



**UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA
FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA**

TRABAJO DE FIN DE GRADO DE MEDICINA

Valor de la imagen potenciada en difusión para diagnosticar malignidad en
lesiones de mama BI-RADS 4

Valor da imaxe potenciada en difusión para diagnosticar malignidade nas
lesiões de mama BI-RADS 4

Value of diffusion-weighted image to diagnose malignancy in BI-RADS 4
breast lesions

AUTORA: LAURA VARELA GUTIÉRREZ

TUTOR: MIGUEL SOUTO BAYARRI

COTUTORA: LUCÍA GRAÑA LÓPEZ

Departamento: Servicio de Radiología del Hospital Universitario Lucus Augusti (HULA) y
Departamento de Psiquiatría, Radiología, Salud Pública, Enfermería y Medicina de la
Universidad de Santiago de Compostela (USC)

Curso académico: 2020-2021

Convocatoria: junio 2021

Agradecimientos:

Me gustaría agradecerle en primer lugar a mi cotutora, Lucía, su completa dedicación para ayudarme en la elaboración de este trabajo, su atención durante todo el año y sus consejos. Gracias por enseñarme conocimientos de la patología mamaria, de la radiología e introducirme en el mundo de la investigación. También quiero expresar mi gratitud al servicio de Radiología del HULA, por el trato tan cercano que me ofrecieron como alumna durante mi rotación y por su amabilidad (enfermeros/as, técnicos/as de imagen, radiólogos/as, celadores/as, etc.).

Y finalmente le doy las gracias a mi familia y a mis amigos por apoyarme siempre, especialmente durante estos seis años de carrera, por enseñarme fuera de lo académico, por haber sido partícipes de la persona que soy hoy.

RESUMEN

Introducción: Las lesiones de mama clasificadas en la categoría BI-RADS 4 tienen un riesgo de malignidad de entre un 2% a un 94%. Todas se biopsian y muchas finalmente son benignas. La secuencia de difusión aporta información adicional y mejora la especificidad de la resonancia magnética (RM) de mama. El coeficiente de difusión aparente (CDA) permite estudiar la biología de las lesiones y asigna un valor cuantitativo que se correlaciona con las características típicas de malignidad de los tumores.

Objetivos: Valorar la utilidad de la RM de difusión y el CDA para diferenciar entre lesiones de mama benignas y malignas incluidas en la categoría BI-RADS 4, y determinar si podría reducir el número de biopsias indicadas por técnicas convencionales.

Material y métodos: Se ha llevado a cabo un estudio observacional de carácter prospectivo, en el se han incluido 53 mujeres consecutivas con 59 lesiones categorizadas como BI-RADS 4 mediante mamografía y/o ecografía, vistas en el Hospital Universitario Lucus Augusti (HULA). Previo al estudio histológico, se les realizó a todas ellas un estudio de RM con contraste en el que se añadió la secuencia de difusión, valorando su correspondiente CDA. Se correlacionaron los resultados de la anatomía patológica con los obtenidos en la difusión.

Resultados: De las 59 lesiones evaluadas, el estudio anatomopatológico demostró que 37 de ellas eran benignas, y 22 malignas. El valor medio del CDA resultó ser diferente en ambos grupos; en las lesiones benignas su valor medio fue de $1,78 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (DE 0,52), mientras que en las lesiones malignas fue menor, con un valor medio de $1,41 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (DE 0,58). Las diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,016$).

Conclusiones: La RM de difusión y el valor del CDA son útiles para estudiar la naturaleza de las lesiones BI-RADS 4, ya que ayudan a diferenciar la benignidad y la malignidad de estas. Su adición a los estudios de imagen convencionales (mamografía y ecografía), podría reducir las indicaciones de biopsia en esta categoría BI-RADS.

Palabras clave: Resonancia magnética; Mama; Imagen ponderada en difusión; Coeficiente de difusión aparente; BI-RADS; Biopsias innecesarias.

RESUMO

Introdución: As lesións de mama clasificadas na categoría BI-RADS 4 teñen un risco de malignidade de entre un 2% a un 94%. Todas se biopsian e moitas finalmente son benignas. A secuencia de difusión aporta información adicional e mellora a especificidade da resonancia magnética (RM) de mama. O coeficiente de difusión aparente (CDA) permite estudar a bioloxía das lesións e asigna un valor cuantitativo que se correlaciona coas características típicas de malignidade dos tumores.

Obxectivos: Valorar a utilidade da RM de difusión e o CDA para diferenciar entre lesións de mama benignas e malignas incluídas na categoría BI-RADS 4, e determinar se podería reducir o número de biopsias indicadas polas técnicas convencionais.

Material e métodos: Levouse a cabo un estudo observacional de carácter prospectivo, no que se incluiron 53 mulleres consecutivas con 59 lesións clasificadas como BI-RADS 4 mediante mamografía e/ou ecografía, vistas no Hospital Universitario Lucus Augusti (HULA). Previo ao estudo histolóxico, realizouse a todas elas un estudo de RM con contraste no que se engadiu a secuencia de difusión, valorando o seu correspondente CDA. Correlacionáronse os resultados da anatomía patolóxica cos obtidos na difusión.

Resultados: Das 59 lesións avaliadas, o estudo anatomopatolóxico demostrou que 37 delas eran benignas, e 22 malignas. O valor medio do CDA resultou ser diferente en ambos grupos; nas lesións benignas o seu valor medio foi de $1,78 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (DE 0,52), mentres que nas lesións malignas foi menor, cun valor medio de $1,41 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (DE 0,58). As diferenzas foron estadísticamente significativas ($p < 0,016$).

Conclusións: A RM de difusión e o valor do CDA son útiles para estudar a natureza das lesións BI-RADS 4, xa que axudan a diferenciar a benignidade e a malignidade destas. A súa adición aos estudos de imaxe convencionais (mamografía e ecografía), podería reducir a indicación de biopsia nesta categoría BI-RADS.

Palabras clave: Resonancia magnética; Mama; Imaxe ponderada en difusión; Coeficiente de difusión aparente; BI-RADS; biopsias innecesarias.

ABSTRACT

Background: Breast lesions classified in BI-RADS 4 category carries a 2% to 94% risk of malignancy. All are biopsied and many are ultimately benign. The diffusion sequence provides additional information and improves the specificity of magnetic resonance imaging (MRI) of the breast. The apparent diffusion coefficient (ADC) allows studying the biology of the lesions and assigns a quantitative value that correlates with the typical characteristics of malignancy of the tumors.

Purposes: To assess the usefulness of diffusion MRI and CDA to differentiate between benign and malignant breast lesions included in BI-RADS 4 category, and to determine whether it could reduce the number of biopsies indicated by conventional techniques.

Materials and methods: A prospective observational study has been carried out, in which 53 consecutive women have been included with 59 lesions categorized as BI-RADS 4 by mammography and / or ultrasound, seen at the Lucas Augusti University Hospital (HULA). Prior to the histological study, all of them underwent an MRI with contrast study in which the diffusion sequence was added, assessing their corresponding ADC. The results of the pathological anatomy were correlated with those obtained in the diffusion.

Results: Of the 59 lesions evaluated, the pathological anatomy results were that 37 of them were benign, and 22 were malignant. The mean value of the CDA turned out to be different in both groups; in benign lesions its mean value was $1.78 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (SD 0,52), while in malignant lesions it was lower, with a mean value of $1.41 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (SD 0,58). The differences were statistically significant ($p < 0.016$).

Conclusions: Diffusion MRI and the CDA value are useful to study the nature of BI-RADS 4 lesions, since they help to differentiate their benignity and malignancy. Its addition to conventional imaging studies (mammography and ultrasound), could reduce biopsy indications in this BI-RADS category.

Keywords: Magnetic resonance; Breast; Diffusion-weighted image; Apparent diffusion coefficient; BI-RADS; Unnecessary biopsies.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1 - 14
1.1. Cáncer de mama.....	1
1.1.1. Epidemiología.....	1
1.1.2. Prevención en el cáncer de mama.....	2
1.1.3. Anatomopatología: clasificación histológica y molecular.....	3
1.2. Papel de la imagen en la valoración de lesiones mamarias.....	5
1.2.1. Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS)	5
1.2.2. Pruebas de imagen convencionales.....	6
1.2.2.1. Mamografía.....	6
1.2.2.2. Ecografía de mama.....	7
1.2.3. Resonancia magnética de mama.....	8
1.2.3.1. Resonancia magnética potenciada en difusión.....	10
1.2.4. Técnicas intervencionistas.....	12
1.3. Lesiones BI-RADS 4: ¿Qué problemas diagnósticos asocian?.....	13
2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....	15 - 16
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	17 - 22
3.1. Diseño del estudio.....	17
3.2. Selección de las pacientes.....	17
3.3. Recogida de datos.....	18
3.4. Técnicas en las imágenes convencionales.....	18
3.5. Técnica en la Resonancia Magnética.....	18
3.6. Análisis histológico.....	19
3.7. Análisis estadístico.....	20
3.8. Aspectos ético-legales.....	21
4. RESULTADOS.....	23 - 30
4.1. Hallazgos en técnicas de imagen convencionales.....	23
4.2. Hallazgos en Resonancia magnética de mama.....	25
4.3. Resultados anatomopatológicos.....	28
4.4. Correlación entre los hallazgos de la RM y los resultados anatomopatológicos.....	29
4.5. Correlación entre los valores de CDA y los resultados anatomopatológicos.....	30
5. DISCUSIÓN.....	31 - 34
6. CONCLUSIONES.....	35 - 36
7. BIBLIOGRAFÍA.....	37 - 40
8. ANEXOS.....	41 - 44

SIGLAS Y ACRÓNIMOS

3D = tridimensional

ACR = *American College of Radiology* (Colegio Americano de Radiología)

BAG = biopsia con aguja gruesa

BAV = biopsia asistida por vacío

BEG = Boletín Epidemiológico de Galicia

BI-RADS = *Breast Imaging Reporting and Data System*

BRCA 1 y 2 = *breast cancer 1 and 2 genes* (genes del cáncer de mama tipo 1 y 2)

