

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA



“Correlación del Coeficiente Aparente de Difusión en Resonancia Magnética con el Ki-67 en pacientes con cáncer de mama”

POR

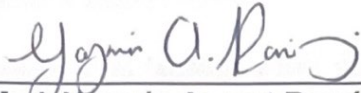
DRA. AURORA ELOISA MERCADO SÁNCHEZ

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN IMAGENOLOGÍA DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA**

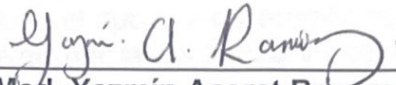
AGOSTO, 2022

“Correlación del Coeficiente Aparente de Difusión en Resonancia Magnética con el Ki-67 en pacientes con cáncer de mama”

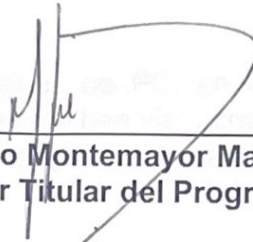
Aprobación de la tesis:



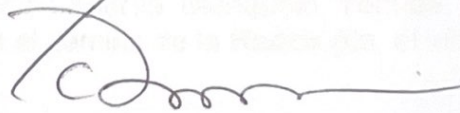
Dra. Med. Yazmín Aseret Ramírez Galván
Director de la tesis



Dra. Med. Yazmín Aseret Ramírez Galván
Coordinador de Enseñanza e Investigación



Dr. Alberto Montemayor Martínez
Profesor Titular del Programa



Dr. Med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

Gracias a Dios.

Gracias a mis padres, Eloy Mercado y Leticia Sánchez Soto, por ser mi inspiración y mi apoyo incondicional en cada una de las etapas de mi vida, sin ellos nada hubiera sido posible.

Este trabajo esta dedicado a mi familia, a mis abuelos Rafael Sánchez (†) y Hortensia Soto y en especial a sobrinos Mason, Eloy, Santiago y Leonardo, quienes llegaron para llenarnos de felicidad.

A mis maestros, por todo el apoyo y las enseñanzas, en especial a la Dra. Yasmín Ramírez Galván por la confianza y paciencia para la realización de este proyecto y por guiarme en la Imagen de mama.

A Xavier, por el apoyo incondicional, por inspirarme y motivarme para ser mejor cada día.

A mis rondaniñas, a mis amigos de PE; en especial a Carmen, Eve, Carla, Casey y Cecilia, quienes me han visto crecer, me han acompañado en los días buenos y malos, los que me hacen reír hasta llorar y siempre tienen palabras de aliento.

A mis hermanos de generación Andrea, Blanqueto, Yehuda, Ulises, Diego e Israel, crecimos juntos en el camino de la Radiología, el vínculo que nos une perdurará.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESÚMEN	VIII
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN	IX
Capítulo III	
3. HIPÓTESIS	XV
Capítulo IV	
4. OBJETIVOS	XVI
Capítulo V	
5. MATERIAL Y MÉTODOS	XVII
Capítulo VI	
6. RESULTADOS	XX
Capítulo VII	
7. DISCUSIÓN	XXI
Capítulo VIII	
8. CONCLUSIÓN	XXIII

Capítulo IX

9. ANEXOS

XXIV

Capítulo X

10. BIBLIOGRAFÍA

XXVII

Capítulo XI

11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

XXIX

INDICE DE TABLAS

Tabla	Página
Tabla 1.- Hallazgos de presentación morfológica.	XXIV
Tabla 2.- Tamaño de lesión.	XXIV
Tabla 3.- Categorías de BI-RADS	XXIV
Tabla 4.- Diagnóstico histopatológico	XXV
Tabla 5. Correlación Ki-67 y ADC.	XXV

INDICE DE FIGURAS

Figura	Página
Figura 1. Ejemplo	XXVI

LISTA DE ABREVIATURAS

BIRADS: Breast Imaging Reporting and Data System

RM: Resonancia magnética.

DWI: Difusión.

ADC: Coeficiente Aparente de Difusión.

mm²/s: milímetros cuadrados por segundo.

ROI: región de interés.

EUSOBI: European Society of Breast Radiology

RE: Receptores de estrógeno.

RP: Receptores de progesterona.

HER2: receptor 2 del factor de crecimiento humano.

CAPÍTULO I

1.- RESUMEN

Introducción: el cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente en la mujer a nivel mundial y representa la primera causa de muerte por cáncer en la mujer. En nuestro país, México, es la tercera causa de muerte por cáncer. Existen diferentes esfuerzos para la detección oportuna y tratamiento del mismo. La mamografía y el ultrasonido mamario forman parte de los estudios de imagen convencionales para la evaluación del cáncer de mama. La resonancia magnética es una herramienta complementaria para el diagnóstico, estadificación, seguimiento y evaluación de respuesta a tratamiento, nos da información morfológica y funcional de las lesiones evaluadas. La secuencia de difusión (DWI), es una técnica funcional, cuantitativa, no invasiva y una de sus fortalezas es el coeficiente aparente de difusión (ADC) que refleja la celularidad de los tejidos. Uno de los marcadores biológicos evaluados por inmunohistoquímica es el índice de proliferación celular Ki-67, el cual se ha utilizado en la evaluación de la proliferación tumoral.

Objetivo: Determinar el papel de la imagenología ponderada por DWI en la detección de cáncer de mama y correlacionar el valor del Coeficiente Aparente de Difusión (ADC) con el índice de proliferación celular Ki-67.

Material y métodos: se trata de un estudio de prueba diagnóstica, prospectivo, transversal, analítico, con un total de 40 pacientes categorizadas como BI-RADS 4 y 5 y con diagnóstico de cáncer de mama, a las cuales se les realizó un estudio de RM simple de mama, donde en el post procesamiento, realizado por dos observadores, se realizaron mediciones del ADC y se correlacionó con los valores reportados del índice de Ki-67.

