

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA



**COEFICIENTE APARENTE DE DIFUSIÓN (ADC) EN RESONANCIA
MAGNÉTICA DE MAMA COMO INDICADOR PREDICTIVO DE RESPUESTA
PATOLÓGICA A LA QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN PACIENTES
CON CÁNCER DE MAMA**

POR

YAZMÍN ASERET RAMÍREZ GALVÁN

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE
DOCTOR EN MEDICINA**

NOVIEMBRE, 2017

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE MEDICINA**



**COEFICIENTE APARENTE DE DIFUSIÓN (ADC) EN RESONANCIA
MAGNÉTICA DE MAMA COMO INDICADOR PREDICTIVO
DE RESPUESTA PATOLÓGICA A LA QUIMIOTERAPIA
NEOADYUVANTE EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA**

POR

DRA. YAZMÍN ASERET RAMÍREZ GALVÁN

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE
DOCTOR EN MEDICINA**

NOVIEMBRE, 2017

**COEFICIENTE APARENTE DE DIFUSIÓN (ADC) EN RESONANCIA
MAGNÉTICA DE MAMA COMO INDICADOR PREDICTIVO
DE RESPUESTA PATOLÓGICA A LA QUIMIOTERAPIA
NEOADYUVANTE EN PACIENTES CON
CÁNCER DE MAMA**

Aprobación de la tesis:

**Dr.C. Guillermo Elizondo Riojas
Director de la tesis**

**Dr.med. Servando Cardona Huerta
Co-director de la tesis**

**Dra.med. Raquel Garza Guajardo
Miembro**

**Dra.med. Oralia Barboza Quintana
Miembro**

**Dr.med. Gerardo Enrique Muñoz Maldonado
Miembro**

**Dr.med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado**

Dedicatorias

A Dios, porque es la fuerza que mueve al universo y a cada ser vivo. Porque es la fuerza que mueve mi mente y mi alma. Gracias por haberme llenado de bendiciones, regalándome la vida y unos padres honestos y amorosos.

A mis padres, Teresa y Martín, que dedicaron su vida para que la mía fuera más comfortable y con mayores oportunidades de las que ellos tuvieron en las suyas. Gracias por cuidarme y quererme como lo hicieron, por vivir como vivieron, por ser como fueron, porque eso me convirtió en la mujer que hoy soy.

A mi hermana Perla, la única que tengo, con menos años que yo, pero capaz de enseñarme tantas lecciones de vida. Gracias por quererme y apoyarme siempre.

A Servando, llegaste a mi vida hace muchos años, no tantos como mi familia, pero los suficientes como para lograr marcar y definir mi destino. Gracias por tu amor, por ser esa persona en la que puedo apoyarme, por estar ahí cada que te necesitaba y porque platicar contigo es como platicar conmigo.

Agradecimientos

Mi más sincero agradecimiento a la Universidad Autónoma de Nuevo León, nunca me defraudaste, siempre me enseñaste que si me esforzaba podía lograrlo, no importaban los obstáculos que encontrará en el camino, si yo te demostraba que quería y podía, tu me dabas tu apoyo, me lo diste siempre, desde el primer día hasta el día de hoy.

Gracias al Dr.C. Guillermo Elizondo Riojas, gran maestro y Jefe del Departamento de Radiología, quien ha cambiado la perspectiva de la enseñanza de la Radiología en el país. Gracias por su confianza, cariño, apoyo incondicional y respaldo durante mi desarrollo profesional.

Gracias al Dr. Mario Campos Coy, por todo lo que he podido aprender de él en estos años, por su cariño y apoyo, excelente maestro que recordaré siempre.

Gracias al Dr. Matías Salinas Chapa, maestro que con su ejemplo y amor por la radiología, inspira a las nuevas generaciones.

Gracias a mis amigos el Dr. Ricardo Pinales Razo, el Dr. Mario Sánchez Falcón, el Dr. Néstor Rangel Ovalle, el personal docente, técnicos radiólogos, personal de enfermería, personal administrativo y de intendencia del Departamento de Radiología. Trabajar con ustedes hace más fáciles las cosas, una sonrisa o un saludo suyo me anima a seguir adelante.

Gracias a los residentes de Radiología, a los pasantes de Medicina, a los instructores de Radiología y a los estudiantes de Medicina, porque me motivan cada día a ser mejor y me veo reflejada en cada uno de ustedes.

Gracias a los miembros de la comisión de Tesis, el Dr.C. Guillermo Elizondo Riojas, el Dr.med. Servando Cardona Huerta, la Dra.med. Raquel Garza Guajardo, la Dra.med. Oralia Barboza Quintana y el Dr.med. Gerardo Enrique Muñoz Maldonado, por su participación en la comisión y sus observaciones, las cuales contribuyeron a la mejora de este trabajo.

Un especial agradecimiento al Dr. Neri Alejandro Álvarez Villalobos, compañero de generación y amigo, por su invaluable ayuda en el análisis estadístico de este proyecto.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	1
1. RESUMEN	1
Capítulo II	3
2. INTRODUCCIÓN	3
Capítulo III	8
3. HIPÓTESIS	8
3.1 Hipótesis de trabajo:.....	8
3.2 Hipótesis nula:	8
3.3 Variable independiente:	8
3.4 Variable dependiente:	8
Capítulo IV	9
4. OBJETIVOS	9
4.1 Objetivo General:.....	9
4.2 Objetivos particulares:	9
Capítulo V	10
5. MATERIAL Y MÉTODOS	10
5.1 Pacientes.....	10
5.2 Marcaje del tumor mamario	11
5.3 Regímenes de quimioterapia	11
5.4 Adquisición de imágenes de RM.....	12
5.5 Post-procesamiento de imágenes de RM.....	13
5.6 Evaluación de la respuesta tumoral.....	16
5.7 Recolección de datos	17
5.8 Análisis estadístico	17
Capítulo VI	19
6. RESULTADOS	19
6.1 Mediciones de las razones de ADC.....	21
6.2 Análisis con validación cruzada	23
Capítulo VII	27
7. DISCUSIÓN	27
Capítulo VIII	33
8. CONCLUSIÓN	33
Capítulo IX	35
9. ANEXOS	35
9.1 Registro de aprobación por el Comité de Ética en Investigación	35

9.2 Consentimiento Informado.....	36
9.3 Carta de Aceptación de Publicación de Artículo en Revista Academic Radiology, Factor de impacto 2016 JCR 2.128	37
9.4 Carta de Aceptación de Publicación de Póster en 3er Congreso Español de la Mama.....	38
9.5 Póster 3er Congreso Español de la Mama, Madrid, Octubre 2017	39
Capítulo X.....	45
10. BIBLIOGRAFÍA	45
Capítulo XI.....	51
11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO.....	51

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.....	20
Tabla 2.....	22
Tabla 3.....	24

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Imágenes de difusión y ADC representativas de una mujer de 49 años	14
Figura 2. Imágenes de difusión y ADC representativas de una mujer de 65 años	15
Figura 3. Gráfica de Líneas	21
Figura 4. Gráfica de Cajas y Bigotes	23
Figura 5. Curva ROC	25

Capítulo I

1. RESUMEN

Objetivo: Explorar el comportamiento tumoral en pacientes con cáncer de mama durante la quimioterapia neoadyuvante (QNA) mediante la medición secuencial del ADC tumoral después de cada ciclo de quimioterapia. El objetivo fue determinar si el ADC tumoral es útil para diferenciar la respuesta patológica completa (RPc) de la respuesta patológica parcial (RPp) durante la QNA.

Material y método: Un total de 16 casos (en 14 pacientes) con diagnóstico de cáncer de mama candidatas a recibir QNA fueron incluidas. 70 exámenes de resonancia magnética (RM) fueron realizados, 5 por cada paciente, durante los ciclos de quimioterapia. Secuencia de difusión fue realizada en un equipo de 1.5T (valor de b de 0 y 700s/mm²). 4 ratios de ADC entre las 5 examinaciones de RM fueron obtenidos para evaluar los cambios de ADC durante la QNA. La ausencia de cáncer de mama invasor (Miller-Payne 5) fue considerada como RPc y fue utilizada como referencia para los puntos de corte de los ratios.

Resultados: En este estudio fuimos capaces de diferenciar entre RPc y RPp, después de dos ciclos de QNA hasta el final de la QNA antes de la cirugía (ratios de ADC 2 al 4). Los puntos de corte para diferenciar entre RPc y RPp de los ratios de ADC 2, 3 y 4, fueron: $1.14 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$, $1.08 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$, y $1.25 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$.

$^3\text{mm}^2/\text{s}$, respectivamente; y tuvieron una sensibilidad y especificidad validadas de forma cruzada de: 79.2%, 79.7% (ratio de ADC 2); 100%, 66.7% (ratio de ADC 3) y 100%, 83.8% (ratio de ADC 4), respectivamente.

Conclusión: Los ratios de ADC fueron útiles para diferenciar la RPc de la RPP en tumores de cáncer de mama después de la QNA. Por lo tanto podría ser útil en la personalización del tratamiento de estas pacientes.

Capítulo II

2. INTRODUCCIÓN

La difusión (Diffusion-Weighted Imaging o DWI por sus siglas en inglés), es una herramienta de la resonancia magnética (RM), no invasiva ya que no requiere de la inyección de material de contraste. La cual se basa en el movimiento térmico y aleatorio de las moléculas de agua (movimiento Browniano) en el tejido ^{1,2}.

Dicha difusión o movimiento de las moléculas de agua puede cuantificarse a través del Coeficiente Aparente de Difusión (ADC, por sus siglas en inglés Apparent Diffusion Coefficient), el cual se calcula de dos o más imágenes de difusión con diferentes valores de b ³.

La difusión de las moléculas de agua puede verse influenciada por la densidad celular, así como por la permeabilidad de las membranas celulares. Por lo que el movimiento de las moléculas de agua es más libre en los tejidos con baja celularidad o en donde las membranas celulares han sido destruidas; mientras que en los tejidos con alta celularidad o con membranas celulares integra, el movimiento de las moléculas de agua estará más restringido ².

En 1997 Englander demostró que la difusión es útil para diferenciar el tejido adiposo del tejido fibroglandular de la mama y abrió una puerta para un

sin número de investigaciones en este campo, al prever su potencial en el estudio de las lesiones malignas de la mama ⁴. Numerosos trabajos han probado la utilidad del ADC en la diferenciación de las lesiones benignas y malignas de la mama ⁵.

En base a estos antecedentes y tomando como referencia el propósito del programa del Doctorado en Medicina, se decidió establecer una nueva línea de investigación, la del ADC y sus aplicaciones en el estudio de la mama. Una de estas aplicaciones es la utilidad del ADC en la evaluación de la respuesta tumoral del cáncer de mama, planteamiento que dio origen al desarrollo de la presente Tesis. Además hemos conducido investigaciones en áreas como la utilidad del ADC en las lesiones mamarias categorizadas como BIRADS 4; y se encuentran en desarrollo otras investigaciones en áreas como evaluación con ADC de ganglios axilares y correlación del ADC con la histología del cáncer de mama.

La quimioterapia neoadyuvante (QNA), también conocida como quimioterapia primaria o pre-operatoria, es utilizada antes del tratamiento quirúrgico. La QNA es generalmente utilizada como parte del tratamiento convencional en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, con el potencial de convertir tumores irresecables en tumores resecables, para incrementar la posibilidad de cirugías conservadoras, y también proveer un manejo temprano de la enfermedad micro-metastásica ⁶. En el cáncer de mama, el beneficio de supervivencia de pacientes que reciben QNA es similar al observado en pacientes que reciben quimioterapia después de la cirugía. Además la respuesta patológica completa (RPC) o la

ausencia de enfermedad invasora residual en QNA es considerada un indicador predictivo favorable a largo plazo o un subrogado de sobrevida ⁷. Incluso la medida in vivo de la respuesta tumoral a la QNA puede cambiar el tipo y número de ciclos propuestos de quimioterapia ⁸.

El desarrollo de nuevas terapias anti-cáncer ha incitado la búsqueda de nuevas herramientas para la valoración de la respuesta a estas terapias ⁹. La referencia estándar para evaluar los efectos de nuevas drogas es la evaluación directa de las muestras de tejido tumoral obtenido a través de técnicas invasivas ¹⁰. En pruebas clínicas fase 2 y 3, la evaluación de la respuesta al tratamiento es principalmente medida de una forma indirecta, menos invasiva, utilizando marcadores biológicos ¹¹.

Diferentes métodos de imagen han sido utilizados como bio-marcadores, los cuales permiten la evaluación de la respuesta a las nuevas drogas, principalmente mediante la medición de los cambios en el tamaño tumoral ¹². Entre los métodos de imagen utilizados para la evaluación de la respuesta, están: la imagen de difusión óptica ¹³, el ultrasonido cuantitativo ¹⁴, la elastografía por ultrasonido ¹⁵, la tomografía por emisión de positrones (PET) ¹⁶, la resonancia magnética contrastada (RMC) ^{17,18,19,20,21} y otros parámetros de la resonancia magnética (RM) ^{22,23,24,25,26,27}.

En 1994 Gilles y colaboradores demostraron que la RMC era capaz de identificar la presencia de tumor residual al final del tratamiento con QNA ²¹. En el campo de la RMC diferentes criterios para la evaluación de la respuesta

tumoral han sido evaluados, como: la segmentación del tejido tumoral basado en patrones de realce de contraste ¹⁷, las características texturales de la RMC ¹⁸, la marcada reducción del tamaño del tumor después del primer ciclo de QNA ¹⁹ o el aplanamiento de la curva tiempo-intensidad después de un ciclo de QNA ²⁰.

Otros parámetros de RM han sido estudiados, como el uso de la espectroscopia en RM (RME) ^{22,23,24}, el análisis de las secuencias ponderadas en T2 ²⁵, o las secuencias potenciadas en difusión y las mediciones del ADC ^{26,27}.