CC = craneocaudal

CDA = coeficiente de difusión aparente

CDIS = carcinoma ductal *in situ*

CDI = carcinoma ductal infiltrante

CLIS = carcinoma lobulillar *in situ*

CLI = carcinoma lobulillar infiltrante

CPIS = carcinoma papilar *in situ*

DE = desviación estándar

EUSOBI = *European Society of Breast Imaging* (Sociedad Europea de la Imagen Mamaria)

EPI = *spin echo-single shot echo planar image*

E = especificidad

FISH = *fluorescence in situ hybridation* (hibridación fluorescente *in situ*)

G = gauge

GE = General Electric

HER2 = receptor 2 de factor de crecimiento humano

HULA = Hospital Universitario Lucus Augusti

IHQ = inmunohistoquímica

IS = intensidad de señal

MD = mamografía digital

mGy = miligray

MHz = megahercio

NEX = número de excitaciones o adquisiciones

OML = oblicua mediolateral

OMS = Organización Mundial de la Salud

PAAF = punción aspiración con aguja fina

PGDPCM = Programa Galego de Detección Precoz do Cancro de Mama

RE = receptores de estrógenos

REGAT = Rexistro Galego de Tumores

RM = resonancia magnética

ROI = *región of interest* (región de interés)

RP = receptores de progesterona

SEOM = Sociedad Española de Oncología Médica

SPGR = *fast spoiled gradient-eco*

STIR = *short-tau inversion recovery*

TE = tiempo de eco

TI = tiempo de inversión

TR = tiempo de repetición

TSH = terapia de sustitución hormonal

VPP = valor predictivo positivo

1. INTRODUCCIÓN

1.1 CÁNCER DE MAMA

1.1.1 Epidemiología

A nivel mundial, el cáncer de mama es el segundo más común y la neoplasia maligna más frecuente en el sexo femenino. En Europa se registraron 355.457 nuevos casos en 2020, lo que supone casi un tercio de los nuevos casos de cáncer diagnosticados en mujeres [1].

En España la incidencia y la mortalidad son más bajas que en los registros de la mayoría de los países europeos. El último informe de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) registró 32.953 nuevos casos, siendo uno de los cánceres más diagnosticados, junto al cáncer colorrectal y al cáncer de pulmón. La prevalencia en España, como en el resto del mundo, tiende a aumentar (probablemente debido al envejecimiento de la población, el incremento de la detección precoz, etc.) [2].

En Galicia contamos desde el año 2009 con el programa REGAT (Registro Galego de Tumores), que recoge los datos epidemiológicos de los tumores dentro de la comunidad autónoma. El informe del BEG (Boletín Epidemiolóxico de Galicia) del año 2018 registró un total de 2.009 nuevos casos de tumores localizados en la mama, 1.990 en mujeres, y de ellos 1.816 se correspondieron con tumores primarios malignos. La edad media al diagnóstico fue de 61,8 (DE 15,3) años. La tasa de incidencia fue de 126 casos por 100.000 habitantes (**figura 1**) [3].

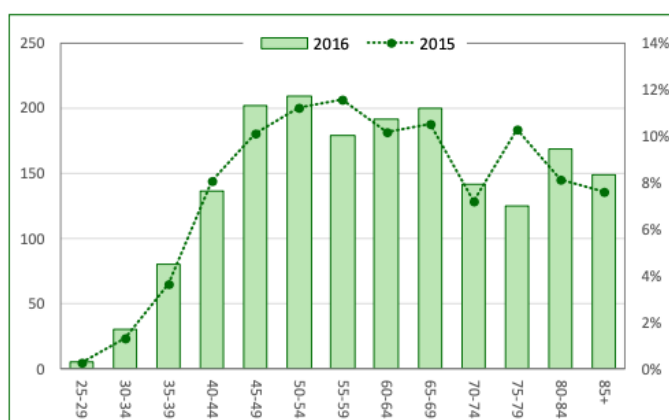


Figura 1: Número y porcentaje de tumores primarios malignos de mama femenina incidentes en 2016 y porcentaje de los incidentes en 2016 por grupos de edades, en Galicia (Informe BEG, diciembre 2018).

La naturaleza del cáncer de mama es compleja y heterogénea, ya que existen múltiples factores que contribuyen a su aparición, que pueden ser modificables (influencia ambiental) o no modificables, como la edad y el sexo, que son los que más influencia tienen. A continuación, se exponen los principales factores relacionados con una mayor probabilidad de padecer un cáncer de mama [4]:

- Sexo: el 99% de los cánceres de mama se presentan en mujeres.
- Edad: el riesgo de desarrollar un cáncer de mama aumenta con la edad. La incidencia máxima está entre los 50-70 años.
- Antecedentes familiares de cáncer de mama: las mujeres con dos o más familiares de primer grado con cáncer de mama sin mutaciones demostradas tienen un riesgo mayor de padecer cáncer de mama.
- Factores genéticos: se calcula que alrededor del 5-10% de los cánceres de mama son hereditarios. Los genes portadores de estas mutaciones son actualmente más conocidos y los más relacionados son el BRCA1 y el BRCA2.
- Factores hormonales endógenos: los niveles altos de estrógenos endógenos, como la menarquia precoz (antes de los 12 años), la menopausia tardía (tras los 55 años), la nuliparidad o el embarazo en edades avanzadas aumentan el riesgo de cáncer de mama.
- Exposición a estrógenos exógenos: algunos ejemplos son la terapia de sustitución hormonal (TSH), xenoestrógenos u otros tóxicos procedentes del ambiente, etc.
- Historia personal de patología mamaria: haber padecido un tumor maligno de mama o lesiones consideradas precursoras (hiperplasia ductal atípica, carcinoma lobulillar in situ, etc.).
- Exposición a radiaciones ionizantes: la exposición a radiación ionizante del tórax a una edad temprana con fines terapéuticos para otra enfermedad neoplásica aumenta el riesgo de desarrollar en un futuro un cáncer de mama, y su riesgo es directamente proporcional a la dosis recibida.

1.1.2 Prevención en el cáncer de mama

Debido a la alta frecuencia del cáncer de mama en la población se han desarrollado programas de detección precoz, con el objetivo de localizar lesiones malignas en estadios precoces y evitar que su diagnóstico se demore a estadios avanzados de la enfermedad.

Existen diferencias a nivel mundial en cuanto a los programas de detección precoz de cáncer de mama. Las directrices europeas recomiendan realizar el cribado a la población femenina general de 50 a 70 años; sin embargo, la extensión a mujeres más jóvenes (40-49 años) genera controversia, al igual que por encima de los 70 años [5]. En España se inició en el año 1990, y se implementó en todo el país en el año 2005. El Sistema Nacional de Salud ofrece a todas las mujeres de entre 50 y 69 años residentes en España a participar en el cribado poblacional. En Galicia contamos con el Programa Gallego de Detección Precoz de Cáncer de Mama (PGDPCM) desde el año 1992.

Actualmente la prueba empleada para la detección del cáncer esporádico de mama es la mamografía digital bienal. Existen otras técnicas diagnósticas disponibles, como la Ecografía o la Resonancia Magnética (RM), que hasta hoy no han mostrado ser más eficaces que la mamografía para ser utilizadas como primeras pruebas de cribado, y en general, se usan para la confirmación diagnóstica y el seguimiento. En mujeres de alto riesgo (síndromes hereditarios o alto riesgo familiar) se recomienda empezar el cribado a los 35 años, o 10 años antes del caso más joven de la familia diagnosticado de cáncer de mama), y se realiza alternando mamografía y RM anual [6].

1.1.3 Anatomopatología - Clasificación histológica y molecular

Histológicamente la mama está constituida por tejido glandular (de 15 a 20 glándulas túbulo-alveolares por mama), tejido conectivo fibroso, tejido adiposo y piel. La unidad funcional de la mama, denominada ducto-lobular, está formada por el conducto terminal intralobulillar, los acinos y el tejido fibroso del estroma intralobulillar. Los lobulillos y los ductos están recubiertos por células epiteliales, delimitados por una membrana basal y rodeados de estroma (tejido fibroso) y grasa. Tanto el epitelio como el estroma ductal responden a estímulos hormonales, por lo que la mama se modifica en respuesta al ciclo hormonal de la mujer [7] (figura 2).

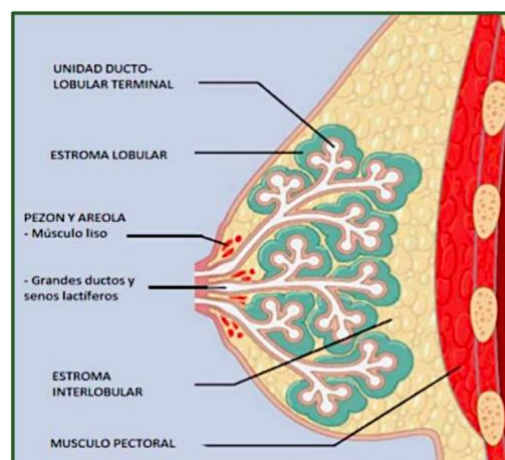


Figura 2: Esquema de la anatomía de la mama femenina.

Los tumores derivados de las células epiteliales del parénquima mamario, particularmente de la unidad terminal ducto-lobular, son los más frecuentes, siendo el carcinoma ductal y el carcinoma lobulillar los más típicos. Una de las clasificaciones de las neoplasias mamarias es en función de su origen histológico, ya que influye de forma independiente en el pronóstico y ayuda en el manejo y en la toma de decisiones terapéuticas (TABLA I) [8].

Neoplasias epiteliales (carcinomas)		
Lesiones precursoras	<ul style="list-style-type: none"> - Carcinoma ductal <i>in situ</i> (CDIS) - Carcinoma lobulillar <i>in situ</i> (CLIS) 	
Lesiones infiltrantes o invasivas	<ul style="list-style-type: none"> - Carcinoma ductal invasivo (CDI) - Carcinoma lobulillar invasivo (CLI) - Carcinoma mucinoso - Carcinoma medular - Carcinoma papilar - Carcinoma tubular - Carcinoma adenoide-quístico - Carcinoma secretor (juvenil) - Carcinoma apocrino - Carcinoma metaplásico - Carcinoma inflamatorio - Enfermedad de Paget del pezón 	
Neoplasias mesenquimales	Neoplasias fibroepiteliales	Linfomas
<ul style="list-style-type: none"> - Liposarcoma - Angiosarcoma - Rabdomiosarcoma - Osteosarcoma - Leiomiomasarcoma 	<ul style="list-style-type: none"> - Tumor phyloides <i>Borderline</i> - Tumor phyloides maligno - Tumor estromal periductal 	<ul style="list-style-type: none"> - Linfoma difuso de células grandes B - Linfoma de Burkitt - Linfoma de células T (Linfoma anaplásico de células grandes) - Linfoma folicular
Tumores metastásicos		

TABLA I: Clasificación anatomopatológica de neoplasias malignas mamarias propuesta por la OMS en 2012.