Resultados: Se evaluaron 40 pacientes, de las cuales solo se obtuvieron 18 valores del índice de Ki-67 de 40 pacientes, lo que constituyó una limitante para el análisis estadístico, se encontró una media del índice de Ki-67 de 24.11% (SD 25.18) y una media del ADC del lector A de $0.77 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (SD 0.11) y del lector B de $0.81 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (SD 0.22), no encontrando una correlación positiva con los valores de ADC en ambos observadores.

Conclusión: La resonancia magnética en la evaluación del cáncer de mama, nos brinda información morfológica y funcional. El valor del coeficiente aparente de difusión en cáncer de mama traduce la celularidad del tejido mamario, si bien existe información en la literatura sobre el valor del índice de proliferación celular Ki-67 en el cáncer de mama, en nuestro estudio tuvimos la limitante del tamaño de muestra que no permitió la adecuada correlación con los valores de ADC, por lo que se necesita estudios con una muestra mayor.

CAPÍTULO II

2- INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama, a nivel mundial, es el tumor más frecuente y la causa de muerte más común en mujeres que fallecen por neoplasia maligna, por lo que los esfuerzos de la comunidad científica persisten para disminuir estas cifras y determinar las características tumorales que otorgan un peor pronóstico, predecir la biología tumoral y poder seleccionar la mejor opción terapéutica de manera individualizada y obtener un mejor resultado. El estudio de las lesiones de mama de manera no invasiva es de vital importancia y es una ventana de oportunidad para orientar a la conducta a seguir en cada paciente.

Antecedentes

En la actualidad el cáncer es la tercera causa de mortalidad en México, a nivel mundial el cáncer de mama es el tumor más frecuente y la causa de muerte más común en mujeres que fallecen por neoplasia maligna. Se estima que cada año se diagnostican cerca de 1.67 millones de mujeres con cáncer de mama y 522,000 pacientes fallecen por esta enfermedad. En las últimas décadas, en México, se ha visto un incremento en su incidencia y mortalidad, observando en el año 2000, 10.76 casos por cada 100,000 llegando en el 2013 a 26.1 por cada 100,000 mujeres mayores de 25 años, algunos de los factores que han influido en este incremento considerable van desde el envejecimiento poblacional, cambios en los estilos de vida y alimentación, mayor acceso a la educación y fuentes de información, las carencias en el sistema de tamizaje nacional y falta de recursos humanos y materiales, entre otros. (1)

El uso de estudios de imagen como la mamografía, el ultrasonido, la resonancia magnética, permiten la detección, caracterización, evaluación de la extensión de la enfermedad, así como dar seguimiento a las lesiones mamarias. El estudio considerado como estándar de oro para el tamizaje del cáncer de mama es la mamografía, es la única modalidad de imagen que ha demostrado un impacto en la reducción de la mortalidad de esta enfermedad hasta un 30% aproximadamente. Algunas de sus limitantes es la evaluación de mamas de alta densidad. (1)

El ultrasonido de mama es una de las modalidades de imagen complementaria, que no utiliza radiación ionizante, utilizada para una mayor caracterización de lesiones, de gran utilidad en mamas con tejido denso por mamografía, para la diferenciación de lesiones sólidas de las quísticas, para la valoración sobre la vascularidad y elasticidad de las mismas, así como para evaluar la extensión de la enfermedad y como guía para obtener muestras diagnósticas, entre otras.

La resonancia magnética es otro de los métodos de imagen complementaria de la mamografía y el ultrasonido, con una mayor resolución espacial, sin utilizar radiación ionizante; la cual mediante sus técnicas de adquisición con medio de contraste intravenoso aporta información morfológica y funcional de las lesiones mamarias; es usada en el diagnóstico, caracterización y estadificación del

cáncer de mama, evaluación de enfermedad multicéntrica y multifocal, evaluación del estatus ganglionar axilar. La RM ha demostrado una sensibilidad diagnóstica de hasta 90% y una especificidad de hasta 89% (1).

Actualmente otra de las áreas de interés del uso de la resonancia de mama es en el tamizaje y vigilancia de mujeres de alto riesgo, con antecedentes heredofamiliares y personales de cáncer de mama; así como también para la planeación del tratamiento quirúrgico, evaluar la recurrencia de la enfermedad, en la caracterización de lesiones con resultado inconcluso por métodos convencionales, búsqueda de cáncer oculto y evaluación de quimioterapia neoadyuvante.

De acuerdo a la literatura, se ha descrito que mediante los estudios de imagen se puede, no solo documentar lesiones mamarias, si no también predecir características histopatológicas de las mismas. La integración de biomarcadores por estudios de imagen en la práctica clínica nos permite evaluar los mecanismos de fisiopatología de manera no invasiva, propiedades que influirán en la toma de decisiones de tratamiento, pronóstico y respuesta al tratamiento. (4)

La técnica de imagen ponderada por Difusión (DWI), es una técnica funcional, cuantitativa, no invasiva, que se adquiere en corto tiempo y sin la necesidad de inyectar medio de contraste, la cual se ha integrado al protocolo estándar de RM de mama para aumentar su especificidad y sensibilidad.

La difusión es el proceso de movimiento de las moléculas de agua en un medio determinado. Las imágenes de difusión se basan en la capacidad de detectar el movimiento microscópico aleatorio de las moléculas de agua libre (movimiento browniano) en el espacio intersticial; la movilidad o difusión esta limitada por componentes intracelulares y extracelulares. El movimiento microscópico incluye la difusión molecular del agua, la microcirculación de la sangre en los sistemas capilares, por lo tanto, la difusión como la perfusión pueden afectar los valores del coeficiente aparente de difusión (4,9).