Pickles y colaboradores fueron los primeros en publicar que el incremento en el valor de ADC ocurre antes que la reducción en el tamaño tumoral en pacientes con cáncer de mama que reciben QNA ²⁶. Mientras que Sharma y colaboradores demostraron un incremento significativo en el valor del ADC tumoral después de un ciclo de QNA en relación al valor de ADC pre-tratamiento. Este cambio fue significativamente diferente entre respondedores y no respondedores ²⁷.

Los objetivos principales de los estudios de imagen durante y después de la QNA son cuantificar la respuesta del tumor mamario y predecir la respuesta patológica tan pronto como sea posible después del inicio del tratamiento ²⁴. Esto podría beneficiar los resultados de las pacientes mediante la modificación del plan inicial de tratamiento (cirugía y/o quimioterapia).

Este estudio fue diseñado para explorar la conducta del cáncer de mama en pacientes durante la QNA planeada, a través de la realización de mediciones

secuenciales del ADC tumoral después de cada ciclo de quimioterapia. El objetivo principal fue determinar si el ADC tumoral es útil para diferenciar entre respuesta patológica completa (RPC) y respuesta parcial patológica (RPP) evaluadas por el estándar de oro, es decir la histopatología al finalizar la QNA.

Capítulo III

3. HIPÓTESIS

3.1 Hipótesis de trabajo:

Los cambios en el valor del ADC tumoral permiten diferenciar entre RPc y RPs en pacientes con cáncer de mama tratadas con QNA.

3.2 Hipótesis nula:

Los cambios en el valor del ADC tumoral no permiten diferenciar entre RPc y RPs en pacientes con cáncer de mama tratadas con QNA.

3.3 Variable independiente:

Tipo de respuesta patológica.

3.4 Variable dependiente:

Cambios en el valor del ADC tumoral.

Capítulo IV

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo General:

Determinar si el valor del ADC tumoral es útil para diferenciar entre RPc y RPP.

4.2 Objetivos particulares:

Determinar un punto de corte óptimo en el cambio del ADC tumoral para diferenciar la RPc y la RPP entre la RM realizada después del 1º ciclo de QNA y la RM basal.

Determinar un punto de corte óptimo en el cambio del ADC tumoral para diferenciar la RPc y la RPP entre la RM realizada después del 2º ciclo de QNA y la RM basal.

Determinar un punto de corte óptimo en el cambio del ADC tumoral para diferenciar la RPc y la RPP entre la RM realizada después del 3º ciclo de QNA y la RM basal.

Determinar un punto de corte óptimo en el cambio del ADC tumoral para diferenciar la RPc y la RPP entre la RM realizada al finalizar la QNA y la RM basal.

Capítulo V

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 Pacientes

Este estudio prospectivo y descriptivo fue conducido de acuerdo a la aprobación del Comité de Ética e Investigación del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, en Monterrey, México (clave de registro: RA14-002, se agrega copia del registro en el capítulo de anexos). Todas las pacientes proporcionaron un consentimiento informado por escrito (se anexa copia de formato de consentimiento informado en el capítulo de anexos). Las pacientes que no estuvieron dispuestas a participar y aquellas físicamente incapaces para tolerar la posición de decúbito prono necesaria para la RM de mama, fueron excluidas.

Se obtuvo un total de 16 pacientes consecutivas con diagnóstico de carcinoma ductal infiltrante (CDI) elegibles para recibir tratamiento con QNA. Dos pacientes que no completaron todos los exámenes de RM fueron eliminadas. De las 14 pacientes restantes, 2 tenían cáncer de mama bilateral. Una de las pacientes con cáncer de mama bilateral tenía diferentes expresiones inmunohistoquímicas (la mama derecha era luminal A y la mama izquierda era

triple negativo); y la otra pacientes con cáncer de mama bilateral tenía diferentes tipos de respuesta a la QNA (la mama derecha era RPP y la mama izquierda era RPC); por estas razones el análisis estadístico consideró 16 casos de cáncer de mama. El período de enrolamiento fue de Enero de 2014 a Julio de 2015.

5.2 Marcaje del tumor mamario

Antes de la QNA, el centro del tumor fue marcado mediante la inyección de una suspensión de carbón ²⁸. Si el tumor era palpable la inyección era realizada por un cirujano de mama y si era no palpable la inyección fue realizada por un radiólogo de mama utilizando como guía el ultrasonido. El lecho tumoral fue localizado con la suspensión de carbón después de la QNA en el análisis patológico.

5.3 Regímenes de quimioterapia

Los regímenes de quimioterapia fueron establecidos por el médico oncólogo, de acuerdo a la etapa clínica y la inmunohistoquímica del cáncer de mama. Básicamente consistieron ya sea de, ciclofosfamida IV (500-1500mg/ m²) y doxorubicina IV (≥ 40 mg/m²) o ciclofosfamida IV (500-1500mg/ m²) y epirubicina IV (≥ 60 mg/m²) cada 3 semanas por 4 ciclos. Seguido de esta terapia, las mujeres recibieron paclitaxel IV (80 mg/m²) durante 1 hora de infusión cada semana durante 12 ciclos. En pacientes Her2/neu positivas se agregó el trastuzumab. En las pacientes que presentaron toxicidad al tratamiento

por droga, se utilizaron ciclos de carboplatino en lugar de la droga causante de la toxicidad.

5.4 Adquisición de imágenes de RM

Se realizó un total de 70 exámenes de RM en las 14 pacientes incluidas en nuestro estudio. Todas las pacientes se sometieron a una RMC antes (7-21 días) del primer ciclo de QNA, llamado RM basal o RM1. Los exámenes fueron realizados en la posición de decúbito prono en un equipo de 1.5 Tesla (EXCITE HDX-Y, General Electric, Wilmington, MA), con una antena bilateral dedicada a mama de 8 canales. Nuestro protocolo de RM para este trabajo fue como sigue: secuencia rápida espín eco ponderada en T1 en cortes sagitales, secuencia rápida espín eco ponderada en T2 en cortes sagitales, secuencia eco planar ponderada en difusión en cortes axiales, secuencia dinámica VIBRANT en cortes sagitales y secuencia VIBRANT en cortes axiales posterior a la administración de material de contraste. La difusión fue realizada antes de la inyección del material de contraste utilizando una secuencia eco planar en cortes axiales, con valores de b de 0 y 700 s/mm²; TR de 4825 (3000-6000); TE de 87.9; ancho de banda de 62.5-250 MHz; tamaño de matriz de 128 x 128; campo de visión de 32cm; grosor de corte de 3mm; brecha de intersección de 0mm.

Subsecuentemente se realizó el resto de los exámenes, las pacientes se sometieron a RM sin contraste. Las RM2, RM3 y RM4 fueron realizadas entre 14 y 21 días después del 1º, 2º y 3º ciclo de QNA (respectivamente), y el último

examen, llamada RM5, fue realizada al final de la QNA entre 5 y 31 días antes del tratamiento quirúrgico. El protocolo de la RM sin contraste fue como sigue: secuencia rápida espín eco ponderada en T1 en cortes sagitales, secuencia rápida espín eco ponderada en T2 en cortes sagitales, secuencia eco planar ponderada en difusión en cortes axiales y secuencia VIBRANT en cortes axiales sin material de contraste. La difusión fue realizada con los mismos parámetros como en la RM basal. El tiempo total de adquisición de las imágenes fue de 25-30 minutos para la RMC y de 12-15 minutos para la RM sin contraste.

5.5 Post-procesamiento de imágenes de RM

Todas las imágenes fueron transferidas a una estación de trabajo (Advantage Windows versión 4.2, General Electric) y la secuencia de difusión fue post-procesada con un software comercial (FuncTool, GE Healthcare) para obtener los mapas de ADC. Todas las medidas fueron realizadas por un radiólogo de mama con experiencia en RM de mama.

Para alcanzar condiciones estandarizadas para el análisis, nuestro método para medición del ADC consistió en marcar regiones de interés (ROI, por sus siglas en inglés region of interest) utilizando tres elipses pequeños (promedio del área de las ROI: 22.2mm^2 , intervalo de $6\text{-}39\text{mm}^2$), colocados al azar en diferentes sitios y en distintos cortes en los cuales se observara el tumor, tratando de evitar los quistes y las áreas aparentemente necróticas. Finalmente, el promedio de las mediciones de ADC de las 3 ROI fue obtenido.

Para la evaluación de los cambios en el valor de ADC se establecieron 4 razones de ADC entre los 5 exámenes de RM realizados. Estas razones son: razón ADC1 = ADC tumoral RM2/ADC tumoral RM1; razón ADC 2 = ADC tumoral RM3/ADC tumoral RM1; razón ADC 3 = ADC tumoral RM4/ADC tumoral RM1; y razón ADC 4 = ADC tumoral RM5/ADC tumoral RM1. Imágenes representativas se presentan en las Figuras 1 y 2.

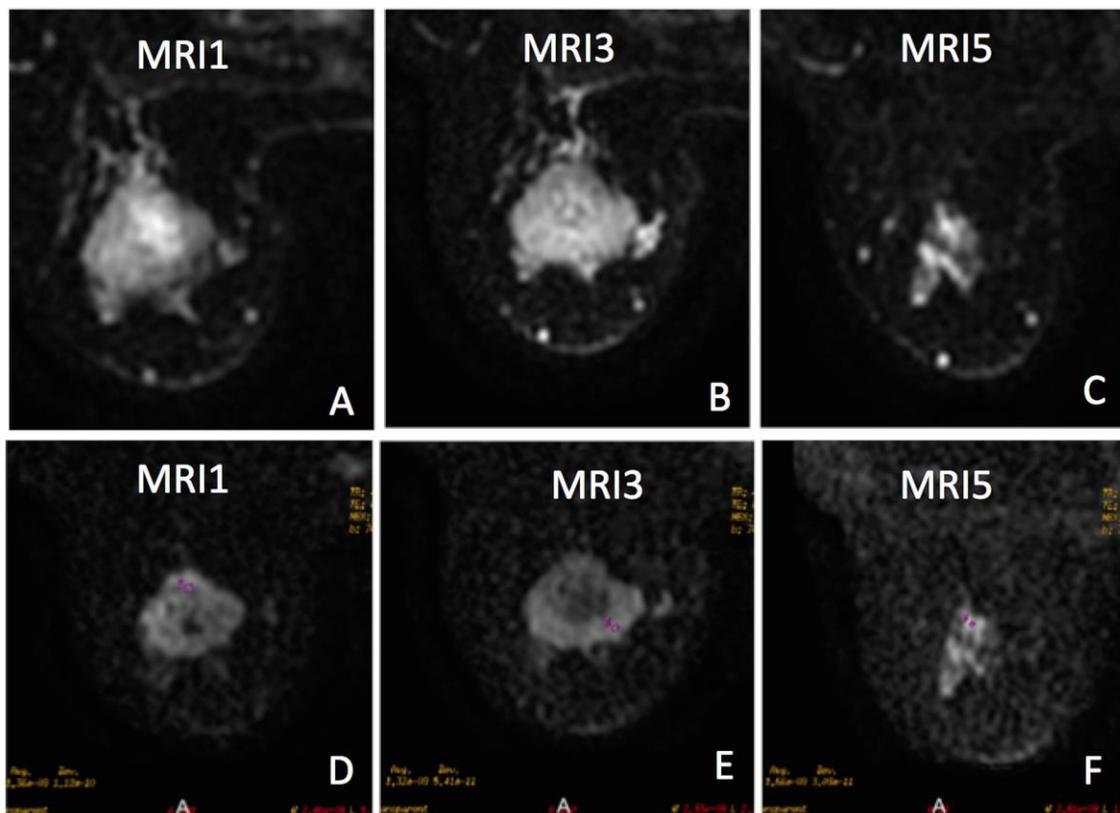


Figura 1. Imágenes de difusión y ADC representativas de una mujer de 49 años

(A) Magnificación axial de la secuencia de difusión antes de la QNA, mostrando una masa en la unión de los cuadrantes superiores de la mama izquierda. (B) Magnificación axial de la secuencia de difusión después del 2º ciclo de QNA, mostrando la misma masa. (C) Magnificación axial de la secuencia de difusión antes de la cirugía, mostrando la misma masa. (D) Magnificación axial del mapa de ADC antes de la QNA en el mismo nivel que en la imagen A,

mostrando uno de los tres ROI dentro de la masa con un valor de ADC de $1.36 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$. (E) Magnificación axial del mapa de ADC después del 2º ciclo de QNA en el mismo nivel que en la imagen B, mostrando uno de los 3 ROI dentro de la masa con un valor de ADC de $1.32 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$. Basados en el promedio de los tres ROI's resultó una razón ADC 2 de $1.05 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$. (F) Magnificación axial del mapa de ADC antes de la cirugía en el mismo nivel que en la imagen C, mostrando uno de los tres ROI's dentro de la masa con un valor de ADC de $1.66 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$. Basados en el promedio de los tres ROI's resultó una razón ADC 4 de $1.25 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$. El resultado patológico fue carcinoma ductal infiltrante pobremente diferenciado, clasificado como triple negativo por su expresión inmunohistoquímica. De acuerdo al sistema de Miller-Payne, el espécimen quirúrgico obtuvo un grado 4 con una pérdida >90% de las células neoplásicas, correspondiendo a una RPP.

