Committee on Cancer (AJCC) cancer staging system for luminal A breast cancer. *Chin J Cancer Res*, 29(4):351-360.
41. Yilmaz, E., Sari, O., Yilmaz, A., Ucar, N., Aslan, A., Inan, I., & Tuba Parlakkilic, U. (2018). Diffusion-Weighted Imaging for the Discrimination of Benign and Malignant Breast Masses; Utility of ADC and Relative ADC. *Journal of the Belgian Society of Radiology*, 1-6.
42. Zhang, W., Jin, G.-Q., Liu, J.-J., Luo, N.-B., Xie, D., Lai, S.-L., . . . Huang, W.-L. (2015). Diagnostic performance of ADCs in different ROIs for breast lesions. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 12096-12104.