Cada vez se le da mayor uso a la clasificación molecular, basada en la inmunohistoquímica, que consiste en detectar marcadores que permiten determinar si el tumor expresa determinadas moléculas. Esto tiene mucha relevancia clínica, ya que la expresividad tumoral de esos marcadores es un buen predictor del pronóstico, además de orientar el manejo terapéutico. A diferencia de la histología, en la que los carcinomas de mama suponen un grupo muy heterogéneo de tumores, la clasificación molecular diferencia cuatro tipos de tumores (**TABLA II**) [9].

Subtipo	Receptores estrogénicos (RE)	Receptores de progesterona (RP)	HER2/neu	Índice de proliferación Ki-67	Pronóstico
Luminal A	Positivos	Positivos	Negativo	Bajo	<ul style="list-style-type: none"> - Subtipo más común - Menor incidencia en recaídas - Buena respuesta a hormonoterapia - Mala respuesta a quimioterapia
Luminal B	Positivos	Negativos	Negativo	Alto*	<ul style="list-style-type: none"> - 10-20% de los tumores luminales - Luminales con mal pronóstico
	Positivos	Positivos/negativos	Positivo	Alto*	<ul style="list-style-type: none"> - Mayor tasa de recidivas viscerales - Buena respuesta a hormonoterapia y a quimioterapia
HER2/neu positivo	Negativos	Negativos	Positivo		<ul style="list-style-type: none"> - Peor pronóstico que los luminales - Tributarios a inmunoterapia (Trastuzumab y Pertuzumab) - Buena respuesta a quimioterapia
Triple negativo (Basal-like)	Negativos	Negativos	Negativos	Alto*	<ul style="list-style-type: none"> - 10-15% de los tumores de mama - Alto índice mitótico. Respuesta inicial a quimioterapia - Mal pronóstico

TABLA II: Clasificación molecular del cáncer de mama
 *<20-30% (aún no se ha establecido el “*cutpoint*” óptimo).

1.2 PAPEL DE LA IMAGEN EN LA VALORACIÓN DE LAS LESIONES MAMARIAS

1.2.1 BREAST IMAGING REPORTING AND DATA SYSTEM (BI-RADS)

El Sistema BI-RADS fue creado en el año 1992 por el *American college of Radiology* (ACR) junto con otras entidades públicas y privadas norteamericanas, debido a que en la década de los ochenta existía una gran variabilidad y ambigüedad en los informes mamográficos que se emitían por parte de los distintos integrantes de los equipos multidisciplinares dedicados a la mama. Desde su incorporación, se han llevado a cabo cinco ediciones, la más reciente fue publicada en el año 2014, en la que se añadieron las clasificaciones de hallazgos radiológicos para la ecografía y la RM.

El sistema BIRADS establece una terminología semiológica estandarizada para la descripción de lesiones en técnicas de imagen (mamografía, ecografía y RM) en cuanto a composición tisular, tipos de lesiones y su localización (**ANEXO I**). Además, también normaliza la estructura básica que debe tener un informe diagnóstico (indicación, descripción de la estructura tisular y de los hallazgos significativos, comparación con estudios previos e impresión global), en el cual se le incluye una categorización BIRADS de los hallazgos radiológicos observados. Esta categorización permite asociar una probabilidad de malignidad y establece una recomendación de actuación determinada (**TABLA III**) [10].

Categoría BI-RADS	Recomendación	Probabilidad de malignidad
0 – Incompleta	<u>Mamografía</u> : evaluación de imagen adicional necesario y/o mamografías anteriores para su comparación <u>Ecografía y RM</u> : evaluación de imagen adicional necesaria	No se puede establecer
1 - Negativa	Control rutinario	0%
2 - Benigna	Control rutinario	0%
3 - Probablemente benigna	Seguimiento a corto plazo (6, 12, 18, 24 meses)	< 2%
4 – Sospechosa: <ul style="list-style-type: none"> • 4a: baja sospecha • 4b: moderada sospecha • 4c: alta sospecha 	Estudio histológico	≥ 2% - < 10% > 10% - ≤ 50% > 50% - < 95%
5 - Altamente sugestiva de malignidad	Estudio histológico	≥ 95%
6 - Diagnóstico maligno confirmado por biopsia	Estadificación y planificación terapéutica	100%

TABLA III: Categorías BI-RADS (5ª edición), recomendaciones y probabilidad de malignidad.

1.2.2 Pruebas de imagen convencionales

1.2.2.1 Mamografía

La mamografía es la técnica de imagen más extendida en la evaluación inicial de la patología mamaria, y tradicionalmente su uso está enfocado a la detección de lesiones en mujeres mayores de 35-45 años. Es la técnica de elección en el cribado poblacional, ya que hasta ahora se ha visto que es la más rentable para este fin, por su accesibilidad, bajo coste, aceptable sensibilidad y técnicamente conocida. Ofrece una sensibilidad y una especificidad de 75-90% y 80-90% respectivamente.

La mamografía es una radiografía especializada de la mama, que aplica radiaciones ionizantes (rayos X) sobre el tejido mamario y posteriormente se traduce en imágenes bidimensionales que muestra las diferentes densidades tisulares, pudiendo detectarse nódulos, asimetrías y calcificaciones. La técnica radiológica implica una compresión extrínseca de la mama (con el fin de reducir la superposición de tejidos que pueda ocultar patología) durante 5-10 segundos para aplicar una dosis baja de radiación (varía entre 3 y 5 mGy) y obtener las imágenes. Actualmente se usa la mamografía digital (MD), que permite almacenar las imágenes obtenidas en una computadora, modificarlas para obtener imágenes más estables con mejor resolución del contraste y relación señal/ruido, además de disminuir la dosis de radiación.

En la mamografía convencional se realizan dos proyecciones de la mama, craneocaudal (CC) y oblicua mediolateral (OML), aunque pueden complementarse con más en caso de hallazgos dudosos o de difícil localización (proyecciones magnificadas, laterales, rodadas, axilares, etc.) [11] (**figura 3**).

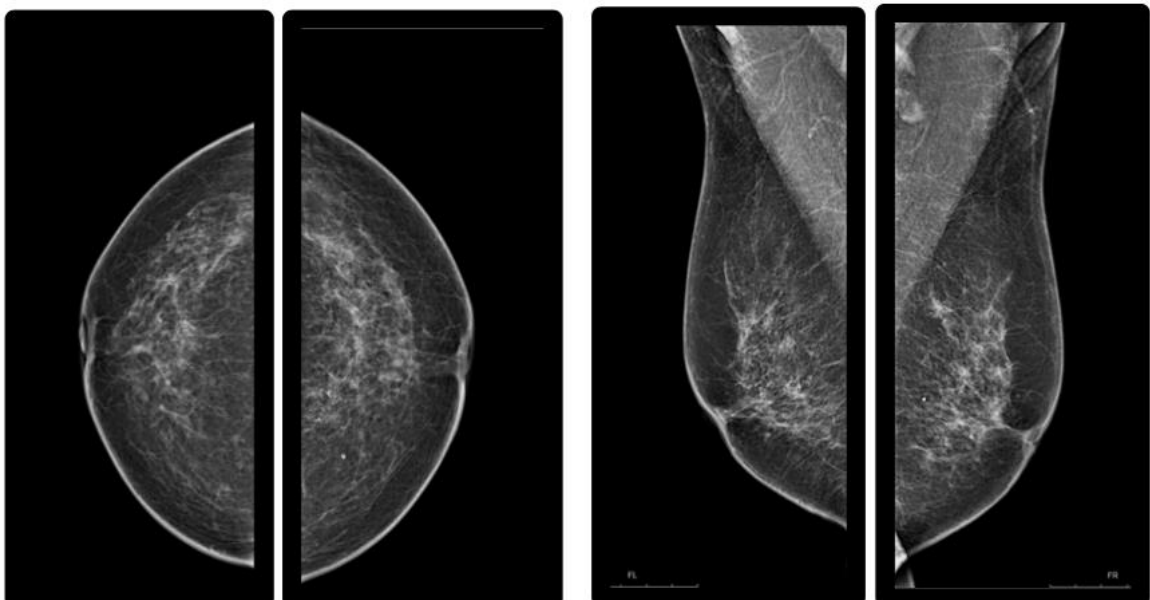


Figura 3: Estudio mamográfico convencional, en el que se ha realizado dos proyecciones; la proyección craneocaudal (CC), en las dos imágenes de la derecha (una de cada mama), y la proyección oblicua mediolateral (OML), en las dos imágenes de la izquierda.

No obstante, a pesar de ser una técnica muy extendida, tiene ciertas limitaciones:

- Mamas densas: la densidad de una lesión tumoral podría pasar desapercibido en mamas con abundante tejido fibroglandular, disminuyendo la sensibilidad de la mamografía a un 50% [12].
- Posicionamiento: ante tumores de difícil localización (próximos a pared torácica, preesternales, muy lateralizados, etc.) exige proyecciones más específicas ya que las convencionales podrían no detectarlos. Además una compresión de la mama excesivamente intensa o por el contrario insuficiente puede alterar la visualización tisular de la imagen mamográfica.
- Superposición entre lesiones benignas y malignas: debido a la variabilidad morfológica de las lesiones mamarias.

1.2.2.2 Ecografía mamaria

La ecografía mamaria está muy extendida actualmente, es una herramienta fundamental para complementar la valoración de lesiones mamográficas, y en determinadas situaciones es la prueba de primera elección. Los estudios más recientes observan que la ecografía ofrece un sensibilidad y especificidad de 80,1% y 88,4% respectivamente [13]. Su utilización de forma conjunta con la mamografía mejora la precisión diagnóstica.