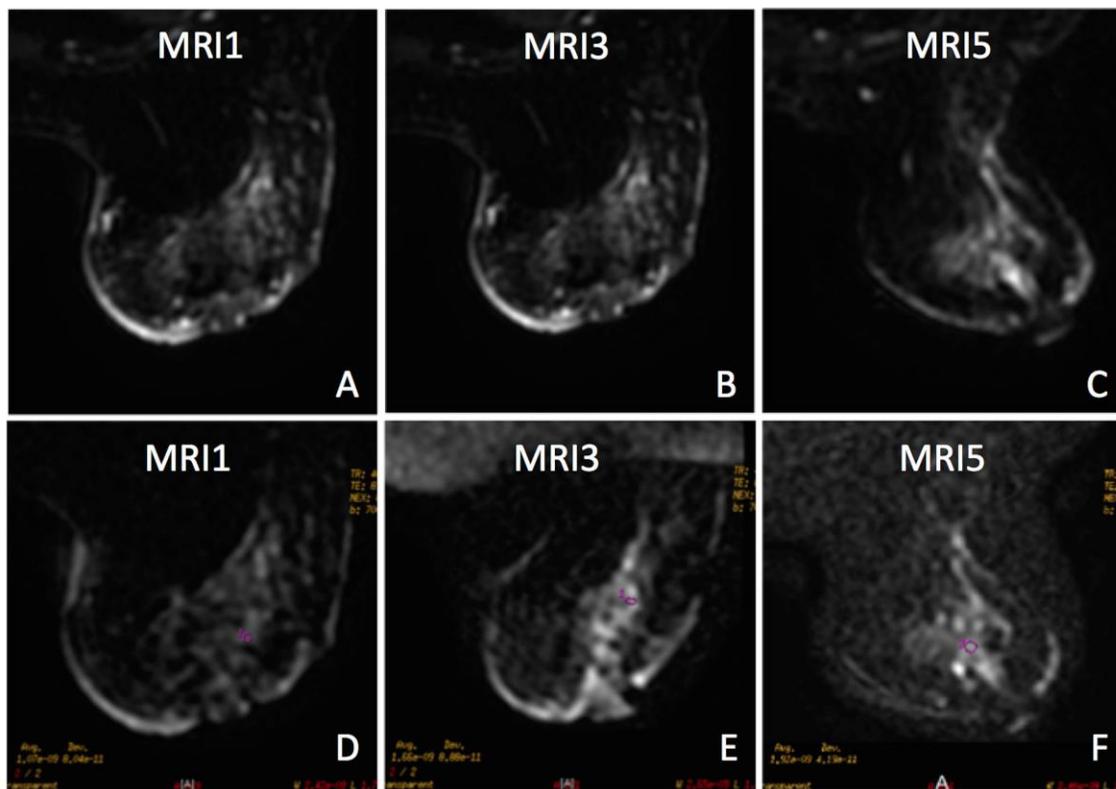


Figura 2. Imágenes de difusión y ADC representativas de una mujer de 65 años

(A) Magnificación axial de la secuencia de difusión antes de la QNA, mostrando una masa en la unión de los cuadrantes externos de la mama derecha. (B) Magnificación axial de la secuencia

de difusión después del 2º ciclo de QNA, mostrando la misma masa. (C) Magnificación axial de la secuencia de difusión antes de la cirugía, mostrando la misma masa. (D) Magnificación axial del mapa de ADC antes de la QNA en el mismo nivel que en la imagen A, mostrando uno de los tres ROI dentro de la masa con un valor de ADC de $1.07 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$. (E) Magnificación axial del mapa de ADC después del 2º ciclo de QNA en el mismo nivel que en la imagen B, mostrando uno de los 3 ROI dentro de la masa con un valor de ADC de $1.66 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$. Basados en el promedio de los tres ROI's resultó una razón ADC 2 de $1.17 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$. (F) Magnificación axial del mapa de ADC antes de la cirugía en el mismo nivel que en la imagen C, mostrando uno de los tres ROI's dentro de la masa con un valor de ADC de $1.92 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$. Basados en el promedio de los tres ROI's resultó una razón ADC 4 de $1.36 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$. El resultado patológico fue carcinoma ductal infiltrante moderadamente diferenciado, clasificado como Her/2neu por su expresión inmunohistoquímica. De acuerdo al sistema de Miller-Payne, el espécimen quirúrgico obtuvo un grado 5 sin células malignas identificables, correspondiendo a una RPc, también fue reportada un área de fibrosis de 4cm.

5.6 Evaluación de la respuesta tumoral

Todas las pacientes incluidas en este estudio se sometieron a una cirugía después de completar la QNA. Los especímenes quirúrgicos fueron evaluados por un patólogo para valorar la respuesta tumoral a la QNA utilizando la clasificación histológica de Miller-Payne ⁷. Para propósitos de este estudio, consideramos como RPc aquellas pacientes cuyos especímenes quirúrgicos obtuvieron un grado 5 del sistema de Miller-Payne (sin tumor invasor residual), y como RPP aquellas pacientes cuyos especímenes quirúrgicos obtuvieron grados 1, 2, 3 y 4 del sistema de Miller-Payne.

5.7 Recolección de datos

Se recolectaron de forma prospectiva información clínica y de imagen relevante, el ADC tumoral de cada examen de RM, las razones de ADC y la respuesta tumoral histológica de cada tumor.

5.8 Análisis estadístico

El análisis estadístico fue realizado utilizando el software SPSS versión 20.0 (SPSS, Inc., Armonk, NY) y el Software MedCalc. Se condujo un análisis estadístico descriptivo para las variables cuantitativas, medidas de tendencia central y dispersión. En el caso de variables cualitativas se obtuvieron frecuencias y porcentajes. Para comparar variables categóricas se realizó la prueba de Pearson χ^2 o la prueba exacta de Fischer para las tablas de 2 x 2. Para comparar los valores de los razones de ADC de acuerdo con la respuesta tumoral utilizamos la prueba de *t* de Student. En el caso de más de dos grupos, utilizamos ANOVA de mediciones repetidas en caso de comparaciones de RM múltiples en el mismo grupo.

La sensibilidad y la especificidad fueron calculadas con el fin de medir el rendimiento de las razones de ADC de acuerdo a la respuesta tumoral patológica (sistema de Miller-Payne, grado 5 vs. grado 1 al 4). El punto de corte óptimo fue calculado con el índice de Youden y el análisis de la curva Característica Operativa del Receptor (ROC). Para estos propósitos realizamos un análisis discriminante de validación cruzada llevando a cabo la técnica de

“dejar-uno-afuera” (leave-one-out). Un valor de $p \leq 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo.

Capítulo VI

6. RESULTADOS

La mediana de edad de las pacientes fue de 47 años al momento del diagnóstico. Todas las pacientes fueron diagnosticadas con CDI, 11 tumores fueron evaluados como moderadamente diferenciados (grado 2) y 5 tumores como pobremente diferenciados (grado 3). El promedio del tamaño tumoral al momento del diagnóstico fue de 36.6mm (15-82mm) para todos los tumores. La edad, grado tumoral, inmunohistoquímica, estatus del ki-67 y el promedio del tamaño tumoral al momento del diagnóstico estaban distribuidos equitativamente entre los pacientes con RPc y los pacientes con RPp. En la evaluación histológica de la respuesta tumoral obtuvimos 12 tumores con RPp y 4 tumores con RPc. En la Tabla 1 se presentan las características clínico-patológicas de los tumores mamarios.

Tabla 1
Características clínico-patológicas

Característica	Casos n=16 Promedio (DE) o n (%)	RPc n=4 Promedio (DE) o n (%)	RPp n=12 Promedio (DE) o n (%)	Valor <i>P</i>
Edad, años promedio	48.5 (7.8)	51.5 (10.3)	47.5 (7.0)	0.39
Grado tumoral				0.99
Grado 2 (moderadamente diferenciado)	11 (68.8)	3 (75)	8 (66.7)	
Grado 3 (pobremente diferenciado)	5 (31.3)	1 (25)	4 (33.3)	
Expresión inmunohistoquímica				0.40
Receptores hormonales	7 (43.8)	1 (25)	6 (50)	
Triple negativo	5 (31.3)	1 (25)	4 (33.3)	
Sobre-expresión Her2/neu	4 (25)	2 (50)	2 (16.7)	
Estatus proteína Ki-67				0.53
Baja proliferación (<20%)	13 (81.3)	4 (100)	9 (75)	
Alta proliferación (≥20%)	3 (18.8)	0 (0)	3 (25)	
Tamaño tumoral RM1, mm	36.6 (17.6)	41.2 (29.5)	35.1 (13.1)	0.56
Tamaño tumoral RM3, mm	30 (16.6)	35.5 (27.4)	28.2 (12.5)	0.64
Tamaño tumoral RM5, mm	24.9 (15.9)	32.2 (25.5)	22.4 (11.8)	0.50
Tamaño tumoral espécimen quirúrgico, mm	16.47 (14.6)	0 (0)	21.9 (12.7)	0.004
Sistema de Miller-Payne				0.001
Grado 1 (No reducción en celularidad)	2 (12.5)	0 (0)	2 (16.7)	
Grade 3 (Reducción 30-90% células tumorales)	6 (37.5)	0 (0)	6 (50)	
Grado 4 (Reducción >90% células tumorales)	4 (25)	0 (0)	4 (33.3)	
Grado 5 (No células malignas identificables)	4 (25)	4 (100)	0 (0)	

6.1 Mediciones de las razones de ADC

Cuando analizamos el promedio de ADC en la RM2, encontramos un incremento respecto a la RM basal; sin embargo, este incremento fue mayor en los tumores con RPp en comparación a los tumores con RPc. Así que en la razón ADC 1, el promedio de ADC de los tumores con RPc fue más bajo que el de los tumores con RPp ($1.08 \pm .04 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ vs. $1.12 \pm .09 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$, respectivamente), sin embargo, no encontramos una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.44$). Una gráfica comparativa y un análisis descriptivo de los promedios de todas las razones de ADC de los tumores con RPc y RPp se proporcionan en la Figura 3 y en la Tabla 2.

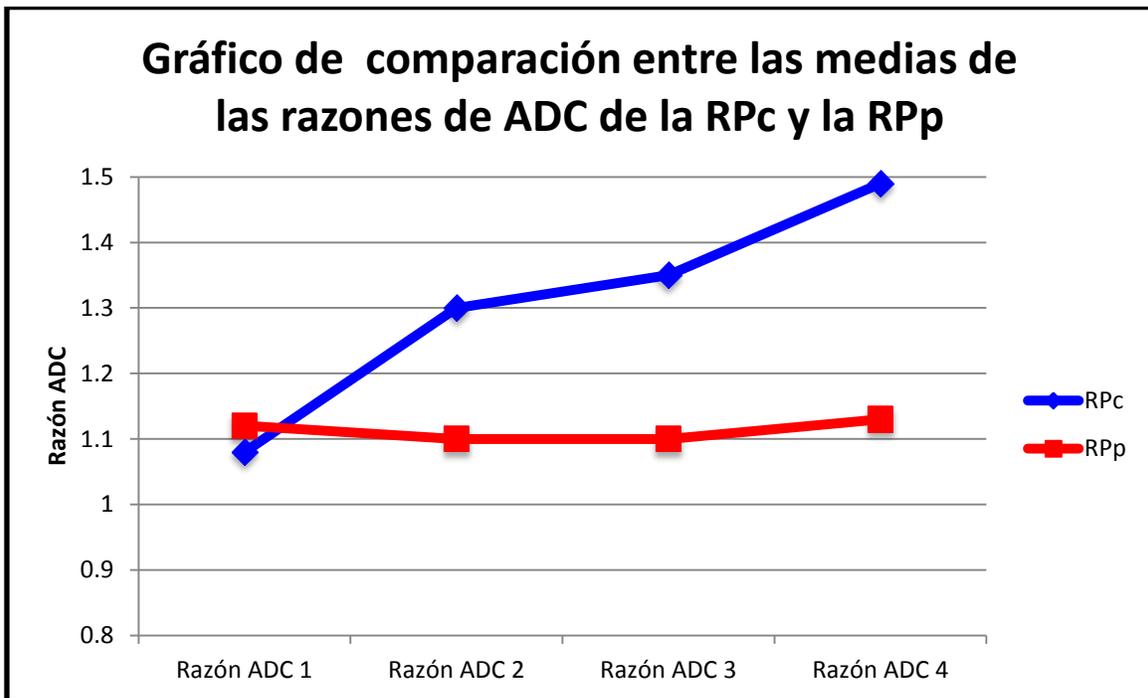


Figura 3. Gráfica de Líneas

En la gráfica de líneas se presentan los cambios en los promedios de ADC de los casos con RPc y los casos con RPp durante todas las razones de ADC.

Tabla 2

Cuadro comparativo entre los promedios de las razones de ADC de RPc y RPp

Razón de ADC	RPc n=4 promedio \pm DE	RPp n=12 promedio \pm DE	Valores <i>P</i>
Razón ADC 1	1.08 \pm 0.04	1.12 \pm 0.09	0.44
Razón ADC 2	1.30 \pm 0.28	1.10 \pm 0.10	0.25
Razón ADC 3	1.35 \pm 0.28	1.10 \pm 0.15	0.17
Razón ADC 4	1.49 \pm 0.20	1.13 \pm 0.21	0.01

Como podemos observar en la Figura 3 y la Tabla 2, el promedio de las razones de ADC 2 y 3 que se obtuvo de los tumores con RPc fue más alto que el promedio de ADC de los tumores con RPp. De igual forma en estas dos razones no encontramos una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.25$ and $p=0.17$, respectivamente).

También encontramos que el promedio de la razón ADC 4 de los tumores con RPc fue más alto que el promedio de ADC de los tumores con RPp (1.49 \pm .20 $\times 10^{-3}$ mm²/s vs. 1.13 \pm .21 $\times 10^{-3}$ mm²/s, respectivamente) y a diferencia de las razones anteriores, en este caso fue con una diferencia estadísticamente significativa de $p=0.01$. La distribución de los valores de la razón ADC 4 para ambos tipos de respuesta patológica se presenta en la Figura 4.