El grado de difusión en un tejido esta inversamente relacionado con la celularidad del tejido y la integridad de la membrana celular; nos brinda información cuantitativa sobre la disposición y celularidad del tejido.

La técnica de difusión ha sido una técnica de complemento de los estudios de resonancia magnética de la mama, con múltiples utilidades como en la diferenciación entre lesiones benignas y malignas, así como lesiones in situ de lesiones invasivas, además de un uso potencial en la predicción de respuesta y monitorización de tratamiento neoadyuvante; mejora la caracterización de las lesiones detectadas en la resonancia, independientemente de la indicación clínica de la misma, incluyendo resonancias de mama para estadificación preoperatoria de cáncer de mama conocido uni o bilateral, monitoreo de terapia sistémica, evaluación de carcinomas de origen primario desconocido, entre

otras; con el fin de disminuir el número de biopsias innecesarias de lesiones benignas de la mama. (11)

Baltzer et al., como parte de European Society of Breast Radiology (EUSOBI) establece en el grupo de trabajo internacional de DWI en mama, cuyo objetivo es el promover el uso de la DWI en la practica clínica, definir los estándares para la guía práctica y aplicación clínica de la DWI y generar un consenso óptimo de los métodos de procesamiento de imagen, análisis, visualización e interpretación de la DWI en imagen de mama; describieron desde los parámetros de adquisición del estudio hasta la interpretación de los hallazgos encontrados en la secuencia de DWI. En este estudio concluyeron que se debe de considerar a la DWI como una parte esencial del protocolo multiparamétrico de la RM de mama, además que se seguirá trabajando para lograr la unificación de las recomendaciones técnicas, protocolos de adquisición y métodos de calidad. (11)

Una de las fortalezas de la técnica de difusión es el Coeficiente Aparente de Difusión, el cual es un reflejo de la difusión de las moléculas de agua en el tejido y nos brinda una medida cuantitativa de la misma. Debido a que el ambiente que refleja la celularidad y la difusión de las moléculas es muy complejo y variable, el concepto de un solo coeficiente de difusión es debatible, por lo que se describe mejor como un coeficiente “aparente”. (4)

El ADC describe el área promedio ocupada por molécula de agua por unidad de tiempo expresada en mm^2/s . Los valores de b aceptados o recomendados para la adquisición de la secuencia de DWI y la mejor evaluación del ADC van de 50 a $800 \text{ s}/\text{mm}^2$, sin embargo, aún se requieren de estudios de investigación para llegar a un protocolo estandarizado ideal. Las lesiones malignas mamarias se observan hiperintensas en secuencia de DWI e hipointensas en el mapa de ADC comparados con el tejido Fibroglandular normal (4)

Se ha descrito también en la literatura que el valor de ADC puede ser influido por factores hormonales fisiológicos como la fase de ciclo menstrual, la lactancia y el estado menopáusico de las pacientes, por lo que se deberá de tomar en cuenta y recopilar esta información durante el interrogatorio clínico previo a la adquisición del estudio (4).

El valor de ADC de una lesión se obtiene mediante el marcaje de una región de interés o ROI sobre la lesión, en el mapa de ADC, el cual deberá de posicionarse sobre el centro de la misma, en la porción con el ADC más bajo, la cual según la literatura se ha sugerido es la porción más activa de la lesión, la cual nos dará información más acertada para diferenciar entre benigno y maligno, además deberá de contener por lo menos 3 voxels, evitando artefactos, tejido necrótico o hemorrágico; posteriormente se documenta el valor de la media del ADC. El valor cuantitativo del coeficiente aparente de difusión combinado con un tiempo de adquisición relativamente corto, de hasta 5 minutos, lo cual lo hace un candidato ideal de biomarcador por imagen (11).

La medición del valor del coeficiente aparente de difusión se divide en muy bajo $\leq 0.9 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, bajo $0.9\text{--}1.3 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, intermedio $1.3\text{--}1.7 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, alto $1.7\text{--}2.1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ y muy alto $> 2.1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. (11,12)

El Coeficiente de Aparente de Difusión se ha demostrado ser menor en lesiones malignas comparado con el parénquima normal o lesiones benignas, y esto es debido al efecto de la alta densidad celular, es uno de los parámetros de imagen que se consideran como alternativa de biomarcador de la actividad de proliferación celular en cáncer de mama para la práctica clínica. (4)

Las imágenes de difusión y el cálculo del Coeficiente Aparente de Difusión son herramientas para la caracterización de lesiones benignas y malignas de la mama, se usan de manera habitual debido a que no requiere el uso de contraste, no interfiere en el estudio dinámico de la mama y se adquieren de forma sencilla.

Partridge et al. (2009), realizó un estudio con el objetivo de determinar el uso del ADC en la diferenciación de lesiones benignas y malignas de la mama. En este estudio incluyó 91 mujeres con 116 lesiones de mama a quienes se les realizó RM de mama con secuencia de DWI con valor de b de 0 y $600 \text{ s}/\text{mm}^2$ posteriormente se realizó el cálculo del ADC de dichas lesiones y se observaron las diferencias de los diferentes valores entre las lesiones benignas y malignas; dentro de sus resultados se encontró que los valores promedio de ADC fueron significativamente menores para las lesiones malignas comparado con las lesiones benignas. (8)

El valor de ADC como factor pronóstico ha estado en constante investigación dentro de la comunidad médica, al correlacionarlo con valores de factores pronóstico tradicionales, obteniendo resultados variables a la fecha; con una tendencia a demostrar relación con características de mayor agresividad tumoral, lo que es de utilidad para la planeación del mejor tratamiento de manera individualizada. (4)

El estudio histopatológico es el estándar de oro en el diagnóstico de cáncer de mama; las biopsias percutáneas con aguja de corte y sistemas de aspiración guiados por imagen son el método de elección en lesiones con sospecha de malignidad.