Técnicamente se basa en aplicar ultrasonidos a través de un transductor al tejido y recoger los ecos resultantes para construir una imagen en escala de grises en función de la ecogenicidad tisular. Para obtener una imagen ecográfica mamaria de buena calidad se emplean transductores lineales de alta resolución y con frecuencias centrales elevadas (entre 7-12 MHz), con un campo visual y una penetración en profundidad de al menos 4 cm. Es una buena técnica de imagen para estudiar distintos tipos de lesiones mamarias (nódulos, calcificaciones, lesiones quísticas, etc.), ayudando a diferenciar entre lesiones benignas y malignas (**figura 4**). [14].

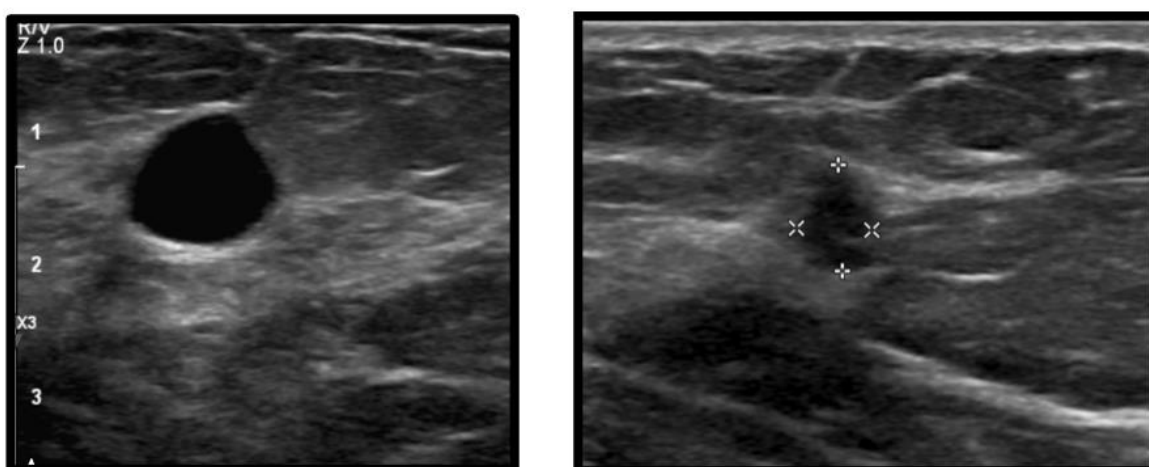


Figura 4: Diferencias ecográficas entre un nódulo de características de benignidad - Nódulo redondeado con márgenes circunscritos y anecoico (imagen de la derecha) y un nódulo de características de malignidad - Nódulo irregular con márgenes borrosos y heterogéneo (imagen de la izquierda).

Las indicaciones actuales de la ecografía mamaria son las siguientes [15]:

- Estudio radiológico de mujeres embarazadas o durante la lactancia.
- En mujeres (y varones) menores de 40 años con clínica de patología mamaria.
- Caracterización de masas palpables y no palpables visualizadas en otras técnicas de imagen.
- Anormalidad identificada en mamografía, no valorables por esta técnica.
- Evaluación de adenopatías axilares.
- Guía de procedimientos intervencionistas.
- Estudio de la patología inflamatoria.
- Secreción del pezón.
- Retracción de la piel o inversión del pezón.
- Cicatrices quirúrgicas evidentes en mamografía.
- Sospecha de rotura de implantes mamarios para diferenciar entre roturas intracapsulares o extracapsulares.

Es una técnica inocua que no transmite radiación a la paciente, accesible, versátil y costo-efectiva. No obstante, su rentabilidad es altamente operador-dependiente, y los hallazgos ecográficos siempre deben estar correlacionados con otras pruebas radiológicas realizadas, la clínica referida por la paciente y la exploración física.

1.2.3 Resonancia magnética de mama

La introducción de la RM en el protocolo diagnóstico de patología mamaria fue a inicios de la década de los 90. Sus indicaciones estaban enfocadas a la valoración loco-regional en la estadificación del cáncer de mama, pero debido a su constante progresión, integración y aceptación por parte de los radiólogos expertos en mama, sus indicaciones fueron aumentando, y actualmente están sometidas a revisiones constantemente. Su capacidad para valorar aspectos morfológicos, cinéticos y biológicos gracias al empleo de contraste y el estudio del realce de las lesiones nos permite llevar a cabo un análisis integral y nos acerca más a su comportamiento biológico.

Actualmente la RM es la técnica más sensible para el diagnóstico del cáncer de mama, ya que es capaz de diagnosticar lesiones no detectadas en la exploración física ni en las técnicas de imagen convencionales (ejemplos serían lesiones multifocales o multicéntricas, o neoplasias bilaterales). La sensibilidad de la RM para detectar un carcinoma infiltrante se sitúa en un 91%, si bien es menor para el carcinoma ductal *in situ* y el carcinoma lobulillar infiltrante, alrededor del 80%, donde aumentan las tasas de falsos negativos. Sin embargo, su especificidad es muy variable, oscila entre el 37% y el 100%, con un porcentaje de falsos positivos nada despreciable. La especificidad de la RM aumenta cuando se estudia de manera integrada con otros métodos de imagen y por profesionales con experiencia en su interpretación [16].

Las indicaciones de la EUSOBI (*European Society of Breast Imaging*) de la RM que son aceptadas actualmente son las siguientes [17]:

- Cribado en mujeres con riesgo familiar de cáncer de mama o portadoras de mutaciones BRCA1 y BRCA2.
- Detección de roturas de implantes mamarios en mujeres con síntomas. Los implantes mamarios no afectan a la sensibilidad de la RM con contraste para el cáncer de mama nuevo o recurrente.
- Evaluación del efecto de la quimioterapia neoadyuvante. La RM de mama predice de forma precoz si existe buena respuesta al tratamiento quimioterápico, y se indica un seguimiento con RM mamaria para monitorizarla.
- Detección de un carcinoma de mama primario oculto (mamografía y ecografía negativas) en presencia de lesiones metastásicas, especialmente cuando se afectan los ganglios axilares.
- Discordancia en técnicas de imagen convencionales.

En un estudio básico de RM mamaria se incluye secuencias potenciadas en T1, T2 y un estudio dinámico, tras la inyección de contraste intravenoso (Gadolinio), potenciado en T1 3D eco de gradiente (generalmente con saturación grasa). Este último requiere un postprocesado que sustraiga la imagen T1 (**figura 5**), de tal manera que tan solo muestre el realce real, que será de utilidad para determinar el nivel de sospecha de una lesión. Los estudios dinámicos aportan información acerca de la vascularización y del comportamiento tumoral analizando el lavado del contraste. La información se recoge en un diagrama tiempo/intensidad de señal (**figura 6**). No obstante, se deben valorar de forma conjunta las características morfológicas y cinéticas, debido al solapamiento entre lesiones benignas y malignas en el estudio dinámico [18].

El equipo de RM es un tubo relativamente estrecho en el que la mujer se coloca en decúbito prono e introduce cada mama en una bobina específica. Un estudio normal suele durar entre 15 y 30 minutos, y es importante que la mujer no se mueva durante la exploración, ya que el movimiento causa artefactos y reduce considerablemente la calidad de la imagen posterior. La RM está contraindicada en determinadas situaciones: portadores de dispositivos implantables metálicos, claustrofobia, alergia al contraste, insuficiencia renal grave (filtrado glomerular <30 ml/min/m²). En las mujeres premenopáusicas, la RM de mama se realiza preferentemente entre los días 7 y 14 del ciclo menstrual para disminuir el realce de fondo, es decir, la captación de contraste del parénquima, que puede dificultar la detección de lesiones [19].

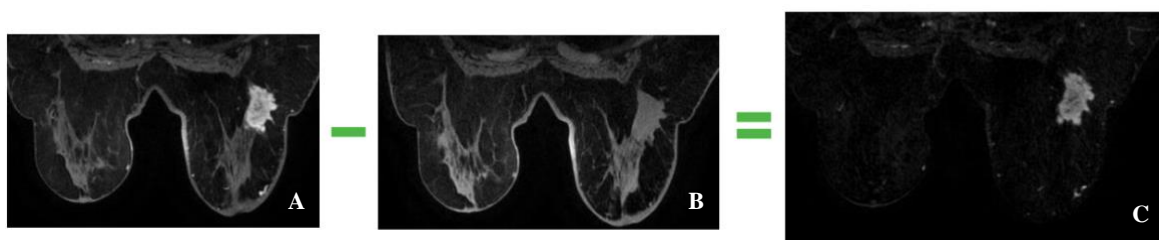


Figura 5: Sustracción de imágenes: consiste en un postprocesado aplicado a las secuencias T1 en el que se resta a la primera o segunda secuencia con contraste (imagen A) la secuencia sin contraste (imagen B), y como resultado se obtiene una imagen donde se refleja la verdadera captación del contraste por parte de las lesiones a estudio (imagen C).

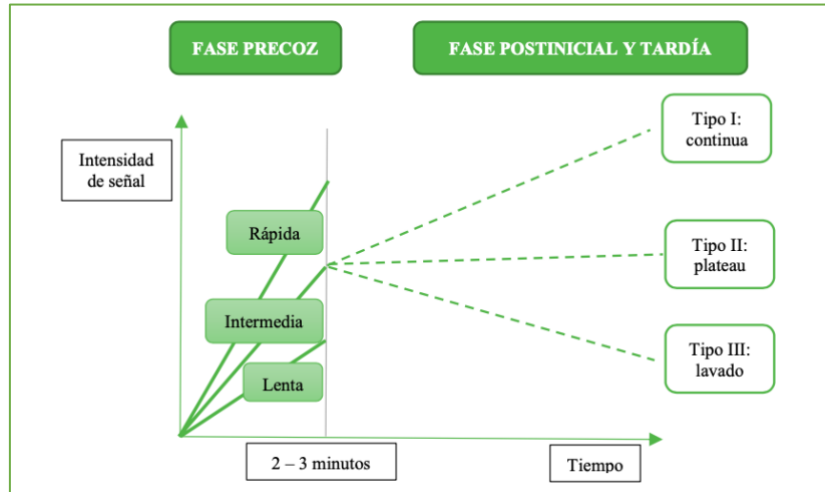


Figura 6: Curvas funcionales en el estudio dinámico de la RM mamaria.