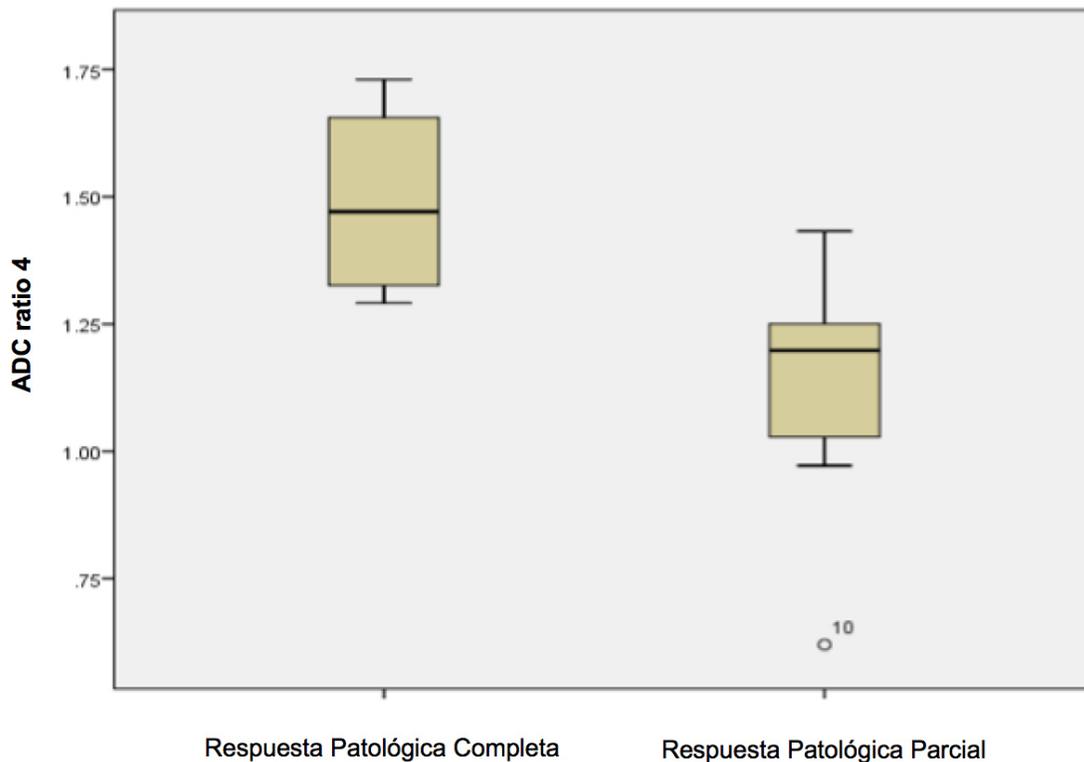


Figura 4. Gráfica de Cajas y Bigotes

La gráfica de Cajas y Bigotes muestra la distribución de las razones de ADC para RPc y RPp. La mediana para RPc fue de 1.47 y para RPp fue de 1.20 y los valores mínimos y máximos fueron de 1.29-1.73 para la RPc y de 0.62-1.43 para la RPp.

6.2 Análisis con validación cruzada

A través de un análisis de validación cruzada (con la técnica de dejar uno afuera “leave-one-out”) de las razones de ADC, encontramos que las razones de ADC 2, 3 y 4, fueron estadísticamente significativos, con diferentes valores de corte, sensibilidad, especificidad y áreas bajo la curva (AUC del inglés area under the curve); mientras que en la razón ADC 1, no encontramos diferencia estadísticamente significativa (razón ADC 2, $p=0.03$; razón ADC 3, $p=0.01$; razón

ADC 4, $p < 0.0001$; y razón ADC 1, $p = 0.44$). El análisis de validación cruzada para todos las razones de ADC se presenta en la Tabla 3.

Tabla 3
Puntos de corte, sensibilidad, especificidad y AUC, validadas de forma cruzada

Razón de ADC	Punto de corte ($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	AUC	Valores <i>P</i>
Razón ADC 1	≤ 1.09	85.9	58.6	0.641	0.34
Razón ADC 2	> 1.14	79.2	79.7	0.807	0.03
Razón ADC 3	> 1.08	100	66.7	0.826	0.01
Razón ADC 4	> 1.25	100	83.8	0.938	0.0001

Para la razón ADC 2, obtuvimos una sensibilidad de 79.2% y una especificidad de 79.7%, validadas de forma cruzada, y un AUC de 0.807 con 95% IC de 0.528-0.956 ($p = 0.03$). Las curvas ROC de todos las razones de ADC se presentan en la Figura 4. Un óptimo punto de corte de $1.14 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ (índice J de Youden de 0.582) fue establecido para la razón ADC 2 para diferenciar entre RPc y RPP. Con este punto de corte, tres de los tumores con RPP fueron mal diagnosticados y uno de los tumores con RPc fue mal diagnosticado.

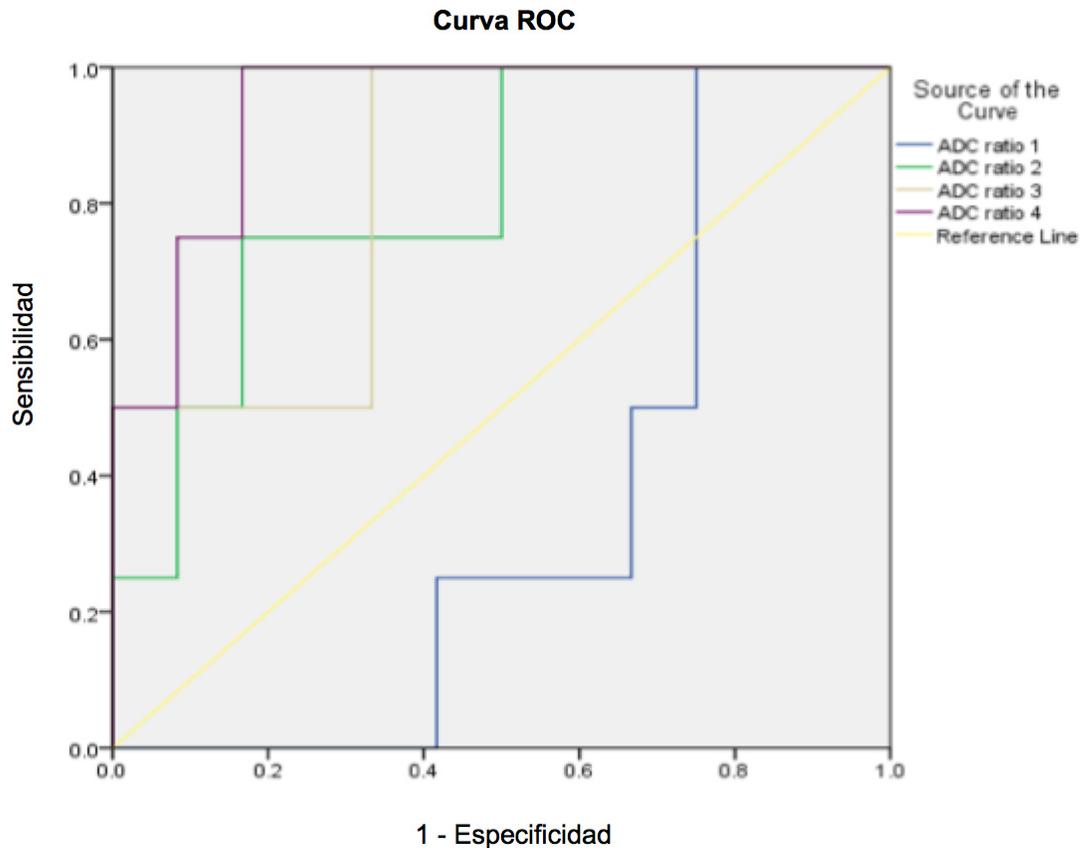


Figura 5. Curva ROC

La curva ROC muestra el rendimiento diagnóstico de todas las razones de ADC. El área bajo la curva (AUC) validada de forma cruzada fue significativa en las razones de ADC 2, 3 y 4.

Mientras que para la razón ADC 4, la sensibilidad y especificidad validadas de forma cruzada, fueron 100% y 83.8%, respectivamente, con un AUC de 0.938 con 95% IC de 0.686-0.998 ($p < 0.0001$). Para la razón ADC 4, se estableció un óptimo punto de corte de 1.25 (índice J Youden de 0.838) para diferenciar entre RPc y RPs. Con este punto, dos de los tumores con RPs fueron mal diagnosticados y ninguno de los tumores con RPc fue mal diagnosticado.

En el análisis de las razones de ADC de acuerdo a la expresión inmunohistoquímica y la respuesta patológica, observamos la misma conducta en los tumores triple negativo, Her2/neu así como en los tumores luminal A. Los tumores con RPc tuvieron un promedio de razón de ADC más alto que los tumores con RPP, en los razones de ADC 2, 3, y 4. Sin embargo no encontramos diferencia estadísticamente significativa.

Capítulo VII

7. DISCUSIÓN

En este trabajo con 70 exámenes de RM de mama, fuimos capaces de mostrar los cambios que ocurren durante y al finalizar la QNA. Fuimos capaces de identificar los tiempos óptimos para encontrar cambios en los valores de ADC de los tumores mamarios que nos permitan diferenciar entre la RPc y la RPP. Aunque la evidencia reciente ha demostrado que el cáncer de mama es una enfermedad heterogénea con diferentes respuestas al tratamiento y diferentes pronósticos ²⁹, en nuestros pacientes después de la validación cruzada, encontramos en las curvas ROC puntos de corte estadísticamente significativos para las razones de ADC 2, 3, y 4. Esto significa que fuimos capaces de diferenciar entre RPc y RPP, tan pronto como después del segundo ciclo de QNA (razón ADC 2) hasta finalizar la QNA antes de la cirugía (razón ADC 4).

En el campo de la imagen por espectroscopia con difusión óptica (EDO), Sadeghi-Naini y colaboradores, midieron los cambios a través de mapas metabólicos basados en EDO. Ellos estudiaron 12 pacientes, antes del inicio del tratamiento, a las semanas 1, 4 y 8 después de iniciar la quimioterapia y antes de la cirugía. Ellos encontraron cambios mínimos o incrementos en el valor promedio de la concentración total de hemoglobina (HbT) en las semanas 1 y 4 en los pacientes no respondedores, mientras que los respondedores tenían una

considerable disminución en este parámetro, que fue significativo en las semanas 1 y 4 después de iniciar la quimioterapia ¹³. En otro estudio de Sadeghi-Naini y colaboradores en el campo del ultrasonido cuantitativo por espectroscopia, en el cual incluyeron 24 pacientes con cáncer de mama localmente avanzado que recibieron QNA, demostraron cambios significativos en tamaño entre respondedores y no respondedores en las semanas 4 y 8 después de iniciar el tratamiento. Ellos consideraron como respondedores: aquellos tumores con reducción en el tamaño tumoral >30%; aquellos con RPC; y aquellos con baja celularidad tumoral, incluso si la disminución de tamaño era <30%. Por otro lado consideraron como no respondedores: aquellos tumores con reducción de tamaño tumoral <30%; aquellos que crecieron a pesar del tratamiento; y aquellos tumores con alta celularidad incluso si presentaban una disminución de tamaño >30% ¹⁴.

Falou y colaboradores investigaron el rol de la elastografía por ultrasonido para evaluar la respuesta tumoral. Ellos demostraron que los respondedores tenían un decremento significativo en los ratios de deformación y diferencias de deformación 4 semanas después del inicio del tratamiento en comparación con los no respondedores. Ellos consideraron como respondedores aquellos pacientes con una disminución en el tamaño tumoral >50% y aquellos con disminución en la celularidad tumoral. Los no respondedores fueron aquellos pacientes con reducción en el tamaño tumoral <50%, aquellos sin cambio en la enfermedad y aquellos con aumento en el tamaño tumoral ¹⁵. Estos tres estudios probaron la capacidad de la imagen por EDO, el ultrasonido cuantitativo por

espectroscopia y la elastografía por ultrasonido, para diferenciar entre respondedores y no respondedores tan pronto como a las 4 semanas después de iniciar el tratamiento ^{13,14,15}. El estudio basado en imagen por EDO fue capaz de demostrar cambios significativos desde la semana 1 después de iniciar el tratamiento ¹³. Sin embargo, ninguno de ellos menciona la frecuencia del tratamiento o el tiempo de los exámenes en relación a los ciclos de quimioterapia, tampoco consideran como respondedores únicamente a aquellos pacientes con RPc (sin evidencia de tumor residual invasor en el espécimen quirúrgico); quizá por estas razones nosotros no fuimos capaces de encontrar una diferencia estadísticamente significativa tan temprana en el curso del tratamiento.

En el área de PET, el estudio de Pio y colaboradores demostró que el trazador 3'-(F-18) Fluro-3'-desoxitimidina podría ser utilizado como un biomarcador de respuesta a la quimioterapia, tan pronto como 2 semanas después de la administración de la droga. Las principales diferencias con nuestro estudio, fueron que ellos incluyeron pacientes con cáncer de mama metastásico y utilizaron un marcador sérico tumoral (CA27.29) como referencia de respuesta (en lugar de la respuesta patológica) ¹⁶.

En el campo de la RMC, el estudio de Chou y colaboradores desarrolló un método fármaco-cinético de tres puntos de tiempo basado en imágenes de alta resolución espacial para cuantificar los cambios inducidos por la QNA a través de la segmentación tumoral, basado en los patrones de realce del contraste. Ellos demostraron que esta segmentación fue capaz de reflejar el tejido tumoral

viable, antes y después de la QNA. Sin embargo, a diferencia de nuestro estudio ellos definieron la respuesta a la QNA basados en los criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST del inglés Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), y ninguno de los 17 tumores que estudiaron en su trabajo presento una RPc a la QNA, lo que podríamos considerar como desventaja ¹⁷. Otro estudio con RMC es el estudio de Ahmed y colaboradores donde ellos demostraron diferencias significativas en las características texturales entre respondedores y no respondedores a la quimioterapia, pero a diferencia de nuestro estudio, en este trabajo solo fue analizada la RM basal y ellos consideraron como respondedores aquellos pacientes con una disminución del tamaño >50% en el diámetro mayor, así que incluyeron pacientes con tumor residual en el grupo de respondedores ¹⁸.