El cáncer de mama es un tumor heterogéneo que tiene un comportamiento, respuesta al tratamiento y pronóstico variables. Los factores pronósticos tradicionales incluyen: el estado de los ganglios linfáticos axilares, el tamaño del tumor y el grado histológico tumoral. Los factores de pronóstico molecular incluyen Ki-67, ER, PR y HER2. El grado histológico del tumor y el índice de proliferación Ki-67, reflejan la celularidad y se ha especulado que afectan el valor de ADC. (3,4)

Los parámetros que actualmente definen las recomendaciones terapéuticas son: los receptores de estrógeno, los receptores de progesterona y el factor de crecimiento epidérmico en humanos.

El antígeno Ki-67 fue identificado por primera vez por Gerdes en 1980. Se encuentra principalmente en la corteza del nucléolo durante la interfase y durante la mitosis se asocia en la periferia de los cromosomas. Tiene un rol importante en la división celular y su expresión varía en las diferentes fases del ciclo celular (G1, S y G2), alcanzando su pico en la mitosis. El índice de Ki-67 representa la proliferación tumoral. (5,7,16).

La proliferación celular descontrolada es un sello distintivo del cáncer. El análisis inmunohistoquímico de las células con marcaje para el antígeno Ki-67, ha sido ampliamente usado como método para comparar la proliferación tumoral, con diferentes usos tanto en el pronóstico, predicción de respuesta relativa o resistencia a quimioterapia o terapia hormonal, estimación de riesgo residual en pacientes con terapia estándar y como biomarcador de eficacia de tratamiento mediante evaluación antes, durante y después del tratamiento neoadyuvante. Teniendo como corte 25% para definir un índice de proliferación alto o bajo, el cual puede variar de laboratorio a laboratorio. (6, 17).

El Ki-67 es un biomarcador bien establecido para cáncer de mama, el cual se ha descrito como factor pronóstico y de respuesta a tratamiento, se ha estudiado como valor pronóstico de supervivencia general y de enfermedad a distancia al ser evaluado antes y después del tratamiento neoadyuvante, siendo reflejo de la actividad tumoral antes del tratamiento y la actividad tumoral de la tumoración residual respectivamente, lo que representa implicaciones clínicas de importancia al definir la conducta terapéutica a seguir de cada paciente, por lo que podría ser de importancia predecir de manera no invasiva la expresión de éste biomarcador mediante las bases de imagenología (16).

El Coeficiente Aparente de Difusión, reflejo de celularidad en el tejido, podría utilizarse como un valor estimado del índice del Ki-67, por lo que sería una alternativa no invasiva de biomarcador de la actividad de proliferación celular en cáncer de mama para la práctica clínica.

Un biomarcador es una característica que es medida objetivamente y evaluada como un indicador normal de procesos biológicos, procesos patogénicos o respuestas biológicas a una intervención terapéutica. De ahí se deriva el concepto de Biomarcador Cuantitativo por Imagen, el cual se define como una característica objetiva, derivada de una imagen in vivo, medida en un radio o escala de intervalo, como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patológicos o respuesta a una intervención terapéutica; la extracción de características medibles de imágenes médicas para la evaluación de normalidad y severidad, grado de cambio, estatus de una enfermedad o lesión,

diferenciación de una condición crónica en relación con la normalidad, los cuales se utilizan en la investigación clínica para el mejor cuidado del paciente.(20)

Un índice alto de Ki-67 se ha asociado con pobre pronóstico y con metástasis ganglionar. S Y Choi et al., en su estudio encontró que la medida del ADC fue significativamente mas baja en casos con un índice de Ki-67 positivo comparado con los casos negativos, lo que podría indicar que el Ki 67 como un marcador de aumento de la celularidad que correlaciona con valores bajos del Coeficiente Aparente de difusión. (17)

CAPÍTULO III

3.- HIPÓTESIS

- Existe correlación entre el valor cuantitativo del coeficiente aparente de difusión y el índice de Ki67.
- Hipótesis nula: No hay correlación entre el valor cuantitativo del coeficiente aparente de difusión y el índice de Ki67.

CAPÍTULO IV

4.- OBJETIVOS

Objetivo General

Determinar el valor de la imagen ponderada por difusión (DWI) en la detección de cáncer de mama y correlacionar el valor del Coeficiente Aparente de Difusión (ADC) con el índice de proliferación celular Ki-67 como una prueba diagnóstica no invasiva.

Objetivos específicos

- Determinar si existe una correlación y diferencia significativa entre el valor cuantitativo del Coeficiente Aparente de Difusión con el índice de proliferación celular tumoral Ki67 en cáncer de mama.
- Determinar la utilidad del valor del Coeficiente Aparente de Difusión como un biomarcador por imagen para prueba diagnóstica.

CAPÍTULO V

5.- MATERIAL Y MÉTODOS

1) Diseño metodológico

Se trata de un estudio de prueba diagnóstica, prospectivo, transversal; en el se tomarán en cuenta pacientes que fueron categorizadas como BI-RADS 4 o 5 mediante estudios convencionales de mama, mamografía bilateral y ultrasonido mamario, las cuales se someterán al estudio de resonancia magnética simple de mama, previo a la toma de biopsia para el diagnóstico histopatológico, de acuerdo al protocolo habitual con referencia a colaboradores del Departamento de Patología, donde se realizará el análisis del índice de Ki67.

Pacientes

En el estudio se invitaron a participar a un total de 82 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión del protocolo, todas las pacientes proporcionaron su consentimiento informado. Del total de las pacientes enroladas solamente 40 obtuvieron un resultado histopatológico positivo para malignidad, las cuales son el objeto de estudio en este protocolo; el resto de las pacientes obtuvieron un resultado histopatológico negativo para malignidad, por lo que fueron consideradas como fallo de escrutinio.