1.2.3.1 Resonancia Magnética potenciada en difusión

La técnica de difusión en RM de mama ha sido establecida como una secuencia complementaria importante para aumentar a especificidad diagnóstica de la RM. Inicialmente se limitaba al estudio de la patología cerebral (se introdujo en los años 90). Gracias a los avances tecnológicos (secuencia ecoplanar, gradientes potentes, antenas multicanal, aplicación de la imagen paralela, etc.) su aplicación se ha extendido a otras áreas del cuerpo [20]. La RM con secuencia de difusión es una técnica no invasiva, que no requiere la inyección de material de contraste, no emplea radiación ionizante y además es una secuencia rápida, de manera que su incorporación al estudio rutinario es fácil y rentable, ya que no incrementa significativamente el tiempo de estudio.

La imagen potenciada en difusión aporta información acerca del movimiento browniano (aleatorio) de las moléculas de agua libre en el espacio intersticial y a través de la membrana celular. El grado de restricción a la difusión es inversamente proporcional a la celularidad tisular y a la integridad de las membranas. El movimiento de los protones del agua se puede valorar de forma cualitativa. Los tejidos con alta difusión, es decir, los que no se oponen al libre movimiento de las moléculas de agua, presentan una relativa atenuación de señal, son hipointensos en las imágenes de difusión. Sin embargo, aquellos tejidos que restringen más la difusión (como es el caso de los tumores hiper celulares) presentan un aumento relativo de la IS (intensidad de señal), y se ven hiperintensos en las imágenes de difusión.

El desplazamiento de las moléculas en todas las direcciones del espacio se cuantifica mediante el coeficiente de difusión aparente (CDA), que representa la medida del desplazamiento neto de una molécula de agua por unidad de tiempo y se mide en mm^2/s . El proceso del cálculo del mapa CDA es automático y se realiza en la etapa de postprocesado de la información. Suele ser representado como una imagen paramétrica en escala de grises o en color (valoración visual del mapa CDA) que refleja las diferencias de difusión de las moléculas de agua en un sector determinado. También pueden seleccionarse áreas de interés (sus siglas en inglés son ROI) en el interior del mapa CDA para determinar el valor promedio CDA de un tejido o área específica [21] [22] (figura 7).

La técnica de difusión ayuda a caracterizar a las lesiones desde un punto de vista funcional. Generalmente, las lesiones malignas se relacionan con unos valores de CDA menores respecto a las lesiones benignas, debido a que en las primeras el aumento de la celularidad conlleva una restricción de la difusión del agua intersticial. Cuanto más baja sea la cifra del CDA más específica será para malignidad, por lo que la técnica de difusión representa un arma que mejora la especificidad de la RM de mama, dependiendo del umbral de corte que escojamos. Actualmente aún no se ha llegado a un punto de corte para el valor del CDA que permita discernir con seguridad si una lesión es benigna o maligna.

En el campo de la oncología la técnica de difusión podría aplicarse para valorar la monitorización de la respuesta terapéutica y en el seguimiento postquirúrgico para la detección precoz de recidivas. En pacientes con respuesta completa al tratamiento se observaría una mayor elevación del CDA comparado con pacientes con persistencia de enfermedad residual. Este hecho se podría relacionar con la lisis, la destrucción celular, la pérdida de la integridad de las membranas y el aumento del espacio intersticial, que contribuyen a un aumento en la movilidad y difusión del agua [23].

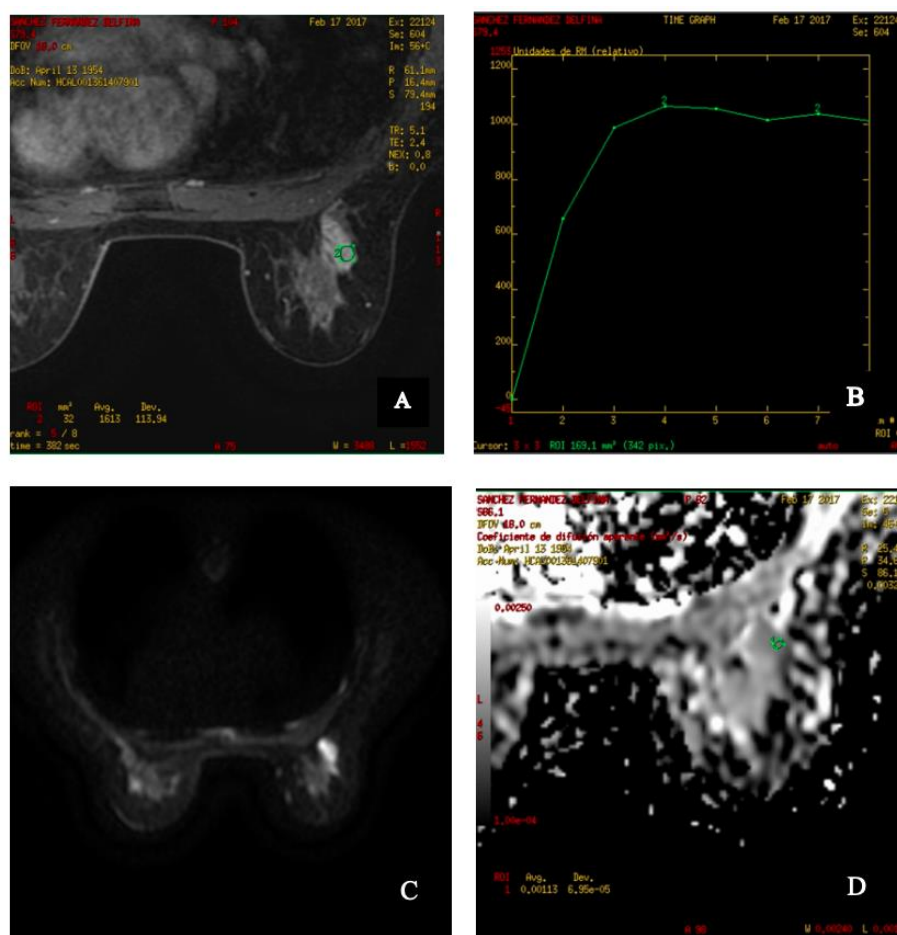


Figura 7: Estudio de un CDIS de alto grado categorizado como BI-RADS 4c. Imagen A) Estudio de RM dinámico con contraste potenciado en T1 con sustracción grasa en proyección axial. Imagen B) Curva tiempo-intensidad de captación de contraste (curva tipo II). Imagen C) Imagen de RM potenciada en la secuencia Difusión. Imagen D) Mapa de CDA, donde se aprecia una restricción a la difusión.

1.2.4 Técnicas intervencionistas

Los procedimientos intervencionistas permiten obtener, de forma ambulatoria, muestras de tejido mamario y llevar a cabo un estudio anatomopatológico e inmunohistoquímico. La biopsia percutánea asistida por imagen supone una alternativa a la biopsia quirúrgica, con menor morbilidad y costes. La técnica de imagen más utilizada como guía es la ecografía. Los métodos más utilizados en la práctica clínica son los siguientes [24] [25]:

- **BAG** (biopsia de aguja gruesa): es la técnica de elección para biopsiar lesiones mamarias. Es un procedimiento ambulatorio, en el que previamente se administra anestesia local en la piel. El dispositivo consiste en una aguja de corte de tipo trucut de calibre normalmente de 14 G (2,1 mm de sección) conectada a una pistola con resorte automático que punciona la lesión y extrae un cilindro de tejido mamario (normalmente se extraen de tres a cinco cilindros). Es un procedimiento rápido y sencillo, de bajo coste y de alto rendimiento diagnóstico (equiparable a una biopsia quirúrgica). Las complicaciones que puede tener son infrecuentes, como dolor, hematoma o infección de la zona puncionada (**figura 8**).
- **BAV** (Biopsia asistida por vacío): el equipo de BAV consiste en un dispositivo con una aguja de entre 8 y 14 G y un bisturí giratorio interno, conectado a una bomba de vacío, de manera que la obtención de muestras es contigua y continua. Las indicaciones principales de la BAV son microcalcificaciones sospechosas de malignidad y distorsiones de la arquitectura mamaria. Con esta técnica la cantidad de tejido que se obtiene es mayor, incluso es posible la extirpación completa de la lesión, y por tanto, reduce el porcentaje de falsos negativos. Las complicaciones que puede tener también son leves e infrecuentes, entre las que destaca el hematoma).
- **PAAF** (punción-aspiración con aguja fina): esta técnica ofrece un análisis citológico, se realiza con agujas de calibre más fino (entre 20 y 25 G), y se utiliza la ecografía como guía. Las principales indicaciones son la evacuación de quistes palpables y en el drenaje de abscesos.
- **Biopsia quirúrgica dirigida**: Actualmente se realiza con el fin de localizar lesiones no palpables de carácter maligno confirmadas mediante biopsia percutánea y que son candidatas a cirugía conservadora.

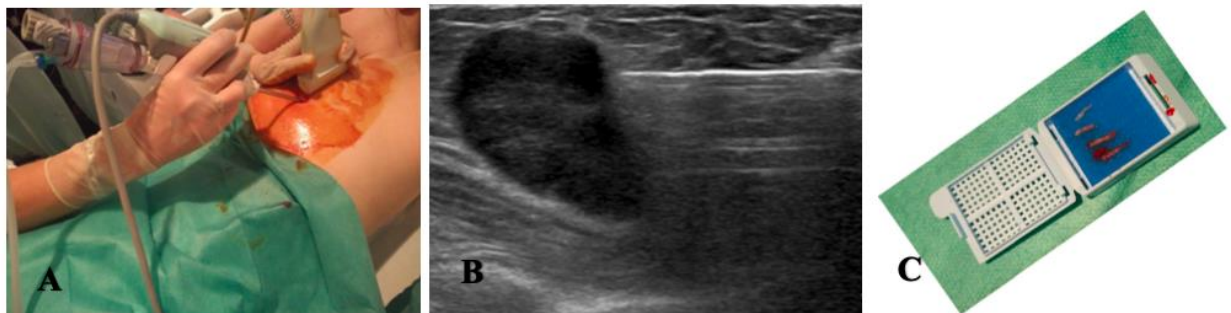


Figura 8: Toma de biopsias mediante BAG. El radiólogo localiza la lesión mamaria a través de una sonda ecográfica y guía la aguja hasta la misma (imagen A). La aguja atraviesa la lesión y extrae cilindros de tejido a su paso (imagen B). En este procedimiento normalmente se obtienen varios cilindros de tejido mamario para su posterior estudio histológico por el anatomopatólogo (imagen C).