La polarización nuclear dinámica a través de la administración de piruvato y fumarato hiperpolarizados ²² y en análisis estructural de la secuencia ponderada en T2 ²⁵, son técnicas que podrían ser consideradas poco convencionales, pero muy prometedoras en la evaluación de la respuesta al tratamiento; sin embargo a diferencia de nuestro estudio, estos trabajos fueron realizados en modelos animales y no se diferenció entre respondedores y no respondedores.

Respecto a la utilidad de la difusión en la evaluación de la respuesta a la QNA, el trabajo de Pickles y colaboradores revisaron 10 pacientes quienes fueron examinados con la secuencia de difusión antes y después del 1º, 2º, y 4º ciclo de QNA. Los investigadores encontraron que el ADC tumoral se incrementa antes de que ocurra una disminución en el tamaño tumoral tan pronto como

después del 1º ciclo de QNA; sin embargo, no se realizó estudio histológico para confirmar esto ²⁶. En la misma forma, Sharma y colaboradores encontraron que el ADC tumoral después del 1º ciclo de QNA fue significativamente más alto que el ADC tumoral pre-tratamiento, al igual que en el trabajo de Pickles y colaboradores, ellos no contaban con confirmación histológica ²⁷.

Nosotros no encontramos una diferencia estadísticamente significativa en la razón ADC 1 para diferenciar entre RPc y RPP, de hecho encontramos que la razón ADC 1 de los tumores con RPc fue más bajo que la razón ADC 1 de los tumores con RPP. Por otro lado, en el análisis de validación cruzada encontramos en las curvas ROC unos puntos de corte estadísticamente significativos para las razones de ADC 2, 3, y 4, para diferenciar entre RPc y RPP. Esta diferencia podría deberse al hecho de que en los trabajos de Pickles y Sharma, la respuesta tumoral no fue determinada a través del estudio histológico.

Liu y colaboradores previamente habían evaluado el ADC en la valoración de la respuesta tumoral patológica de acuerdo a las características inmunohistoquímicas (luminal A, luminal B, HER2-enriquecido y triple negativo). Ellos encontraron en la RM realizada después de la QNA antes de la cirugía, que los respondedores tienen un ADC significativamente más alto que los no respondedores en todos los subtipos inmunohistoquímicos. Sin embargo, ellos consideraron como respondedores, aquellos pacientes con grados 4 y 5 del sistema de Miller-Payne en el espécimen quirúrgico ³⁰. En nuestro trabajo consideramos como respondedores solo aquellos pacientes con grado 5 del

sistema de Miller-Payne, sin embargo no encontramos diferencia estadísticamente significativa en el análisis por expresión inmunohistoquímica.

Capítulo VIII

8. CONCLUSIÓN

Los puntos de corte óptimos presentados aquí para las razones ADC 2, 3, y 4 en orden de diferenciar entre RPc y RPP tenían altos niveles de significancia. Consideramos que los puntos de corte de $1.14 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ en la razón ADC 2, de $1.08 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ en la razón ADC 3, y de $1.25 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ en la razón ADC 4, son útiles para diferenciar entre RPc y RPP. En la evaluación de la respuesta del cáncer de mama a la QNA, desde el punto de vista oncológico, solo la RPc puede ser considerada un subgrupo de sobrevida ^{7,31}. Nuestros hallazgos podrían tener relevancia en el planeamiento de la quimioterapia, ya sea cambiando drogas o alterando el número de ciclos. También podría tener relevancia en las decisiones con respecto al planeamiento quirúrgico de las pacientes con cáncer de mama tratadas con QNA a través de la elección de un tratamiento loco-regional apropiado, el cual podría ser mastectomía o lumpectomía. Actualmente los exámenes médicos y los métodos de imagen son insuficientes para identificar los pacientes con RPc ³². En este contexto el uso de la razón ADC 4 podría apoyar la elección de una cirugía conservadora de mama en los casos donde esta razón fuera mayor a $1.25 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$.

Si las razones de ADC presentadas aquí son validadas en estudios futuros sobre mayores poblaciones, se podría proveer de una forma más precisa para

planear el curso de la QNA y seleccionar los pacientes que podrían beneficiarse con una cirugía de mama más conservadora. Además, es importante conducir una investigación más extensa del valor de ADC en la evaluación de la respuesta patológica de acuerdo al subtipo inmunohistoquímico del tumor mamario.

Capítulo IX

9. ANEXOS

9.1 Registro de aprobación por el Comité de Ética en Investigación



UANL
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

DRA. YAZMIN ASERET RAMIREZ GALVAN
Departamento de Radiodiagnostico
Presente.

Estimada Dra. Ramirez:

Se le informa que nuestro **Comité de Ética en Investigación** de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario de la Universidad Autónoma de Nuevo León, **ha revisado y aprobado** el proyecto de investigación titulado: **“Coeficiente aparente de difusión en resonancia magnética de mama como indicador predictivo de respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama”**, participando además Dr. Guillermo Elizondo Riojas y el Dr. Servando Cardona Huerta como Co-investigadores.

De igual forma el siguiente documento:

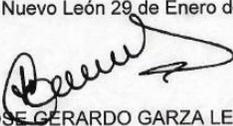
- Formato de Consentimiento Informado, versión 1 de fecha 19 noviembre 2013.

Su proyecto quedó registrado en esta Subdirección con la clave **RA14-002**, este número es necesario para la autorización de los servicios de apoyo a la investigación.

Le pedimos mantenernos informados del avance o terminación de su proyecto.

Sin más por el momento, me despido de Usted.

Atentamente,
“Alere Flamman Veritatis” SUB-DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN
Monterrey, Nuevo León 29 de Enero de 2014



DR. JOSE GERARDO GARZA LEAL
Secretario de Investigación Clínica
Presidente del Comité de Ética en Investigación



**COMITÉ DE ÉTICA
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN**

**Comité de Ética en Investigación
Comité de Investigación**
Av. Francisco I. Madero Pte. s/n y Av. Gonzalitos, Col. Mítras Centro,
64460 Monterrey, N.L. México, Apartado Postal 1-4469
Teléfonos: (+52) 8329 4050 Ext. 2871 al 2874.
Correo Electrónico: clinicas@prodigy.net.mx



80
ANIVERSARIO
• 1933 - 2013 •
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

9.2 Consentimiento Informado



Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González"
UANL

CONSENTIMIENTO INFORMADO

1.- CONSENTIMIENTO INFORMADO

(Coeficiente Aparente de Difusión en Resonancia Magnética de Mama como Indicador Predictivo de Respuesta Patológica a la Quimioterapia Neoadyuvante en Pacientes con Cáncer de Mama)

Usted ha sido invitado (a) a participar en este estudio de investigación. Este documento tiene toda la información sobre este estudio. Tómese el tiempo necesario para que lo lea y haga cualquier pregunta que pudiera tener a su médico o personal del estudio de investigación.

2.- LOS INVESTIGADORES

Investigador principal: Dra. Yazmín Aseret Ramírez Galván
Centro Universitario de Imagen Diagnóstica
Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González"
Francisco I. Madero Pte. y Av. Gonzalitos s/n
Col. Mitras Centro, C.P. 64460
Monterrey, Nuevo León
Tel. 81-83-46-66-28 Ext. 105

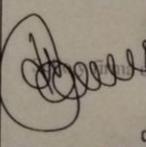
3.- ACERCA DE ESTE ESTUDIO.

La quimioterapia neoadyuvante es uno de los tratamientos que existen en el cáncer de mama, este tratamiento ocurre antes de la cirugía. La manera en que responde cada paciente a este tratamiento es variable y no existen métodos de imagen (mamografía, ultrasonido) que puedan predecir la manera en que la paciente responderá. Este estudio pretende encontrar un método de imagen que nos permita saber anticipadamente que pacientes responderán mejor a la quimioterapia neoadyuvante y así contribuir a mejorar la forma en que se manejan pacientes como usted.

ADC en cáncer de mama con quimioterapia neoadyuvante
Formato de Consentimiento de Investigación
19 noviembre 2013. Versión 1

Iniciales del Participante: _____

IMAGEN DIAGNÓSTICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO
Av. Madero y Gonzalitos s/n Col. Mitras Centro
Monterrey, N.L. México 64460
Tels: (81) 8346-6628 / 8346-0127 / Fax: Ext. 200

SUB-DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN

Aprobación,
**COMITÉ DE ÉTICA
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN**

Formato_ICF_00

9.3 Carta de Aceptación de Publicación de Artículo en Revista Academic Radiology, Factor de impacto 2016 JCR 2.128

Academic Radiology 27 de agosto de 2017 20:19
Para: Yazmin Aseret Ramirez Galvan, yazminramirez8304@gmail.com Entrada - Hotmail 
Responder a: Academic Radiology
Your Submission

Ref.: Ms. No. Web-17235R1
Apparent diffusion coefficient value to evaluate tumor response after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients
Academic Radiology

Dear Dr. RAMIREZ-GALVAN,

I am pleased to tell you that your work has now been accepted for publication in Academic Radiology.

Your paper has been forwarded to the Elsevier Production site.

When your paper is published on ScienceDirect, you want to make sure it gets the attention it deserves. To help you get your message across, Elsevier has developed a new, free service called AudioSlides: brief, webcast-style presentations that are shown (publicly available) next to your published article. This format gives you the opportunity to explain your research in your own words and attract interest. You will receive an invitation email to create an AudioSlides presentation shortly. For more information and examples, please visit <http://www.elsevier.com/audioslides>

Thank you for submitting your work to this journal.

With kind regards

N. Reed Dunnick, MD
Editor in Chief
Academic Radiology

For further assistance, please visit our customer support site at <http://help.elsevier.com/app/answers/list/p/7923>. Here you can search for solutions on a range of topics, find answers to frequently asked questions and learn more about EES via interactive tutorials. You will also find our 24/7 support contact details should you need any further assistance from one of our customer support representatives.

9.4 Carta de Aceptación de Publicación de Póster en 3er Congreso Español de la Mama

COMUNICACIONES 3er Congreso Español de la Mama

Para: Yazmin Aseret Ramirez Galvan

NOTIFICACION DE COMUNICACION ACEPTADA RES0314 3er Congreso Español de la Mama

18 de julio de 2017 6:56

Entrada - Hotmail

CE



3er Congreso Español de la Mama
NOTIFICACIÓN DE COMUNICACIÓN ACEPTADA

Contactamos con Ud. en relación a la siguiente comunicación presentada al 3er Congreso Español de la Mama.

DATOS DEL RESUMEN SELECCIONADO

- Nº: RES0314
- Título: Coeficiente aparente de difusión (ADC): ¿cuándo es el mejor momento para predecir la respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama?
- Tipo: Médicos
- Tema: CORRELACIÓN RADIO-PATOLÓGICA-QUIRÚRGICA EN EL CÁNCER DE MAMA

Resultado de la evaluación: **SELECCIONADA PARA PRESENTACIÓN EN FORMATO PÓSTER**

Debe presentar su trabajo como **póster electrónico y como póster físico**.

- Dispone hasta el **30 de septiembre para presentar su poster electrónico**.
- **Deberá colgar su póster (físico)** en la zona que se habilitará para la exhibición de los posters.

En el 3er Congreso Español de la Mama se habilitará una zona para la exhibición de los posters. También existirá un apartado en la web para los posters electrónicos. **Todos los trabajos deberán presentarse en ambos formatos.**

Se editará un libro con los resúmenes de los trabajos aceptados, con número de registro ISSN.

9.5 Póster 3er Congreso Español de la Mama, Madrid, Octubre 2017



Coefficiente aparente de difusión (ADC): ¿Cuándo es el mejor momento para predecir la respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama?

Dras. Yasmín Azevet Ramírez-Galván¹, Dr.med. Servando Cardona-Huerta², Dr. C. Guillermo Elizondo-Rojas³, Dr. Neri Alejandro Álvarez-Villalobos⁴
¹Departamento de Radiología de Imagen, Facultad de Medicina y Hospital Universitario "Dr. José E. González", Universidad Autónoma de Nuevo León; ²Centro de Cáncer de Mama, Hospital Zambrano Hellion, Instituto Tecnológico de Monterrey; ³Unidad de Investigación Clínica, Facultad de Medicina y Hospital Universitario "Dr. José E. González", Universidad Autónoma de Nuevo León



Introducción

La quimioterapia neoadyuvante (QNA) es parte del tratamiento convencional del cáncer de mama localmente avanzado, convierte tumores inoperables en operables y aumenta la posibilidad de realizar una cirugía conservadora de mama. La respuesta completa patológica (RCp) o ausencia de enfermedad invasora residual en el espécimen quirúrgico en pacientes tratadas con QNA, se considera un subgrupo de sobrevida.

La difusión es una herramienta de la resonancia magnética (RM) que brinda información acerca del movimiento de las moléculas de agua y puede cuantificarse mediante el Coeficiente Aparente de Difusión (ADC), una unidad que mide el área que recorre una molécula de agua por unidad de tiempo.

Este estudio fue diseñado para realizar cuantificaciones secuenciales del ADC tumoral durante la QNA. El objetivo fue determinar si el ADC tumoral es útil para diferenciar entre RCp y RPP (evaluadas por histopatología en el espécimen quirúrgico).

Material y método

Población de estudio

14 pacientes con diagnóstico de carcinoma ductal infiltrante (CDI) candidatas a recibir QNA.

Quimioterapia

Los regímenes de quimioterapia fueron establecidos por el médico oncólogo. Consistieron de 4 ciclos, 1 cada 3 semanas, de ciclofosfamida y doxorubicina o epirubicina. Así como 12 ciclos, 1 cada semana de paclitaxel. Se agregó trastuzumab en pacientes con sobre-expresión de Her2/neu.

Adquisición de imágenes

Se utilizó un equipo de 1.5 Tesla (EXCITE HDX-Y, General Electric) con antena dedicada a mama. La difusión se realizó en cortes axiales, con valores de b de 0 y 700mm²/s. Se obtuvieron 42 RM (3 por cada paciente): RM1 (antes del inicio de la QNA), RM2 (después del 1º ciclo de QNA) y RM3 (después del 2º ciclo de QNA).