Adquisición de la RM

Se realizó la resonancia magnética simple de mama en posición prona en un equipo de Resonancia Magnética Nuclear marca Phillips, modelo INGENIA, 3 Tesla, Software 5.7.1/5.7.2; nuestro protocolo incluía las secuencias de T2, T1, THRIVE y Difusión con valores de $b=0$ y $b= 800$ s/mm² ($b=800$ y $b=1000$) en cortes axiales.

Procesamiento

Posteriormente se realizó el post procesamiento de las imágenes de RM mediante la cuantificación del ADC por dos observadores, el lector A siendo un residente de cuarto año y el Lector B un radiólogo de mama con experiencia en RM de mama, ambos del Centro Universitario de Imagen Diagnóstica en una estación de trabajo IntelliSpace versión 7 (Phillips, Best, The Netherlands) mediante el software MR Diffusion (Phillips, Best, The Netherlands). Para la medición del ADC, nuestro método se basó mediante el marcaje con un ROI en forma de elipse, cada lector realizó tres medidas por lesión, tratando de evitar las zonas quísticas o sugestivas de necrosis, por último se obtuvo un valor promedio de las tres mediciones de ADC obtenidas. Los valores de ADC se categorizaron de acuerdo a los valores internacionales conocidos y documentados por la EUSOBI, quien los divide en muy bajo, bajo, intermedio, alto y muy alto, según sea el caso.

El análisis del índice de Ki-67 de cada lesión se realizó mediante inmunohistoquímica de acuerdo al protocolo habitual realizado en el Departamento de Patología. Se considero como valor de corte un valor de <15% para bajo grado y un valor de >15% para alto grado.

Consentimiento informado.

El investigador principal y/o el tesista le explicó de manera clara y concisa al paciente sobre la existencia de un protocolo de investigación en el cual se busca encontrar más información sobre la naturaleza celular de los tumores en mama mediante técnicas de estudios de imagen no invasivos, se les invitó a participar, especificándole detalladamente los riesgos y beneficios de su participación, la cual no les generó ningún costo, se contestaron todas sus dudas sobre el protocolo de investigación, se les entregó el formato de consentimiento informado para que lo leyeran con calma y se aclararon todas las nuevas dudas que llegaran a generarse sobre el mismo y si el paciente decidiera participar se firmará el consentimiento informado en presencia de dos testigos.

Si el paciente decide participar en la investigación, el médico tesista del estudio recabará y registrará la información personal sobre su salud; esta información no contendrá el nombre completo ni domicilio del sujeto de investigación, se guardaría con sus iniciales y fecha de nacimiento; con el fin de garantizar la integridad de la investigación y del paciente. La información recabada durante este estudio será recopilada en bases de datos del investigador, esta información se mantendrá de manera confidencial. El nombre del paciente no será conocido fuera de la institución al menos que lo requiera la ley. Se respetarán los derechos del paciente sobre el control y uso de sus datos personales de acuerdo a la Ley Federal de Protección de datos Personales en Posición de Particulares, así mismo de solicitar el acceso, corrección y oposición de su información personal.

2) Diseño de estudio

- Estudio de prueba diagnóstica, prospectivo, transversal.

3) Criterios de inclusión

- Género femenino.
- Edad mayor de 18 años.
- Pacientes con lesión mamaria categorizada como BIRADS 4 y 5.

4) Criterios de exclusión

- Pacientes con diagnóstico previo de cáncer de mama que se encuentren en tratamiento oncológico.
- Pacientes menores de 18 años.

5) Materiales

- Resonancia magnética simple de mama de pacientes con lesiones categorizadas como BIRADS 4 y 5 realizadas en equipo RMN Phillips 3 Teslas para la adquisición de secuencia de DWI y mapa de ADC; postprocesamiento de imágenes en estación de trabajo IntelliSpace versión 7 (Phillips, Best, The Netherlands) mediante el software MR Diffusion (Phillips, Best, The Netherlands), ambos en el Centro Universitario de Imagen Diagnóstica del Hospital Universitario “Dr. José E. González”.

6) Análisis estadístico

Cálculo del tamaño de muestra

1. Tamaño de la muestra

Para realizar el cálculo de muestra se utilizó la siguiente fórmula, obteniendo una $n = 40$.

$$n = \frac{k^2 * p * q * N}{(e^2 (N - 1)) + k^2 * p * q}$$
$$n = \frac{2^2 * 0.5 * 0.5 * 44}{(5\%^2 (44 - 1)) + 2^2 * 0.5 * 0.5}$$

$$n = 40$$

n = Muestra
 k = % confianza
 p = probabilidad a favor
 q = probabilidad en contra
 N = población
 e = error de muestreo

La información recolectada para este estudio incluyó edad, categoría de BIRADS, tipo de lesión (nódulo, masa, distorsión o calcificaciones), tamaño de la lesión, resultado histopatológico y valor de ADC. La correlación lineal entre los valores obtenidos del valor de ADC de las lesiones y el índice de Ki-67 reportado, fue calculado mediante la correlación de Pearson. Los datos descriptivos se analizaron mediante variables continuas y categóricas. En las variables continuas con distribución normal se utilizó media, \pm desviación estándar, y en la distribución atípica se utilizó la mediana. Para el análisis interobservador, el acuerdo de confianza entre un observador y otro, se utilizó la prueba del índice de Kappa. Se utilizó el programa computacional SPSS v 25.0 (SPSS Inc. Software, Chicago, Illinois, USA); se tomó una $p < 0.05$ como estadísticamente significativa.

CAPÍTULO VI

6.- RESULTADOS

En el estudio se invitaron a 82 pacientes de las cuales únicamente 40 obtuvieron resultado histopatológico positivo para malignidad, las cuales fueron el objetivo del estudio, el resto de las pacientes obtuvieron un resultado histopatológico negativo para malignidad, por lo que fueron consideradas como fallo de escrutinio.