1.3 LESIONES BI-RADS 4: ¿QUÉ PROBLEMAS DIAGNÓSTICOS ASOCIAN?

La categoría BI-RADS 4 supone un amplio grupo de lesiones cuya probabilidad de ser malignas varía entre un 2% y un 94%. En esta categoría se incluyen las anomalías que no presentan características morfológicas de un cáncer pero tampoco cumplen todos los criterios para clasificarlas como benignas o de baja probabilidad de malignidad. Desde la 5ª edición del sistema BI-RADS, publicada en el año 2014, las lesiones clasificadas como BI-RADS 4 se dividen en tres subgrupos, mediante mamografía o ecografía, en los que el valor predictivo positivo de malignidad se incrementa de manera gradual (**figura 9**) [26]:

- **BI-RADS 4a:** la sospecha de malignidad es baja (entre un 2% y 10%). Se espera que el resultado sea benigno. Dentro de esta categoría se incluyen nódulos sólidos con características benignas clínicamente palpables, quistes solitarios complicados o nódulos sólidos que aparentan un absceso.
- **BI-RADS 4b:** la sospecha de malignidad es moderada (entre un 11% y un 50%). Son lesiones que requieren una estrecha correlación entre la radiología y la patología. Algunos ejemplos de lesiones son un nódulo parcialmente circunscrito con márgenes mal definidos, calcificaciones amorfas, heterogéneas groseras o pleomórficas finas agrupadas, asimetría focal de nueva aparición, etc.
- **BI-RADS 4c:** la sospecha de malignidad es alta (entre un 51% y un 94%). Tras la biopsia de la lesión un resultado de benignidad sería discordante. Una lesión BI-RADS 4c sería un nódulo sólido e irregular de contornos mal definidos, o microcalcificaciones lineales final, agrupadas y de nueva aparición.

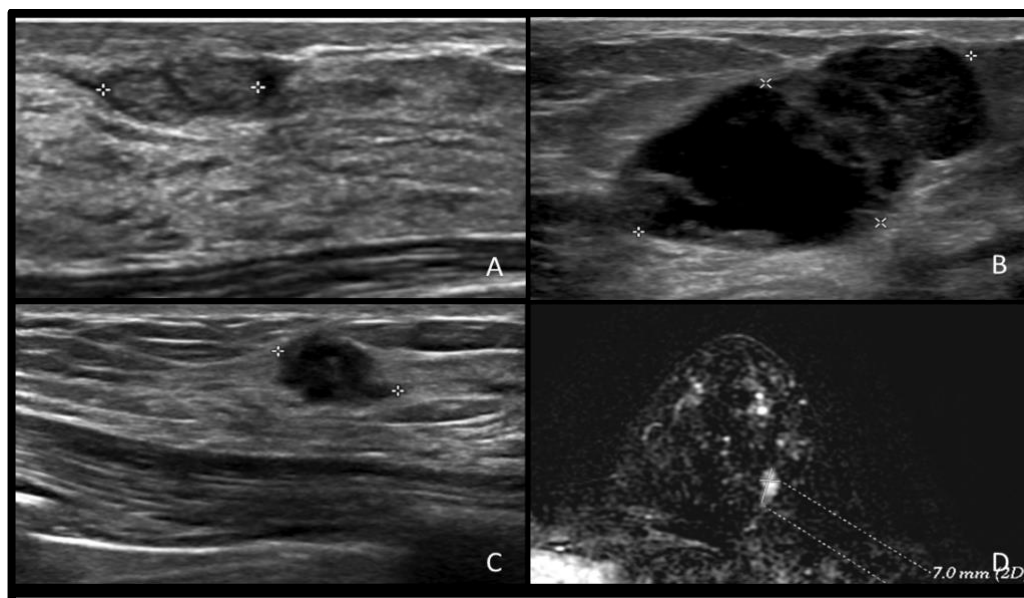


Figura 9: Ejemplos de lesiones BI-RADS 4. Imagen A) nódulo intraductal, BI-RADS 4a. Imagen B) lesión sólido-quística en ecografía, BI-RADS 4b. Imagen C) nódulo palpable de margen irregular, BI-RADS 4c. Imagen D) nódulo irregular en RM, BI-RADS 4.

A pesar de que existen estudios que demuestran que esta subdivisión es útil para una evaluación inicial de la probabilidad de malignidad o benignidad [27], está indicado un procedimiento diagnóstico invasivo en todas las lesiones categorizadas como BI-RADS 4, que consiste en realizar una biopsia para obtener un estudio histológico.

Sin embargo, un porcentaje alto de las biopsias confirman finalmente un resultado benigno, lo que se traduce a un número importante de falsos positivos [28]. Además, hasta que no se disponen de los resultados definitivos del estudio histológico, las mujeres que se someten a estos procedimientos son vulnerables de padecer estrés y ansiedad ante un posible resultado de malignidad. El cáncer de mama es una enfermedad prevalente en nuestra población, y el hecho de realizarse una prueba radiológica mamaria, de percibir un bulto en la mama o de tener algún familiar o conocido afecto, genera mucha preocupación [29] [30].

Debido a esto, es necesario contar con métodos no invasivos que aporten una mayor precisión diagnóstica a la hora de estudiar las lesiones mamarias, con el fin de reservar los procedimientos intervencionistas a aquellas que sean más sugestivas de malignidad.

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Las lesiones categorizadas como BI-RADS 4 mediante técnicas convencionales como la mamografía o la ecografía tienen asignada una probabilidad de malignidad de entre un 2% y un 94%. Radiológicamente son lesiones mamarias que no tienen la apariencia típica de una neoplasia, pero tampoco es posible clasificarlas como benignas. La indicación de actuación ante una lesión BI-RADS 4 es la realización de una biopsia, y en los estudios histológicos se obtienen un alto porcentaje de falsos positivos. Las mujeres que se someten a una prueba invasiva para descartar que tengan una lesión tumoral atraviesan una situación de preocupación, que les puede generar repercusiones psicológicas, como ansiedad, estrés, etc.

Por estos motivos, es necesario contar con métodos diagnósticos no invasivos que nos permitan detectar malignidad en lesiones de mama BI-RADS 4, y ajustar mejor la indicación de la realización de una biopsia, evitando intervenciones invasivas innecesarias.

La RM es una técnica que ha demostrado ser la más sensible en la detección de lesiones mamarias, incluso más que las técnicas convencionales. Sin embargo, su especificidad es muy variable, oscila entre un 37% y un 100%.

La técnica de difusión es una secuencia innovadora que ofrece información adicional, permite realizar un análisis funcional cualitativo y cuantitativo de las imágenes. Su incorporación a la RM aumenta la especificidad y el VPP de esta técnica. El valor del CDA es una herramienta potencialmente útil para mejorar la caracterización de las lesiones BI-RADS 4, y por tanto, diferenciar entre lesiones benignas y malignas.

Por tanto, los objetivos fundamentales de este trabajo son los siguientes:

1. Evaluar la capacidad diagnóstica de la RM en las lesiones categorizadas como BI-RADS 4 en técnicas convencionales (mamografía y ecografía).
2. Comparar los valores del CDA obtenidos en las lesiones y determinar si el valor del CDA ayuda a discriminar la naturaleza -benigna o maligna- dentro de la categoría BI-RADS 4.
3. Determinar si la RM potenciada en difusión podría ser una herramienta útil para reducir el número de biopsias en estas lesiones.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional, transversal, en el que se ha llevado a cabo un análisis de pruebas diagnósticas con la finalidad de generar hipótesis, sin extrapolar los resultados a la población. El estudio está enfocado para analizar el valor del CDA de la RM potenciada en difusión en mujeres diagnosticadas previamente de una lesión BI-RADS 4 por técnicas de imagen convencionales (mamografía y/o ecografía).

3.2 SELECCIÓN DE LAS PACIENTES

Este estudio de investigación clínica fue aprobado por el Comité de Ética de Galicia, al que está adscrito el Hospital Universitario Lucus Augusti (HULA) [**ANEXO II**].

El estudio se realizó incluyendo a mujeres que tras ofrecerles participar en el estudio y haberles explicado los objetivos, los riesgos y los beneficios de su participación, firmaron su consentimiento [**ANEXO III**].

Aquí se recogen los criterios de inclusión para llevar a cabo la investigación:

- Mujeres consecutivas vistas en la Unidad de Mama del Hospital Universitario Lucus Augusti (HULA) entre julio del año 2016 y diciembre del año 2017 con lesiones de mama categorizadas como BI-RADS 4 mediante mamografía y/o ecografía, que aceptaron participar en el estudio.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- Mujeres mejores de 18 años.
- Mujeres embarazadas o en período de lactancia.
- Se excluyeron aquellas mujeres que no fue posible realizarles la RM por diferentes motivos (claustrofobia, portadoras de marcapasos, etc.).
- Aquellas mujeres a las que se biopsiaron las lesiones objeto a estudio previamente a la realización de la RM. Esta exclusión se hizo para evitar artefactos secundarios al procedimiento y el posible sesgo en la interpretación de las pruebas de imagen tras el conocimiento del resultado histológico.
- Mujeres que recibieron quimioterapia en los 6 meses previos al diagnóstico de la lesión de mama también fueron excluidas.

3.3 RECOGIDA DE DATOS

Para llevar a cabo este estudio observacional prospectivo se recogieron una serie de datos provenientes de la paciente, de las pruebas de imagen diagnósticas y de los resultados definitivos de la histología:

- De cada mujer incluida en el estudio, se registró en una base de datos su edad, el motivo de estudio por el que fue vista en la Unidad de Mama y la localización de la/s lesión/es en la mama y el cuadrante correspondiente.
- En cuanto a las pruebas de imagen realizadas, se recogieron los hallazgos detectados por mamografía, ecografía y RM (se obtuvo la categoría BI-RADS según la RM). A todas se les realizó una RM que incluyó la secuencia potenciada en difusión y se les calculó el valor CDA.
- Se registraron las técnicas de toma de biopsias, el diagnóstico anatomopatológico, la concordancia radio-patológica, el resultado de la segunda biopsia en caso de realizarse, y tras la cirugía si esta fue necesaria.