Cuantificación del ADC

Se obtuvo un promedio del ADC de 3 ROI's colocados de forma manual y al azar en diferentes sitios del tumor. Imágenes representativas se presentan en la Figura 1.

Evaluación de la respuesta

Las pacientes fueron sometidas a cirugía y la respuesta patológica fue evaluada en el espécimen quirúrgico con la clasificación de Miller-Payne. Los especímenes con un grado 5 fueron considerados como RCp y los especímenes con un grado del 1-4 se consideraron como RPP.

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó el software SPSS 20.0 (SPSS, Inc., Armonk). Mediante la prueba t de Student se compararon los promedios del ADC tumoral de cada RM de acuerdo a la respuesta patológica. Se consideró estadísticamente significativo un valor de p≤0.05.

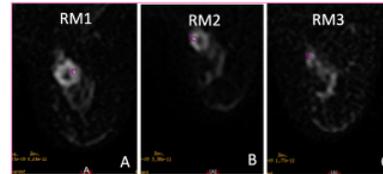


Figura 1. Imágenes representativas de una mujer de 42 años. (A, B, C) Magnificaciones axiales de los mapas de ADC demostrando una masa en el cuadrante superior-interno de la mama derecha, (A) antes de la QNA con un promedio de ADC de 1.12 x 10⁻³ mm²/s, (B) después del 1º ciclo de QNA con un promedio de ADC de 1.24 x 10⁻³ mm²/s, (C) después del 2º ciclo de QNA con un promedio de ADC de 1.52 x 10⁻³ mm²/s. Se trató de un carcinoma ductal infiltrante pobremente diferenciado, triple negativo por inmunohistoquímica. De acuerdo a la clasificación de Miller-Payne el espécimen obtuvo un grado 3 (reducción 30-90% de las células tumorales), correspondiendo a una RPP.

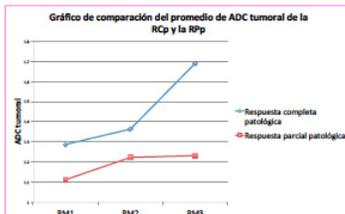


Figura 2. Gráfica de comparación de los promedios de ADC.

Tabla 1. Promedios de ADC de los tumores con RCp y RPP.

Examen RM	Respuesta completa patológica Promedio (DE)	Respuesta parcial patológica Promedio (DE)	Valor de p
RM1	1.207 (0.0643)	1.111 (0.1375)	0.057
RM2	1.363 (0.0666)	1.222 (0.1653)	0.191
RM3	1.690 (0.3897)	1.231 (0.2054)	0.014

Resultados

La mediana de edad de las pacientes fue 48 años. Todas con diagnóstico de carcinoma ductal infiltrante, 9 de ellos moderadamente diferenciados y 5 pobremente diferenciados. El tamaño promedio del tumor fue 39mm. De acuerdo a la clasificación de Miller-Payne, 3 tuvieron una RCp y 11 una RPP.

Cuando evaluamos el ADC de las tres RM, el promedio de los tumores con RCp fue más alto que el de los tumores con RPP, sin embargo, solo fue estadísticamente significativo en la RM3 (p=0.14). En la Figura 2 proporcionamos un gráfico comparativo de los promedios del ADC tumoral en cada una de las RM y en la Tabla 1 presentamos un análisis de los promedios de ADC de los tumores con RCp y RPP, incluyendo el valor de p.

Conclusión:

A pesar de que la muestra de pacientes es pequeña, observamos una diferencia significativa en el ADC de los tumores con RCp y los tumores con RPP en la RM3, es decir después del 2º ciclo de QNA. Son necesarios estudios en poblaciones mayores para validar los resultados presentados. Por lo que abre la posibilidad de que en un futuro se puedan seleccionar las pacientes que tendrían una respuesta patológica parcial y hacer un cambio oportuno en su tratamiento.

Bibliografía

1. Boughey JC, Peintinger F, Meric-Bernstam F, et al. Impact of Preoperative Versus Postoperative Chemotherapy on the Extent and Number of Surgical Procedures in Patients Treated in Randomized Clinical Trials for Breast Cancer. *Ann Surg*. 2006;244(3):464-470. doi:10.1097/01.sla.0000234897.38950.5c.
2. Ogston KN, Miller ID, Payne S, et al. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *The Breast*. 2003;9776:320-327. doi:10.1016/S0969-9776(03)00106-1.
3. Lobbes M, Prevos R, Smidt M. Response monitoring of breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy using breast MRI – a review of current knowledge. *J Cancer Ther Res*. 2012. doi:10.7243/2049-7962-1-34.
4. Woodhams R, Ramadan S, Stameel P, et al. Diffusion-weighted imaging of the breast: Principles and Clinical Applications. *Radiographics*. 2011. 31:1059-1084.
5. Pickles MD, Gibbs P, Lowry M, Turnbull LW. Diffusion changes precede size reduction in neoadjuvant treatment of breast cancer. *Magn Reson Imaging*. 2006;24:843-847. doi:10.1016/j.mri.2005.11.005.
6. Teshome M, Kuerer HM. Breast conserving surgery and locoregional control after neoadjuvant chemotherapy. *ESO*. 2017;43(5):865-874. doi:10.1016/j.eso.2017.02.002.

9.6 Otras publicaciones, Factor de impacto 2016 JCR, 1.015

Clinical Imaging 39 (2015) 51–55



Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Imaging

journal homepage: <http://www.clinicalimaging.org>



Apparent diffusion coefficient (ADC) value to evaluate BI-RADS 4 breast lesions: correlation with pathological findings



Yazmín Aseret Ramírez-Galván*, Servando Cardona-Huerta, Elfa Ibarra-Fombona, Guillermo Elizondo-Riojas

ARTICLE INFO

Article history:

Received 29 January 2014
Received in revised form 11 August 2014
Accepted 9 September 2014

Keywords:

Breast MRI
DWI
ADC
BI-RADS 4
Breast biopsy

ABSTRACT

Diffusion-weighted imaging and apparent diffusion coefficient (ADC) of 36 breast lesions previously categorized as 4 according to the Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) were prospectively studied. The pathological results were 21 benign lesions and 15 malignant. The ADC of malignant lesions was significantly lower than that of the benign ones ($0.87 \pm 0.12 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ vs. $1.41 \pm 0.22 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, respectively) ($P < .001$). Using a threshold ADC value of $1.08 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, a sensitivity of 95% and specificity of 100% were obtained.

© 2015 Elsevier Inc. All rights reserved.

1. Introduction

In the diagnostic assessment of the breast, Category 4 of the Breast Imaging and Reporting Data System (BI-RADS) is reserved for lesions suspicious of malignancy [1]. In these cases, biopsy is mandatory. However, the histopathological results of these biopsies are highly variable, with a probability of malignancy ranging from 3 to 94% [2]. According to previous studies, the positive predictive value (PPV) of a lesion categorized as BI-RADS 4 is 15.5 to 20% [3]. Due to the high number of BI-RADS 4 lesions that are negative for malignancy after biopsy, an imaging tool capable of distinguishing benign and malignant lesions before biopsy would be useful to avoid the risks and complications of unnecessary biopsies [4].

Diffusion-weighted imaging (DWI) is a modality of noncontrast-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) used to evaluate the diffusion of water molecules in a three-dimensional unit of tissue, and it can be quantified by the apparent diffusion coefficient (ADC) [5]. Use of diffusion and ADC in the evaluation of the breast began in 1997, when Englander used ADC values to differentiate glandular from adipose tissue [6]. Several works have indicated the use of ADC for differentiating between benign and malignant lesions of the breast [7–13]. In the reviewed literature, we did not find any work focusing on the application of ADC in lesions categorized as BI-RADS 4 by mammography and ultrasound.

* Corresponding author. Departamento de Radiología e Imagen, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González," Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León, Ave. Madero y Gonzalitos s/n Col. Miras Centro, CP 64460, Monterrey, Nuevo León, México.

E-mail addresses: yazmin.ramirez@kthhu.mx, yazmin_ramirez83@hotmail.com (Y.A. Ramirez-Galván).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinimag.2014.09.015>
0899-7071/© 2015 Elsevier Inc. All rights reserved.

The objective of this study is to determine if the quantification of the ADC is useful for establishing a threshold for differentiating malignant and benign BI-RADS 4 breast lesions. Our reference standard was the pathological results of a percutaneous biopsy.

2. Material and methods

2.1. Patients

This is a prospective and descriptive study approved by the Ethics and Research Committee of the Hospital Universitario de la Universidad Autónoma de Nuevo León. All patients provided written informed consent before the study. We excluded patients who were not willing to participate or who were physically unable to tolerate the prone position needed for MRI.

A total of 32 consecutive patients with 36 lesions categorized as BI-RADS 4 category by conventional imaging (mammography and B-mode ultrasound) were included. The enrollment period was from September 2012 to August 2013.

2.2. MRI acquisition and postprocessing

All patients underwent simple breast MRI previous to biopsy. Examinations were performed in the prone position on a 1.5T MR System (EXCITE HDX-Y, General Electric, Wilmington, MA, USA), with a bilateral eight-channel breast coil. Our MRI protocol for this work was as follows: sagittal T1-weighted fast spin-echo sequence, sagittal T2-weighted fast spin-echo sequence, sagittal Vibrant sequence and axial Vibrant sequence. DWI was performed using an axial echo-planar imaging sequence ($b=700 \text{ s}/\text{mm}^2$; TR 4825 (3000–6000); TE 87.9; bandwidth, 62.5–250 MHz; matrix size, 128×128 ; field of view, 32 mm; slice thickness, 3 mm; intersection gap, 0 mm). Total acquisition time

was 12–15 min. Representative MR images are shown in Fig. 1. All images were transferred to a workstation (Advantage Windows version 4.2, General Electric), and the DWI sequence was postprocessed with commercial software (FuncTool, GE Healthcare) to obtain ADC maps.

To achieve standardized conditions for analysis, we established two methods for measuring the ADC. The first was to mark the region of interest (ROI) through three small ellipses (mean area: 12 mm^2), placed randomly in different sites, trying to avoid the cystic and apparent necrosis areas; the mean of three ROI measurements was obtained. In the second, we selected the axial ADC image where the larger size of the lesion was observed, avoiding cystic and necrotic areas using a semiautomated ROI technique based on signal intensity (mean area: 180.5 mm^2), obtaining one measurement of the ADC value of the lesion at that level.

2.3. Biopsies

Biopsy approach was selected according to the best-visualized imaging method (mammography or ultrasound). The majority of the biopsies were guided by ultrasound with core needle, with occasional fine needle and excisional biopsies.

2.4. Data collection

Relevant clinical and imaging information, the ADC value of each lesion, and the histopathology result of each biopsy were captured prospectively.

2.5. Statistical analysis

The sample size was calculated using a formula for diagnostic tests with a significance level of 95% (value of α of 1.96 bilateral), an expected specificity of 99% and an accepted accuracy of the confidence interval (CI) of $\pm 3.5\%$; the minimum sample required for 31 patients was obtained. We used IBM SPSS Statistics 20.0 (SPSS, Armon, NY, USA) and MedCalc Software for statistical analysis. The data collected for this study included patient gender, age, study motive, density mammography pattern, lesion size, BI-RADS 4 classification, histopathology result, and ADC value. The results were reported in contingency tables, frequency, percentages, and measures of central tendency and dispersion.

The Kolmogorov–Smirnov test was used to verify the distribution of the variables; a normal data distribution was obtained. The linear correlation between the values obtained with the two methods of measuring the ADC was calculated with Pearson's correlation. Student's *t* test was

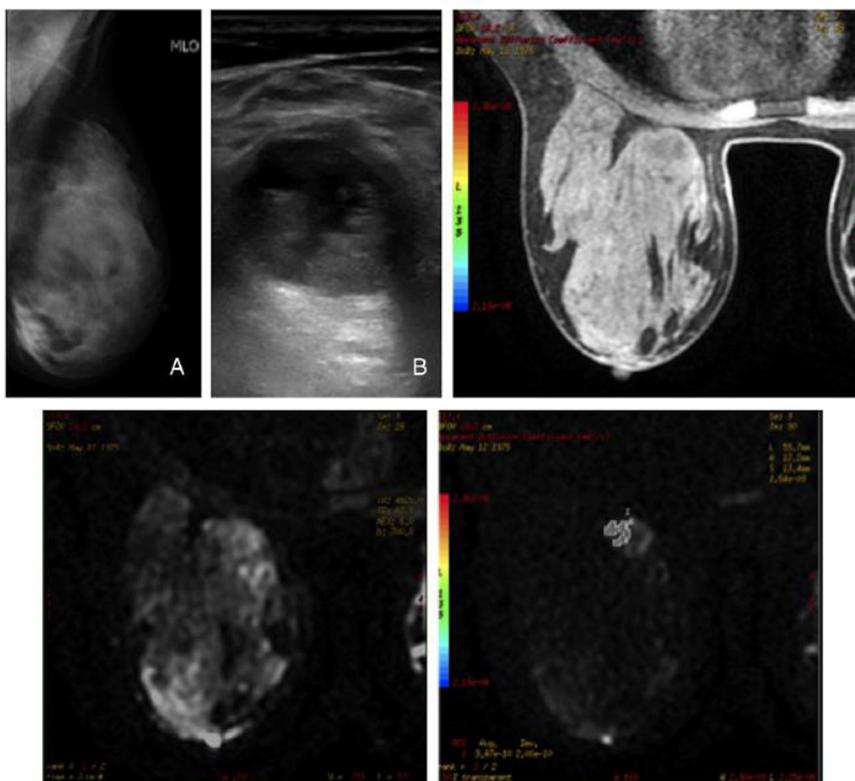


Fig. 1. Images of a 38-year-old woman. (A) Mediolateral oblique left view shows extremely dense breast tissue; (B) In an additional evaluation with ultrasound, an oval and circumscribed nodule with mixed echogenicity was found in the left upper inner quadrant; (C) Magnification of axial vibrant noncontrast image showing the nodule; (D) Magnification of axial diffusion-weighted image at the same level; (E) Axial ADC map showing the semiautomated ROI in the nodule (ADC value of $0.99 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$). The pathologic result was Grade 3 infiltrative ductal adenocarcinoma.

used to compare the means of age, ADC values of the average of three ROIs, and the semiautomated ROI, in accordance with the malignant or benign diagnosis of the lesions. The Mann–Whitney *U* test was used to compare the medians of tumor size in accordance with the malignant or benign characteristics of the lesions. To compare the frequencies of the categorical variables, we used the chi-square test. The optimal threshold and its sensitivity and specificity were calculated with Youden's statistic and conventional receiver operating characteristic (ROC) analysis with the method of DeLong et al. for the calculation of the standard error of the area under the curve. All variables that reached a *P* value <.05 were considered statistically significant and, thus, rejected the null hypothesis.