La edad promedio de las pacientes fue de 53 años SD:9.6. Los hallazgos morfológicos encontrados fue nódulo, masa, distorsión de la arquitectura y calcificaciones, siendo el nódulo el hallazgo morfológico por imagen más frecuentemente encontrado hasta en el 55% de los casos (Tabla 1). El tamaño promedio de las lesiones fue de 24.8 mm SD:13.3 mm (Tabla 2). Las frecuencias por categoría de BI-RADS están descritas en la tabla 3, siendo la categoría BI-RADS 5 la más frecuente en un 57%. El diagnóstico histopatológico más frecuentemente encontrado fue de carcinoma ductal infiltrante hasta en un 90% (Tabla 4). Se encontró un valor promedio de ADC del lector A de $0.76 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ y del lector B de $0.77 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Se enviaron las muestras de 40 pacientes al Departamento de Patología para la evaluación por inmunohistoquímica, de las cuales solo se obtuvo el valor del índice de Ki-67 de un total de 18 pacientes, obteniendo 9 resultados de alto grado y 9 resultados de bajo grado, con una media de 24.11% SD:25.18. Se realizó la correlación de los valores de ADC con los valores del índice de Ki-67, encontrando una Correlación de Pearson de -.197 y -0.091 para el lector A y lector B respectivamente, lo que se traduce en una correlación negativa para ambos observadores. Sin embargo, una limitante del estudio fue la muestra limitada de resultados y valores de Ki-67; por lo que debido a que es una muestra pequeña se requiere la evaluación en tamaños de muestra de mayor número.

CAPÍTULO VII

7.- DISCUSIÓN

La resonancia magnética de mama ha demostrado ser de gran importancia en el abordaje de las lesiones de mama, al darnos información morfológica y funcional de las mismas, además de ayudarnos a distinguir lesiones benignas de lesiones malignas, así como evaluar las respuestas al tratamiento de manera objetiva. Las imágenes ponderadas en DWI en conjunto con el mapa de ADC constituyen una herramienta inocua, no invasiva, que nos da información cualitativa y cuantitativa que resulta de gran utilidad en el abordaje de las lesiones de mama.

La evaluación por inmunohistoquímica permite la evaluación de marcadores de la enfermedad que determinan la pauta en el tratamiento y pronóstico del cáncer de mama. El índice de proliferación celular Ki-67 es un biomarcador en constante investigación por su potencial en la predicción de agresividad de las neoplasias, lo que pudiera modificar la conducta terapéutica de las mismas.

Choi et al. (2012), realizó un estudio con 335 pacientes con cáncer de mama a quienes se les realizó RM de mama con secuencia de DWI. Se realizó el cálculo del ADC utilizando valores de b 0 y 1000, posteriormente se correlaciono con diferentes factores pronósticos como el índice de Ki-67, encontrando como resultado que un bajo valor de ADC se correlacionaba con un índice de Ki 67 incrementado. Concluyendo que los valores de ADC podrían ser de uso en la diferenciación de tipos de cáncer de mama y aportando información pronostica de la enfermedad. (16)

Surov et al. (2018); realizó un estudio multicéntrico con 870 pacientes con diferentes tipos histológicos de cáncer de mama, a quienes se le realizo RM de mama con DWI en donde se realizó el cálculo del ADC para correlacionarlo con valores del índice de proliferación celular Ki 67. Como resultado encontraron una baja correlación con la expresión del Ki-67. (9)

Martinica et al. (2012), realizó un estudio con 190 pacientes con cáncer de mama a quienes se les realizó una RM dinámica de mama para la estadificación local. Se realizó el cálculo del ADC de las diferentes lesiones y sus valores se correlacionaron con diferentes biomarcadores tamaño, tipo histológico, grado, RE, HER2 y expresión de Ki-67. Encontrando como resultado que los valores de ADC varían significativamente dependiendo del comportamiento biológico tumoral, lo que sugiere que la heterogeneidad del cáncer de mama tiene una gran influencia en la forma de presentación por imagen. (21)

Al realizar la evaluación de los valores de ADC por RM se encontraron valores bajos, relacionado con las lesiones malignas, sin embargo debido a la limitante del tamaño muestral y el número de resultados obtenidos de valor de Ki-67 no se logró demostrar una correlación entre los mismos, se deben realizar más estudios prospectivos con un tamaño muestral mayor y mayor recurso para la evaluación con inmunohistoquímica, ya que los resultados de la literatura publicada han demostrado que si existe cierta correlación entre las propiedades celulares como el índice de proliferación Ki-67 y las características de imagen por resonancia magnética entre ellos el valor del coeficiente aparente de difusión.

CAPÍTULO VIII

8.- CONCLUSIÓN

El tamaño de nuestra cohorte de pacientes es muy pequeño, se necesita de un estudio prospectivo con un mayor número de pacientes para poder validar los resultados de este protocolo. Un estudio multicéntrico que demuestre la correlación entre los valores de ADC con el índice de Ki-67 tendría un valor de impacto en las decisiones del manejo del cáncer de mama en el futuro.

Se deben realizar más estudios para ampliar la base de datos, evaluar la utilidad y prueba los resultados obtenidos para el desarrollo de herramientas de diagnóstico que puedan utilizarse de forma no invasiva en el abordaje y estudio del comportamiento del cáncer de mama.

CAPÍTULO IX 9.- ANEXOS

Tabla 1.- Hallazgos de presentación morfológica.

<i>Hallazgo</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>	<i>Porcentaje acumulado</i>
<i>Nódulo</i>	22	55	55
<i>Masa</i>	14	35	90
<i>Distorsión</i>	3	7.5	97.5
<i>Calcificación</i>	1	2.5	100
<i>Total</i>	40	100	

Tabla 2.- Tamaño de lesión.

Tamaño de lesión.