3.4 TÉCNICAS EN LAS IMÁGENES CONVENCIONALES

Todas las mujeres que participaron en el estudio se estudiaron de forma integral por técnicas de imagen convencionales en función de la prueba de imagen indicada. A las mujeres mayores de 40 años evaluadas en la Unidad de Mama del HULA se les realizó una mamografía digital con las dos proyecciones habituales (craneocaudal y oblicua mediolateral) y otras adicionales cuando fueron necesarias para optimizar la valoración de los hallazgos.

Se completó el estudio con ecografía en caso de lesión palpable y mamografía normal o anomalía mamográfica distinta a microcalcificaciones. Las mujeres menores de 40 años fueron estudiadas inicialmente por ecografía de mama bilateral. Las ecografías fueron realizadas con una sonda lineal de alta resolución espacial, de 12 o 18 MHz (Affinity 70G, Philips Healthcare).

Las mamografías y las ecografías fueron analizadas e informadas por uno de los tres radiólogos integrantes de la Unidad de mama del HULA, los cuales también categorizaron cada una de las lesiones, empleando la terminología BI-RADS [26].

3.5 TÉCNICA EN LA RESONANCIA MAGNÉTICA

Los estudios de RM se realizaron en la Servicio de Radiología del HULA, con una RM de 1,5 Teslas (Signa Excite, General Electric, Healthcare, Milwaukee, WI) con una bobina específica de mama de 8 canales y con la paciente colocada en decúbito prono y con los brazos por encima de la cabeza.

Se llevó a cabo el protocolo de RM habitual, que incluye:

- Localizador multiplanar.
- Secuencia potenciada en T1 *fast spin-echo* sin saturación grasa en plano axial, tiempo de repetición (TR) 400 ms, tiempo de eco (TE) 8 ms, matriz 384x256 mm, grosor de corte de 4 mm e intervalo de 1 mm, campo de visión de 360x360 mm, 2 NEX.

- Secuencia STIR (*short-tau inversion recovery*) en plano axial, TR 4025 ms, TE 59,1 ms, tiempo de inversión (TI) 150 ms, matriz 384x224 mm, grosor de corte de 4 mm e intervalo de 1 mm, campo de visión de 360x360 mm, 1 NEX.
- Secuencia de difusión EPI (*spin echo-single shot echo planar image*) con saturación grasa (STIR) en plano axial con valores b de 0 y 700 s/mm², TR 7550 ms, TE 68,5 ms, TI 180 ms, matriz 96x128 mm, grosor de corte de 5 mm e intervalo de 1 mm, campo de visión de 360x360 mm, 1 y 10 NEX.
- Estudio dinámico con secuencias eco de gradientes potenciadas en T1 3D con saturación grasa (SPGR – *Fast spoiled gradient-echo*), en plano axial, TR 5,1 ms, TE 2,42 ms, matriz 384x288 mm, grosor de corte de 1,8 mm e intervalo de 0 mm, campo de visión de 360x360 mm, 0,70 NEX. Se realizó una adquisición sin contraste y siete tras la administración de 0,2 ml/Kg de peso de gadopentato de dimeglumina (Magnevist; Berlex Laboratories, Wayne, NJ, USA) a un flujo de 2 mL/s, seguido de 2 mL de suero salino inyectado a la misma velocidad. La resolución temporal fue de 60 segundos.

Las imágenes obtenidas se transfirieron a la estación de trabajo (Advanced Windows versión 4.4, General Electric), para el postprocesado. Se generaron imágenes en sustracción y proyecciones de máxima intensidad y se realizaron reconstrucciones multiplanares. El tamaño de las lesiones se midió, en los tres ejes del espacio, en la primera o segunda secuencia del estudio dinámico y se reflejó el mayor. La secuencia potenciada en difusión fue procesada con el Software FuncTool de GE para obtener los mapas de CDA. El valor del CDA se calculó situando varios ROIs en el interior de la lesión y eligiendo el mínimo obtenido. Las curvas de captación se calcularon empleando el mismo software y dibujado varios ROIs en el área de realce. Se clasificaron como tipo 1 (realce persistente que aumenta con el tiempo), tipo 2 (se forma una meseta al alcanzar el pico de IT, 2 o 3 minutos tras la administración del contraste) o tipo 3 (aumento precoz de la IT seguida de lavado rápido del contraste).

Según los criterios BI-RADS, se asignó una categoría a cada estudio de RM. Las exploraciones fueron indicadas e informadas por los mismos radiólogos que valoraron las mamografías y realizaron las ecografías. Se consideró una RM negativa cuando las anomalías detectadas se categorizaron como BI-RADS 1-3, y una RM positiva cuando los hallazgos detectados se incluyeron en las categorías BI-RADS 4 o 5. Las lesiones adicionales detectadas en RM se valoraron mediante ecografía dirigida.

3.6 ANÁLISIS HISTOLÓGICO

Todas las mujeres incluidas en el estudio fueron sometidas a una intervención invasiva para la obtención de una muestra histológica y realizar un análisis anatomopatológico. Las biopsias se realizaron con aguja gruesa (BAG) de 11G o 14G obteniendo al menos 4 cilindros o asistida por vacío (BAV) con aguja de 10G o 7G obteniendo al menos 12 cilindros. Se eligieron las exploraciones radiológicas como guía para la toma de muestras, que permitían localizar y acceder a la lesión de forma más fiable y segura. En caso de lesiones pequeñas o posibilidad de exéresis completa de la misma se dejó un clip en el lecho de la biopsia para facilitar su localización en caso de que la cirugía estuviera indicada posteriormente.

El análisis patológico fue realizado por patólogos especializados en mama del Servicio de Anatomía Patológica del HULA. El informe siguió un protocolo de patología quirúrgica de biopsias de mama por aguja gruesa o asistida por vacío, aplicable a todas las lesiones benignas, proliferativas epiteliales y a los carcinomas primarios de mama. Los patólogos que analizaron las muestras histológicas no fueron informados de qué pacientes estaban incluidas en el estudio, sólo disponían información de la localización, el tamaño y la categoría BI-RADS de la lesión. Los resultados histológicos fueron comparados con los hallazgos radiológicos, y en caso de discordancia radio-patológica, las lesiones fueron biopsiadas por segunda vez o se llevó a cabo la exéresis percutánea de las mismas. Las lesiones que obtuvieron un resultado concordante benigno se les citó para la realización de una mamografía o ecografía de control a los 12 meses tras la biopsia con el fin de descartar un posible falso negativo en el resultado del análisis histológico. Por otro lado, las mujeres con lesiones malignas confirmadas por histología se enviaron a las consultas de la Unidad de Mama del HULA para comenzar el tratamiento.

Los tumores se clasificaron según la clasificación propuesta por la OMS [8]. Para determinar el grado de diferenciación tisular se empleó el sistema Nottingham [31]. En el análisis inmunohistoquímico (IHQ) se evaluó la expresión de receptores hormonales (RE y RP) y del HER2/neu. Los RE y RP fueron valorados mediante el sistema de puntuación de Allred [32], y se consideraron positivos solamente si existía tinción de al menos el 1% de las células tumorales. Las lesiones con 3+ fueron clasificadas como HER2/neu positivas. En caso de resultado equívoco tras la IHQ se realizó hibridación fluorescente *in situ* (FISH). La determinación del Ki-67 se realizó empleando el anticuerpo monoclonal Mib-1. Finalmente, los tumores se clasificaron como:

- **Luminal A:** receptores hormonales positivos, HER2 negativo, Ki-67 $\leq 14\%$.
- **Luminal B HER2 negativo:** RE y/o RP positivo/s, HER2 negativo, Ki-67 $\geq 14\%$.
- **Luminal B HER2 positivo:** RE y/o RP positivo/s, HER2 positivo, cualquier Ki-67.
- **HER2 positivo:** Receptores hormonales negativos, HER2 positivo.
- **Triple negativo:** Receptores hormonales negativos, HER2 negativo.

3.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis de los datos se empleó el programa estadístico SPSS (Statistical Package for Social Science) para Windows 22.0 (IBM company, USA), representando los datos en tablas de contingencia.

En primer lugar se comparó el valor diagnóstico entre la RM de mama y las técnicas convencionales (mamografía y ecografía), usando como última referencia los resultados de la anatomía patológica de las lesiones biopsiadas. En el análisis descriptivo se calcularon las frecuencias absolutas y relativas de las variables, así como el porcentaje (el válido y el acumulado). Se calcularon la sensibilidad y la especificidad de la RM junto con sus intervalos de confianza al 95% empleando el resultado anatomopatológico como gold standard.

Posteriormente se clasificaron las lesiones según los resultados de la anatomía patológica en benignas y malignas. Se analizó el valor del CDA en cada uno de los grupos, mediante el cálculo de la media o la mediana y la desviación estándar (DE) o el rango (mínimo y máximo).

Tras evaluar la distribución de ambos grupos, la prueba de significación estadística elegida para compararlos fue el test de Student. Se considerarán valores estadísticamente significativos los que ofrezcan un p valor $< 0,05$. Para identificar el punto de corte óptimo del valor del CDA para discriminar entre benignidad y malignidad en lesiones categorizadas como BI-RADS 4 en mamografía y ecografía se empleó el índice de Youden.

3.8 ASPECTOS ÉTICO-LEGALES Y ECONÓMICOS

Este estudio de investigación se desarrolló respetando la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial de 1964 y las ratificaciones de las asambleas de Tokyo, Venecia, Hong Kong y Sudáfrica sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, la Orden SCO/256/2007, del 5 de febrero por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de Buena práctica clínica y el Convenio de Oviedo del 4 de abril de 1997 y las sucesivas actualizaciones.

Todos los datos clínicos recogidos de los sujetos participantes en el estudio se separaron de los datos de identificación personal, asegurándose así el anonimato del paciente, de acuerdo con la Ley 41/2002, de 14 de noviembre (regulación de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica), la Ley 3/2001, de 28 de Mayo (regulación del consentimiento informado y de la historia clínica de los pacientes), así como el Decreto 29/2009, de 5 de febrero (regulación del acceso a la historia clínica electrónica de los pacientes).