3. Results

Thirty of the 36 studied lesions were reported as nodular breast images, the remaining 6 were axillary lymph nodes with abnormal morphology. Benign lesions represented 58.3% (21 lesions), and malignant lesions represented 41.7% (15 lesions). Table 1 shows the clinicopathological characteristics of the breast and axillary lesions.

The correlation between ADC values obtained with the two methods of measurement was positive ($r=0.86, P<.05$). The mean ADC value of the average of three ROIs obtained from malignant breast lesions was significantly lower than that of benign lesions ($0.86\pm 0.16\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ vs. $1.40\pm 0.18\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, respectively) ($P<.001$). Similarly, we found that the mean ADC value of the semiautomated ROI obtained from malignant lesions was significantly lower than that of benign lesions ($0.87\pm 0.12\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ vs. $1.41\pm 0.22\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, respectively) ($P<.001$). Table 2 provides a descriptive analysis of the ADC

Table 1
Clinicopathological characteristics of the population

Characteristic	Number of Lesions (n=36)
Gender	
Female	34
Male	2
Age, years (median, interval)	52 (13–82)
Reason for the study	
Screening	14
Surveillance (contralateral breast cancer)	9
Palpable mass	13
Density pattern (American College of Radiology)	
a	2
b	17
c	14
d	3
Imaging finding	
Mass	30
Axillary lymph node	6
Lesion size (mean, interval)	17.2 (6–95)
BI-RADS	
4A	16
4B	7
4C	13
Type of biopsy	
Core needle ecoguided	32
Fine needle ecoguided	3
Excisional	1
Histopathology result	
Infiltrating ductal adenocarcinoma Grade I	1
Infiltrating ductal adenocarcinoma Grade II	5
Infiltrating ductal adenocarcinoma Grade III	4
Undifferentiated adenocarcinoma	2
Positive lymph node	3
Negative lymph node	3
Papilloma	1
Fibroadenoma	8
Fibrocystic changes	4
Fibrotic/Chronic inflammatory process	4
Acute inflammatory process	1

Table 2
Descriptive ADC statistics for benign and malignant lesions

ADC values ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	Benign lesions (n=21)		Malignant lesions (n=15)	
	Average of 3 ROIs	Semiautomated ROI	Average of 3 ROIs	Semiautomated ROI
Mean	1.40	1.41	0.86	0.87
Standard deviation	0.18	0.22	0.16	0.12
95% CIs	1.31–1.48	1.31–1.51	0.77–0.94	0.80–0.93
Median	1.46	1.36	0.89	0.87
Minimum–Maximum value	1.05–1.76	1.02–1.77	0.61–1.13	0.61–1.08

value of malignant and benign lesions. Median ADCs obtained with the semiautomated ROI for both types of lesions are presented in Fig. 2.

According to the histopathological results and an analysis of the ROC curve, the threshold was established. Analyzing the ROC curve of the ADC value average of three ROIs and the ADC value of the semiautomated ROI, we obtain an area under the curve of 0.99 with a 95% CI of 0.89–1 ($P<.001$ z statistic). In the case of the ADC value average of three ROIs using a threshold of $1.10\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, one of 21 benign lesions (fibrocystic changes), and 1 of 15 malignant lesions (ductal adenocarcinoma G3) were misdiagnosed. However, in the case of the ADC value of the semiautomated ROI, using a threshold of $1.08\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, only one of the 21 benign lesions (negative lymph node) was misdiagnosed (ROC curve of the ADC values obtained with the semiautomated ROI are presented in Fig. 3).

The results of our study show that the ADC value of the average of three ROIs in the evaluation of BI-RADS 4 lesions has a sensitivity of 93%, a specificity of 95%, a Positive Predictive Value (PPV) of 93%, and a Negative Predictive Value (NPV) of 95% ($P<.001$). If we use the ADC value of the semiautomated ROI, we obtain an increased sensitivity of 95% and a specificity of 100% as well as a higher PPV of 95% and an NPV of 100% ($P<.001$).

In addition, we observed that as the BI-RADS 4 category increases (a, b, and c) the ADC value decreases with a significant negative correlation ($P<.001$). We also found a significant relationship between mean patient ages according to benign or malignant lesions, 48.05 versus 60.07 years, respectively ($P<.001$) (Table 3). Median size of benign lesions was 13 mm compared to 13 mm of the malignant lesions. We found no relation ($P>.05$) between the ADC value and lesion size in either benign or malignant lesions (Table 3).

We found no significant difference between the nuclear grade in ductal adenocarcinoma and the ADC value.

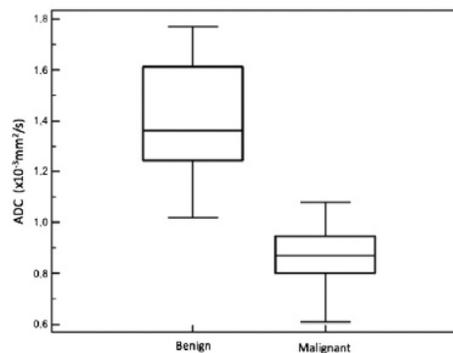


Fig. 2 Box and Whisker plot show distributions of medians ADC ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) for benign and malignant lesions.

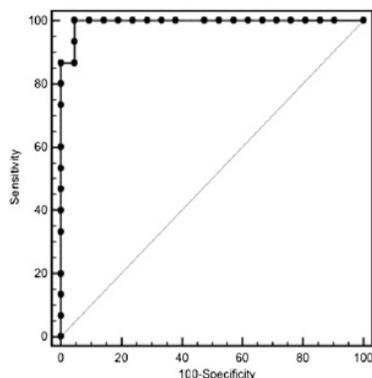


Fig. 3. ROC curve used to differentiate between benign and malignant BI-RADS 4 lesions according to mean ADC value of semiautomated ROI. The area under the curve was 0.99 (95% CI: 0.89–1) with a significance level of $P < 0.001$ (z statistic). An ADC value of $1.08 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (Youden index 0.95) corresponded to a sensitivity of 95% and specificity of 100%.

4. Discussion

In the present study, we found that the ADC value allows differentiation between benign and malignant BI-RADS 4 breast lesions and that it may be clinically useful in the breast biopsy decision, thus avoiding unnecessary procedures.

The concern of overdiagnosis in mammography screening programs with a relatively low cancer-to-biopsy rate has increased. Over half of a million breast biopsies are performed annually in the United States. Flowers et al. suggested increasing the threshold for BI-RADS 4 breast lesions by recommending a 6-month follow-up for the lowest risk lesions to reduce biopsy rates and increase cancer-to-biopsy rates [14].

The increasing awareness of the potential of overdiagnosis is leading to the evaluation of new noninvasive imaging diagnostic tools to discriminate malignant from benign lesions. Ultrasound elastography and MR DWI are promising techniques to differentiate benign from malignant breast lesions [15].

Ultrasound elastography is used to measure tissue stiffness of a breast lesion. Benign lesions have lower stiffness compared to

malignant lesions. In shear-wave elastography, ultrasound captures the velocity of the shear waves that are generated in the breast tissue. Shear waves travel faster in hard tissue. The information obtained from the lesion is compared to the surrounding tissue and provides quantitative information. Elastography may be useful in evaluating BI-RADS 3 and 4A lesions, including complicated cysts [16]. However, elastography for the evaluation of breast lesions has some limitations. Variability may be relatively high because the elastogram may be affected by differences in degree and method of compression. Even more, lesions deeper than 2 cm are less accurately characterized.

With the ADC in MRI, a quantitative value is obtained independent of the degree of compression and the depth of the lesion [17].

The retrospective work by Satake et al., which included BI-RADS 4 and 5 lesions, found, by analyzing the subgroup of BI-RADS 4 lesions, that the ADC value was not a significant predictor of malignancy. They mention that seven of eight false positive results in their series were papillomas and cellular variations in these lesions that affect the ADC value [15]. In our series, we found one papilloma with an ADC value that exceeded the threshold.

Another issue to consider is the threshold, which according to the meta-analysis of Tsushima et al. is highly variable, with values ranging from 1.1 to $1.6 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ [18]. According to Nogueira et al., this variation could depend on the size and delineation of the ROI among other things [12]. We include two methods for measuring the ADC: the average of three small ROIs placed randomly within the lesion and the semiautomated technique based on the selected signal intensity in the lesion.

Even though both methods produced very similar results, we found that the most accurate method for differentiating benign and malignant BI-RADS 4 lesions was the semiautomated. Our values of sensitivity of 95% and specificity of 100% were higher than that previously reported in a meta-analysis by Tsushima et al., which reported a sensitivity of 89% and specificity of 77% [18].

In addition, we analyzed the subgroup of six axillary lymph nodes with abnormal morphology at ultrasound examination and found three lymph nodes positive for malignancy on pathological analysis with a mean ADC value of $0.92 \pm 0.04 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (0.89–0.97) when measured with the average of three small ROIs. A mean ADC value of $0.80 \pm 0.06 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (0.74–0.86) was found with the semiautomated ROI. Those negative for malignancy had a mean ADC value of $1.19 \pm 0.07 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (1.12–1.27) when measured with the average of three ROIs and a mean ADC value of $1.10 \pm 0.07 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (1.02–1.17) with the semiautomated ROI ($P > .05$), which is still controversial in comparison with the results previously reported in the literature [19,20].

We did not find a significant relationship between the ADC value and histological tumor grading in infiltrating ductal carcinomas, as compared to the statistically significant inverse correlation that was disclosed between the ADC value and the tumor grading in reviewed literature [21]. In our study, the sample of this histological subtype was small ($n = 10$), and it was not possible to correctly discriminate this association.

The number in our series is small. A multicenter trial with a larger number of subjects is required in order to validate our findings and determine the ADC value in BI-RADS 4 lesions that can be incorporated into clinical practice in the future.

The ADC value of malignant lesions was significantly lower than that of benign ones. We consider that the ADC value with a threshold of $1.08 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ is a useful tool to differentiate between benign and malignant BI-RADS 4 breast lesions.

If the MRI ADC value presented here is validated in future larger studies, unnecessary breast biopsies could be avoided. In addition, it is important to conduct more extensive research of the ADC value in the evaluation of axillary lymph nodes, since according to our results and those observed in other works, this is something that is still controversial.

Table 3
Comparison chart between mean of benign and malignant lesions

	Benign lesions ($n = 21$)	Malignant lesions ($n = 15$)	P value
Age, years ^a	48.05 (± 11.84)	60.07 (± 14.00)	<.001
Density pattern (ACR) ^b			>.05
a	0%	13.3%	
b	38.1%	60%	
c	52.4%	20%	
d	9.5%	6.7%	
Lesion size (mm) ^c	13mm (19.38)	13mm (17.27)	>.05
BI-RADS (ACR) ^b			<.001
4A	71.4%	6.7%	
4B	14.3%	26.6%	
4C	14.3%	66.7%	
ADC average of 3 ROIs ^a	$1.40 \pm 0.18 \times 10^{-3}$ mm^2/s	$0.86 \pm 0.16 \times 10^{-3}$ mm^2/s	<.001
ADC semiautomated ROI ^a	$1.41 \pm 0.22 \times 10^{-3}$ mm^2/s	$0.87 \pm 0.12 \times 10^{-3}$ mm^2/s	<.001

^a Mean and standard deviation.

^b American College of Radiology.

^c Median and mean rank.

Acknowledgments

We are grateful to the Coordinator of Statistics at the Facultad de Medicina of the UANL, Dr. Neri Alvarez-Villalobos for his support in the statistical analysis, and Dr. Sergio Lozano-Rodriguez for his help in editing the manuscript.