	<i>Valido</i>	37
	<i>Perdidos</i>	3
<i>Media</i>		24.86
<i>Mediana</i>		19
<i>Desviación. estándar</i>		13.302
<i>Mínimo</i>		6
<i>Máximo</i>		55

Tabla 3.- Categorías de BI-RADS.

<i>Categoría</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>	<i>Porcentaje acumulado</i>
<i>4A</i>	1	2.5	2.5
<i>4B</i>	4	10	12.5
<i>4C</i>	23	30	42.5
<i>5</i>	23	57.5	100
<i>Total</i>	40	100	

Tabla 4.- Diagnóstico histopatológico.

<i>Histopatología</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>	<i>Porcentaje acumulado</i>
<i>CDI</i>	36	90	90
<i>CD in situ</i>	2	5	95
<i>Otro*</i>	2	5	100
<i>Total</i>	40	100	

* *Tumor phyllodes, Linfoma difuso de células grandes.*

Tabla 5. Correlación Ki-67 y ADC.

<i>Lector A</i>		<i>ADC</i>	<i>Ki-67</i>
<i>ADC</i>	<i>Correlación de Pearson</i>	1	-.197
	<i>Sig. (Bilateral)</i>		.434
	<i>N</i>	18	18
<i>K</i>	<i>Correlación de Pearson</i>	-.197	1
	<i>Sig. (bilateral)</i>	.434	
	<i>N</i>	18	18

<i>Lector B</i>		<i>ADC</i>	<i>Ki-67</i>
<i>ADC</i>	<i>Correlación de Pearson</i>	1	-.091
	<i>Sig. (Bilateral)</i>		.719
	<i>N</i>	18	18
<i>K</i>	<i>Correlación de Pearson</i>	-.091	1
	<i>Sig. (bilateral)</i>	.719	
	<i>N</i>	18	18

Figura 1. Ejemplo.



Femenina de 54 años con nódulo sólido en mama derecha categorizado como BI-RADS 5, con un valor de ADC promedio del lector A de 0.72 y 0.73 del lector B, con diagnóstico histopatológico de carcinoma mamario infiltrante de tipo no especial moderadamente diferenciado con invasión angiolinfática extensa y un índice de Ki-67 de 70%.

CAPÍTULO X

10.- BIBLIOGRAFÍA

1. Cárdenas-Sánchez, Jesús, Valle-Solís, Aura A. Erazo, Arce-Salinas, Claudia, Bargalló-Rocha, Juan E., Bautista-Piña, Verónica, Cervantes-Sánchez, Guadalupe, Flores-Balcázar, Christian H., Lluch-Hernández, Ana, Maffuz-Aziz, Antonio, Pérez-Sánchez, Víctor M., Poitevin-Chacón, Adela, Salas-González, Efraín, Torrecillas-Torres, Laura, & Valero-Castillo, Vicente. (2019). Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. Octava revisión. Colima 2019. *Gaceta mexicana de oncología*, 18(3), 141-231. Epub 13 de junio de 2022. <https://doi.org/10.24875/j.gamo.m19000180>
2. Aldaco-Sarvide, F., Pérez-Pérez, P., Cervantes-sanchez, G., Torrecillas-Torres, L., Erazo-Valle-Solís, A.A., Cabrera-Galeana, P.A., Motola-Kuba, D., Anaya, P., Rivera-Rivera, S., & Cárdenas-Cárdenas, E. (2019). Mortalidad por Cáncer en México: actualización 2015. *Gaceta Mexicana de Oncología*.
3. Kim, S. H., Cha, E. S., Kim, H. S., Kang, B. J., Choi, J. J., Jung, J. H., Park, Y. G., & Suh, Y. J. (2009). Diffusion-weighted imaging of breast cancer: correlation of the apparent diffusion coefficient value with prognostic factors. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*, 30(3), 615–620. <https://doi.org/10.1002/jmri.21884>
4. Camps-Herrero J. (2019). Diffusion-weighted imaging of the breast: current status as an imaging biomarker and future role. *BJR open*, 1(1), 20180049. <https://doi.org/10.1259/bjro.20180049>
5. Penault-Llorca, F., & Radosevich-Robin, N. (2017). Ki67 assessment in breast cancer: an update. *Pathology*, 49(2), 166–171. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2016.11.006>
6. Nielsen, T. O., Leung, S., Rimm, D. L., Dodson, A., Acs, B., Badve, S., Denkert, C., Ellis, M. J., Fineberg, S., Flowers, M., Kreipe, H. H., Laenkholm, A. V., Pan, H., Penault-Llorca, F. M., Polley, M. Y., Salgado, R., Smith, I. E., Sugie, T., Bartlett, J., McShane, L. M., ... Hayes, D. F. (2021). Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Updated Recommendations From the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. *Journal of the National Cancer Institute*, 113(7), 808–819. <https://doi.org/10.1093/jnci/djaa201>
7. Yerushalmi, R., Woods, R., Ravdin, P. M., Hayes, M. M., & Gelmon, K. A. (2010). Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *The Lancet. Oncology*, 11(2), 174–183. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70262-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70262-1)
8. Partridge, S. C., Mullins, C. D., Kurland, B. F., Allain, M. D., DeMartini, W. B., Eby, P. R., & Lehman, C. D. (2010). Apparent diffusion coefficient values for discriminating benign and malignant breast MRI lesions: effects of lesion type and size. *AJR. American journal of roentgenology*, 194(6), 1664–1673. <https://doi.org/10.2214/AJR.09.3534>
9. Surov, A., Clauser, P., Chang, Y. W., Li, L., Martincich, L., Partridge, S. C., Kim, J. Y., Meyer, H. J., & Wienke, A. (2018). Can diffusion-weighted imaging predict tumor grade and expression of Ki-67 in breast cancer? A multicenter analysis. *Breast cancer research : BCR*, 20(1), 58. <https://doi.org/10.1186/s13058-018-0991-1>
10. Partridge, S. C., & Amornsiripanitch, N. (2017). DWI in the Assessment of Breast Lesions. *Topics in magnetic resonance imaging : TMRI*, 26(5), 201–209. <https://doi.org/10.1097/RMR.0000000000000137>
11. Baltzer, P., Mann, R. M., Lima, M., Sigmund, E. E., Clauser, P., Gilbert, F. J., Martincich, L., Partridge, S. C., Patterson, A., Pinker, K., Thibault, F., Camps-Herrero, J., Le Bihan, D., & EUSOBI international Breast Diffusion-Weighted Imaging working group (2020). Diffusion-weighted imaging of the breast—a consensus and mission statement from the EUSOBI International Breast Diffusion-