References

- [1] D'Orsi CJ, Siddes EA, Mendelson EB, Morris EA, Bassett LW, Böhm-Vélez M, Berg WA, Comstock CE, Lee CH. ACR BI-RADS Breast Imaging and Reporting Data System. Reston, VA: American College of Radiology; 2013.
- [2] Raza S, Goldkamp AI, Chikarmane SA, Birdwell RL. US of breast masses categorized as BI-RADS 3, 4, and 5: pictorial review of factors influencing clinical management. *Radiographics* 2010;30(5):1199–213.
- [3] Raza S, Chikarmane SA, Neilsen SS, Zorn LM, Birdwell RL. BI-RADS 3, 4, and 5 lesions: value of US in management–follow-up and outcome. *Radiology* 2008;248(3):773–81.
- [4] Al-Harethee W, Theodoropoulos G, Filippakis GM, Papapanagiotou I, Matiatou M, Georgiou G, Kalles V, Koulocheri D, Nonni A, Konstadoulakis MM, Manouras A, Zografos GC. Complications of percutaneous stereotactic vacuum assisted breast biopsy system utilizing radio frequency. *Eur J Radiol* 2013;82(4):623–6.
- [5] Woodhams R, Ramadan S, Stanwell P, Sakamoto S, Hata H, Ozaki M, Kan S, Inoue Y. Diffusion-weighted imaging of the breast: principles and clinical applications. *Radiographics* 2011;31(4):1059–84.
- [6] Englander SA, Ulug AM, Brem R, Glidson JD, van Zijl PC. Diffusion imaging of human breast. *NMR Biomed* 1997;10(7):348–52.
- [7] Guo Y, Cai YQ, Cai ZL, Gao YG, An NY, Ma L, Mahankali S, Gao JH. Differentiation of clinically benign and malignant breast lesions using diffusion-weighted imaging. *J Magn Reson Imaging* 2002;16(2):172–8.
- [8] Luo JD, Liu YY, Zhang XL, Shi LC. Application of diffusion weighted magnetic resonance imaging to differential diagnosis of breast diseases. *Ai Zheng* 2007;26(2):168–71.
- [9] Marini C, Iacconi C, Giannelli M, Cioti A, Moretti M, Bartolozzi C. Quantitative diffusion weighted MR imaging in the differential diagnosis of breast lesion. *Eur Radiol* 2007;17(10):2646–55.
- [10] Barcelo J, Vilanova JC, Albanell J, Ferrer J, Castaner F, Viejo N, Argelaguet M. Breast MRI: the usefulness of diffusion-weighted sequences for differentiating between benign and malignant lesions. *Radiologia* 2009;51(5):469–76.
- [11] Parsian S, Raibar H, Allison KH, Demartini WB, Olson ML, Lehman CD, Partridge SC. Nonmalignant breast lesions: ADCs of benign and high-risk subtypes assessed as false-positive at dynamic enhanced MR imaging. *Radiology* 2012;265(3):696–706.
- [12] Nogueira L, Brandão S, Matos E, Nunes RG, Loureiro J, Ferreira HA, Ramos I. Diffusion-weighted imaging: determination of the best pair of b-values to discriminate breast lesions. *Br J Radiol* 2014;87:20130807.
- [13] Nogueira L, Brandão S, Matos E, Nunes RG, Ferreira HA, Loureiro J, Ramos I. Diffusion-weighted breast imaging at 3 T: preliminary experience. *Clin Radiol* 2014;69(4):378–84.
- [14] Flowers CI, O'Donoghue C, Moore D, Goss A, Kim D, Kim JH, Elias SG, Fridland J, Esserman LJ. Reducing false-positive biopsies: a pilot study to reduce benign biopsy rates for BI-RADS 4A/B assessments through testing risk stratification and new thresholds for intervention. *Breast Cancer Res Treat* 2013;139(3):769–77.
- [15] Satake H, Nishio A, Ikeda M, Ishigaki S, Shimamoto K, Hirano M, Naganawa S. Predictive value for malignancy of suspicious breast masses of BI-RADS categories 4 and 5 using ultrasound elastography and MR diffusion-weighted imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2011;196(1):202–9.
- [16] Berg WA, Cosgrove DO, Dore CJ, Schafer FK, Svensson WE, Hooley RJ, Ohlinger R, Mendelson EB, Balu-Maestro C, Locatelli M, Tourasse C, Cavanaugh BC, Juhani V, Stavros AT, Tardivon A, Gay J, Henry JP, Cohen-Bacrie C. Shear-wave elastography improves the specificity of breast US: the BE1 multinational study of 939 masses. *Radiology* 2012;262(2):435–49.
- [17] Hooley RJ, Scoult LM, Philpotts LE. Breast ultrasonography: state of the art. *Radiology* 2013;268(3):642–59.
- [18] Tsushima Y, Takahashi-Taketomi A, Endo K. Magnetic resonance (MR) differential diagnosis of breast tumors using apparent diffusion coefficient (ADC) on 1.5-T. *J Magn Reson Imaging* 2009;30(2):249–55.
- [19] Kim JK, Kim KA, Park BW, Kim N, Cho KS. Feasibility of diffusion-weighted imaging in the differentiation of metastatic from nonmetastatic lymph nodes: early experience. *J Magn Reson Imaging* 2008;28(3):714–9.
- [20] Kamitani T, Hatakenaka M, Yabuuchi H, Matsuo Y, Fujita N, Jinnouchi M, Nagao M, Shirahane K, Tokunaga E, Honda H. Detection of axillary node metastasis using diffusion-weighted MRI in breast cancer. *Clin Imaging* 2013;37(1):56–61.
- [21] Costantini M, Belli P, Rinaldi P, Bufi E, Giardina G, Franceschini G, Petrone G, Bonomo L. Diffusion-weighted imaging in breast cancer: relationship between apparent diffusion coefficient and tumour aggressiveness. *Clin Radiol* 2010;65(12):1005–12.

Capítulo X

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Soares JM, Marques P, Alves V, Sousa N. A hitchhiker's guide to diffusion tensor imaging. *Front Neurosci.* 2013;7(7 MAR):1-14.
doi:10.3389/fnins.2013.00031.
2. Woodhams R, Ramadan S, Stanwell P, et al. Diffusion-weighted Imaging of the Breast : Principles and Clinical Applications. *Radiographics.* 2011;31(4):1059-1084. doi:10.1148/rg.314105160/-/DC1.
3. Jensen LR, Garzon B, Heldahl MG, Bathen TF, Lundgren S, Gribbestad IS. Diffusion-Weighted and Dynamic Contrast- Enhanced MRI in Evaluation of Early Treatment Effects During Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Patients. *J Magn Reson Imaging.* 2011;1109:1099-1109.
doi:10.1002/jmri.22726.
4. Englander SA, Ulu AM, Brem R, Glickson JD, Zijl PCM Van. Diffusion Imaging of Human Breast †. *NMR Biomed.* 1997;10:348-352.
5. Ramirez-Galvan YA, Cardona-Huerta S, Ibarra-Fombona E, Elizondo-Riojas G. Apparent diffusion coefficient (ADC) value to evaluate BI-RADS 4 breast lesions: correlation with pathological findings. *Clin Imaging.* 2015;39(1):51-55. doi:10.1016/j.clinimag.2014.09.015.

6. Boughey JC, Peintinger F, Meric-Bernstam F, et al. Impact of Preoperative Versus Postoperative Chemotherapy on the Extent and Number of Surgical Procedures in Patients Treated in Randomized Clinical Trials for Breast Cancer. *Ann Surg.* 2006;244(3):464-470.
doi:10.1097/01.sla.0000234897.38950.5c.
7. Ogston KN, Miller ID, Payne S, et al. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *The Breast.* 2003;9776:320-327.
doi:10.1016/S0960-9776(03)00106-1.
8. Lobbes M, Prevos R, Smidt M. Response monitoring of breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy using breast MRI – a review of current knowledge. *J Cancer Ther Res.* 2012. doi:10.7243/2049-7962-1-34.
9. Sawyers CL. The cancer biomarker problem. *Nature.* 2008;452(7187):548-552. doi:10.1038/nature06913.
10. Tan DSW, Thomas G V, Garrett MD, et al. Biomarker-Driven Early Clinical Trials in Oncology: A Paradigm Shift in Drug Development. *Cancer J.* 2009;15(5):406-420. doi:10.1097/PPO.0b013e3181bd0445.
11. Van Beers BE, Vilgrain V. Biomarkers in abdominal imaging. *Abdom Imaging.* 2009;34(6):663-667. doi:10.1007/s00261-008-9480-9.
12. Rezai P, Pisaneschi MJ, Feng C, Yaghmai V. A Radiologist's Guide to

Treatment Response Criteria in Oncologic Imaging: Anatomic Imaging Biomarkers. *Am J Roentgenol*. 2013;201(2):237-245.

doi:10.2214/AJR.12.9862.

13. Sadeghi-Naini A, Vorauer E, Chin L, et al. Early detection of chemotherapy-refractory patients by monitoring textural alterations in diffuse optical spectroscopic images. *Med Phys*. 2015;42(November):6130-6146. doi:10.1118/1.4931603.
14. Sadeghi-Naini A, Papanicolau N, Falou O, et al. Quantitative Ultrasound Evaluation of Tumor Cell Death Response in Locally Advanced Breast Cancer Patients Receiving Chemotherapy. *Clin Cancer Res*. 2013;19(8):2163-2175. doi:10.1158/1078-0432.CCR-12-2965.
15. Falou O, Sadeghi-Naini A, Prematilake S, et al. Evaluation of Neoadjuvant Chemotherapy Response in Women with Locally Advanced Breast Cancer Using Ultrasound Elastography. *Transl Oncol*. 2013;6(1):17-24. doi:10.1593/tlo.12412.
16. Pio BS, Park CK, Pietras R, et al. Usefulness of 3'-[F-18]Fluoro-3'-deoxythymidine with Positron Emission Tomography in Predicting Breast Cancer Response to Therapy. *Mol Imaging Biol*. 2006;29(December 2005):36-42. doi:10.1007/s11307-005-0029-9.
17. Chou C-P, Wu M-T, Chang H-T, et al. Monitoring Breast Cancer Response to Neoadjuvant Systemic Chemotherapy Using Parametric Contrast-Enhanced MRI: A Pilot Study. *Acad Radiol*. 2007;14(5):561-573.

doi:10.1016/j.acra.2007.02.005.

18. Ahmed A, Gibbs P, Pickles M, Turnbull L. Texture Analysis in Assessment and Prediction of Chemotherapy Response in Breast Cancer. *J Magn Reson Imaging*. 2013;101(38):89-101. doi:10.1002/jmri.23971.
19. Cheung YC, Chen SC, Su MY, et al. Monitoring the size and response of locally advanced breast cancers to neoadjuvant chemotherapy (weekly paclitaxel and epirubicin) with serial enhanced MRI. *Breast Cancer Res Treat*. 2003;78(1):51-58. doi:10.1023/A:1022153327339.
20. Rieber A, Brambs H-J, Gabelmann A, Heilmann V, Kreienberg R, Kühn T. Breast MRI for monitoring response of primary breast cancer to neoadjuvant chemotherapy. *Eur Radiol*. 2002;12:1711-1719. doi:10.1007/s00330-001-1233-x.
21. Gilles R, Guinebreti J, Toussaint C, et al. Locally Advanced Breast Cancer : Contrast-enhanced Subtraction MRI Imaging of Response to Preoperative Chemotherapy. *Radiology*. 1994;191:633-638. doi:10.1148/radiology.191.3.8184039.
22. Witney T, Kettunen M, Hu D, et al. Detecting treatment response in a model of human breast adenocarcinoma using hyperpolarised [1-13 C] pyruvate and [1,4-13 C2] fumarate. *Br J Cancer*. 2010;(103):1400-1406. doi:10.1038/sj.bjc.6605945.
23. Jagannathan NR, Kumar M, Seenu V, et al. Evaluation of total choline from

- in-vivo volume localized proton MR spectroscopy and its response to neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer. *Br J Cancer*. 2001;84(May 1999):1016-1022. doi:10.1054/bjoc.2000.1711.
24. Tardivon AA, Ollivier L, Khoury C El, Thibault F. Monitoring therapeutic efficacy in breast carcinomas. *Eur Radiol*. 2006;16:2549-2558. doi:10.1007/s00330-006-0317-z.
 25. Larkin TJ, Canuto HC, Kettunen MI, et al. Analysis of Image Heterogeneity Using 2D Minkowski Functionals Detects Tumor Responses to Treatment. *Magn Reson Med*. 2014;410(71):402-410. doi:10.1002/mrm.24644.
 26. Pickles MD, Gibbs P, Lowry M, Turnbull LW. Diffusion changes precede size reduction in neoadjuvant treatment of breast cancer. *Magn Reson Imaging*. 2006;24:843-847. doi:10.1016/j.mri.2005.11.005.
 27. Sharma U, Kalathil K, Danishad A, Seenu V, Jagannathan NR. Longitudinal study of the assessment by MRI and diffusion-weighted imaging of tumor response in patients with locally advanced breast cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy. *NMR Biomed*. 2009;22(December 2007):104-113. doi:10.1002/nbm.1245.
 28. Gutiérrez-Sánchez JB, Montemayor-Martínez A, Ornelas-Cortinas G, et al. Caso clínico Utilidad del carbón activado en el marcaje de mama. *Med Univ*. 2009;11(42):55-59.
 29. Grimm LJ. Breast MRI Radiogenomics : Current Status and Research

Implications. *J Magn Reson Imaging*. 2016;43(6):1269-1278.
doi:10.1002/jmri.25116.

30. Liu S, Ren R, Chen Z, et al. Diffusion-Weighted Imaging in Assessing Pathological Response of Tumor in Breast Cancer Subtype to Neoadjuvant Chemotherapy. *J Magn Reson Imaging*. 2015;42(3):779-787.
doi:10.1002/jmri.24843.
31. Masuda N, Lee S-J, Ohtani S, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med*. 2017;376(22):2147-2159. doi:10.1056/NEJMoa1612645.
32. Teshome M, Kuerer HM. Breast conserving surgery and locoregional control after neoadjuvant chemotherapy. *EJSO*. 2017;43(5):865-874.
doi:10.1016/j.ejso.2017.02.002.

Capítulo XI

11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Yazmín Aseret Ramírez Galván

Candidata para el grado de
Doctor en Medicina

Tesis: COEFICIENTE APARENTE DE DIFUSIÓN (ADC) EN RESONANCIA MAGNÉTICA DE MAMA COMO INDICADOR PREDICTIVO DE RESPUESTA PATOLÓGICA A LA QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA

Campo de Estudio: Ciencias de la Salud

Datos Personales: Nacida en Monterrey, Nuevo León, el 15 de Abril de 1983, hija del Sr. Martín Ramírez Nuncio y de la Sra. María Teresa Galván Jiménez.

Educación: Egresada de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León, grado obtenido Médico Cirujano y Partero en 2006 con mención honorífica, 2º lugar del 5º año de la carrera. Egresada de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario “Dr. José E. González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León, grado obtenido Especialista en Radiología en 2011.

Experiencia Profesional: Profesora de Pregrado y Posgrado del Departamento de Radiología de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario “Dr. José E. González” de la UANL desde el 16 de Abril de 2012 a la fecha.