Weighted Imaging working group. *European radiology*, 30(3), 1436–1450.
<https://doi.org/10.1007/s00330-019-06510-3>

12. Shi, R. Y., Yao, Q. Y., Wu, L. M., & Xu, J. R. (2018). Breast Lesions: Diagnosis Using Diffusion Weighted Imaging at 1.5T and 3.0T-Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical breast cancer*, 18(3), e305–e320. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2017.06.011>
13. Szabó, B. K., Aspelin, P., Kristoffersen Wiberg, M., Tot, T., & Boné, B. (2003). Invasive breast cancer: correlation of dynamic MR features with prognostic factors. *European radiology*, 13(11), 2425–2435. <https://doi.org/10.1007/s00330-003-2000-y>
14. Suo, S., Cheng, F., Cao, M., Kang, J., Wang, M., Hua, J., Hua, X., Li, L., Lu, Q., Liu, J., & Xu, J. (2017). Multiparametric diffusion-weighted imaging in breast lesions: Association with pathologic diagnosis and prognostic factors. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*, 46(3), 740–750. <https://doi.org/10.1002/jmri.25612>
15. Li, L., Han, D., Wang, X., Wang, Q., Tian, J., Yao, J., Yuan, L., Qian, K., Zou, Q., Yi, W., Zhou, E., & Yang, K. (2017). Prognostic values of Ki-67 in neoadjuvant setting for breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Future oncology (London, England)*, 13(11), 1021–1034. <https://doi.org/10.2217/fon-2016-0428>
16. Choi, S. Y., Chang, Y. W., Park, H. J., Kim, H. J., Hong, S. S., & Seo, D. Y. (2012). Correlation of the apparent diffusion coefficient values on diffusion-weighted imaging with prognostic factors for breast cancer. *The British journal of radiology*, 85(1016), e474–e479. <https://doi.org/10.1259/bjr/79381464>
17. Surov, A., Meyer, H. J., & Wienke, A. (2017). Correlation between apparent diffusion coefficient (ADC) and cellularity is different in several tumors: a meta-analysis. *Oncotarget*, 8(35), 59492–59499. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17752>
18. Kessler, L. G., Barnhart, H. X., Buckler, A. J., Choudhury, K. R., Kondratovich, M. V., Toledano, A., Guimaraes, A. R., Filice, R., Zhang, Z., Sullivan, D. C., & QIBA Terminology Working Group (2015). The emerging science of quantitative imaging biomarkers terminology and definitions for scientific studies and regulatory submissions. *Statistical methods in medical research*, 24(1), 9–26. <https://doi.org/10.1177/0962280214537333>
19. Surov, A., Meyer, H. J., & Wienke, A. (2019). Can apparent diffusion coefficient (ADC) distinguish breast cancer from benign breast findings? A meta-analysis based on 13 847 lesions. *BMC cancer*, 19(1), 955. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6201-4>
20. Tezcan, Ş., Uslu, N., Öztürk, F. U., Akçay, E. Y., & Tezcaner, T. (2019). Diffusion-Weighted Imaging of Breast Cancer: Correlation of the Apparent Diffusion Coefficient Value with Pathologic Prognostic Factors. *European journal of breast health*, 15(4), 262–267. <https://doi.org/10.5152/ejbh.2019.4860>
21. Martincich, L., Deantoni, V., Bertotto, I., Redana, S., Kubatzki, F., Sarotto, I., Rossi, V., Liotti, M., Ponzzone, R., Aglietta, M., Regge, D., & Montemurro, F. (2012). Correlations between diffusion-weighted imaging and breast cancer biomarkers. *European radiology*, 22(7), 1519–1528. <https://doi.org/10.1007/s00330-012-2403-8>
22. Yerushalmi, R., Woods, R., Ravdin, P. M., Hayes, M. M., & Gelmon, K. A. (2010). Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *The Lancet. Oncology*, 11(2), 174–183. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70262-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70262-1)

CAPÍTULO XI
11.- RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

DRA. AURORA ELOISA MERCADO SÁNCHEZ

Candidata para obtención de grado de:
Especialista en Imagenología Diagnóstica y Terapéutica

Título de la tesis:

“Correlación del Coeficiente Aparente de Difusión en Resonancia Magnética con el Ki-67 en pacientes con cáncer de mama”

Nacida en Monterrey, Nuevo León, México el 21 de septiembre de 1992, hija del Ingeniero Eloy Manuel Mercado y Leticia Sánchez Soto. Egresada como Técnica en Enfermería de la Escuela y Preparatoria Técnica Médica de la Universidad Autónoma de Nuevo León, posteriormente egresada como Médico Cirujano y Partero por la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León. Realizó su servicio social en Centro de Investigación y Prevención de Infecciones Respiratorias (CIPTIR) en el Hospital Universitario “Dr. José E. González”. En el año 2018 ingresa a la especialidad en Imagenología Diagnóstica y Terapéutica en el Centro Universitario de Imagen Diagnóstica del Hospital Universitario “Dr. José E. González”, culminando satisfactoriamente en marzo de 2022.