De acuerdo con el Reglamento General de Protección de Datos (Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de Abril de 2016) así como la Ley de Protección de Datos Personales y garantía de los Derechos Digitales (Ley Orgánica 3/2018), los datos clínicos de los sujetos participantes fueron recogidos por los investigadores en un Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) específico para el estudio, donde se codificaron los datos con el objetivo de proteger la identidad del paciente. Sólo los investigadores y las autoridades sanitarias tuvieron acceso a todos los datos recogidos para el estudio, y durante el desarrollo del estudio, se pidió permiso explícito en el consentimiento informado a cada sujeto participante para usar sus datos anonimizados en futuras investigaciones.

Se respetaron los requisitos establecidos en la legislación española que regula la investigación, en concreto el manejo de las muestras recogidas según el RD 1301/2006 de 10 de noviembre por el que se establecen las normas de calidad y seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos. Las muestras de las biopsias realizadas fueron enviadas al laboratorio de Anatomía Patológica siguiendo el procedimiento habitual para su procesamiento y diagnóstico histológico, sin que en ningún caso, se tuviera conocimiento de que esas muestras pertenecían a las participantes en este estudio. Ninguna de las muestras fue incluida en un biobanco.

Este estudio se financió con fondos derivados de los ensayos clínicos que se desarrollan en el hospital y destinados al Servicio de Radiodiagnóstico, con el consentimiento de la gerencia del Hospital Universitario Lucus Augusti.

4. RESULTADOS

Las mujeres que se incluyeron en el estudio fueron vistas en la unidad de mama del HULA por diferentes motivos: mujeres asintomáticas derivadas del PGDPCM, mujeres sintomáticas con la detección de un nódulo palpable (por ellas mismas o por una revisión rutinaria de salud) o por la presencia de telorragia, o en un control de lesiones categorizadas como BI-RADS 3 previamente.

Tras llevar a cabo los criterios de exclusión el tamaño muestral final fue de 53 mujeres, un número acorde a la cantidad de biopsias realizadas en la Unidad de Mama del HULA y al tiempo de reclutamiento (1 año). El número de lesiones estudiadas fue de 59, todas ellas categorizadas como BI-RADS 4 mediante mamografía y/o ecografía. La edad media de las mujeres fue de 48,4 años (mediana 48; rango 19-75).

4.1 HALLAZGOS EN TÉCNICAS DE IMAGEN CONVENCIONALES

En las mamografías realizadas (49), se evaluaron un total de 36 lesiones, de las cuales 9 fueron clasificadas como BI-RADS 4a (25%), 12 como BI-RADS 4b (33,3%) y 15 como BI-RADS 4c (41,6%). Hubo 15 lesiones no detectadas por mamografía (30,62%) y no se realizó esta exploración en 10 mujeres. Las lesiones vistas por mamografía fueron 15 nódulos, 17 microcalcificaciones y 4 distorsiones de la arquitectura. El tamaño medio de las lesiones detectadas fue de 19,36 mm en su eje mayor (TABLA IV).

Hallazgos mamográficos (n = 36)	
Masas (n = 15):	
- Oval, bordes circunscritos, isodenso	4
- Oval, bordes circunscritos, denso	1
- Oval, bordes ocultos, isodenso	3
- Oval, bordes irregulares, isodenso	4
- Oval, bordes espiculados, denso	2
- Irregular, bordes irregulares, denso	1
Microcalcificaciones (n = 17):	
- Pleomórficas finas agrupadas	6
- Pleomórficas finas de distribución segmentaria	1
- Pleomórficas finas de distribución regional	1
- Heterogéneas groseras agrupadas	5
- Heterogéneas groseras de distribución segmentaria	1
- Heterogéneas groseras de distribución regional	2
- Amorfás de distribución regional	1
Distorsión de la arquitectura	4
Normal	15
No realizada	10
Tamaño medio de las lesiones (mm)	19,36 (rango 3-50)

TABLA IV: Hallazgos mamográficos de las lesiones BI-RADS 4 incluidas en el estudio.

Se evaluaron 44 lesiones por ecografía, de las cuales se clasificaron 22 como BI-RADS 4a (50%), 11 como BI-RADS 4b (25%) y 11 como BI-RADS 4c (25%). La ecografía detectó 44 nódulos, 4 de ellos asociados a microcalcificaciones. El tamaño medio fue de 15,87 mm en su eje mayor. Del total de ecografías realizadas (n = 47), hubo tres en las que no se detectó la lesión a estudio. Las lesiones estudiadas por ecografía y mamografía fueron 37 (62,71%), de las cuales 27 (45,7%) fueron detectadas por ambas técnicas y 15 (25,42%) sólo por ecografía (TABLA V) (figura 10).

Hallazgos ecográficos (n = 44)	
- Nódulo oval, bordes circunscritos, hipoecogénico, paralelo, refuerzo posterior	7
- Nódulo oval, bordes circunscritos, hipoecogénico, paralelo, sin refuerzo	10
- Nódulo oval, bordes circunscritos, hipoecogénico, paralelo, sin refuerzo, microcalcificaciones	1
- Nódulo oval, bordes irregulares, hipoecogénico, paralelo, sin refuerzo	9
- Nódulo oval, bordes irregulares, hipoecogénico, paralelo, sin refuerzo, microcalcificaciones	1
- Nódulo oval, bordes irregulares, hipoecogénico, paralelo, sombra posterior	2
- Nódulo oval, bordes irregulares, hipoecogénico, paralelo, sombra posterior, microcalcificaciones	1
- Nódulo redondeado, bordes circunscritos, sólido-quístico, paralelo, con refuerzo	1
- Nódulo oval, bordes circunscritos, sólido-quístico, paralelo, con refuerzo	2
- Nódulo oval, bordes irregulares, anecoico con paredes gruesas, paralelo, con refuerzo	1
- Nódulo oval, bordes irregulares, heterogéneo, antiparalelo, con refuerzo	1
- Nódulo oval, bordes irregulares, hipoecogénico, antiparalelo, sin refuerzo	2
- Nódulo irregular, bordes irregulares, hipoecogénico, paralelo, sombra posterior	2
- Nódulo irregular, bordes irregulares, hipoecogénico, antiparalelo, sin refuerzo	2
- Nódulo irregular, bordes irregulares, hipoecogénico, paralelo, sin refuerzo, con microcalcificaciones	1
- Nódulo oval, bordes irregulares, heterogéneo, paralelo, sin refuerzo	1
Normal	3
No realizada	12
Tamaño medio de las lesiones (mm)	15,87 (rango 6-35)

TABLA V: Hallazgos ecográficos de las lesiones BI-RADS incluidas en el estudio.

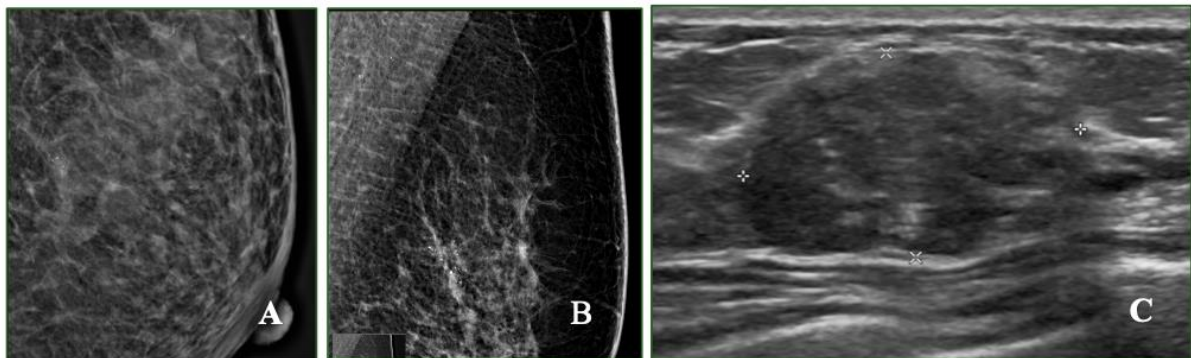


Figura 10: Ejemplos de estudios de distintas lesiones por técnicas convencionales. Imagen A) proyección mamográfica OML en la que se muestran microcalcificaciones categorizadas como BI-RADS 4a. Imagen B) proyección mamográfica OML en la que se visualizan microcalcificaciones categorizadas como BI-RADS 4c. imagen C) Lesión nodular irregular en ecografía, categorizada como BI-RADS 4c.

4.2 HALLAZGOS EN RESONANCIA MAGNÉTICA DE MAMA

En el estudio de RM de mama de las 59 lesiones evaluadas, 6 de ellas obtuvieron un estudio normal, es decir, se categorizaron como lesiones BI-RADS 1-3, sin embargo, las 53 lesiones restantes fueron categorizadas como BI-RADS 4 o 5 (de las cuales 44 fueron BI-RADS 4). El tamaño medio de las lesiones vistas por RM fue de 25,41 mm (rango 5-110) en su eje mayor.

En cuanto a la morfología de las lesiones, se identificaron 40 nódulos: 26 ovales con bordes circunscritos, 6 ovales con bordes irregulares, 6 ovales con bordes espiculados, 1 redondeado con bordes circunscritos y 1 irregular con bordes irregulares. Hubo 19 RM en las que se identificó áreas de realce no masa con distribución focal (7), regional (6), segmentaria (3), difusa (1) y lineal (2).

En cuanto a las curvas de cinética de captación, 16 de las lesiones mostraron un realce progresivo (curva tipo I), 32 lesiones tuvieron un realce inicial rápido que se mantuvo constante en fase tardía (curva tipo II) y 11 lesiones presentaron un pico de realce a los 2-3 minutos y posteriormente un descenso rápido o lavado de contraste (curva tipo III). En correlación con los resultados de la anatomía patológica, 14 lesiones malignas tuvieron una curva de realce tipo II, 6 una curva tipo III y 2 una curva tipo I (un carcinoma ductal infiltrante y un carcinoma lobulillar infiltrante). Respecto a las lesiones benignas, 14 lesiones tuvieron una curva de intensidad de señal/tiempo tipo I, 19 lesiones una curva tipo II y 4 lesiones una curva tipo III (con resultado anatomopatológico de cambios fibroquísticos y necrosis grasa).

La mediana del valor del CDA fue de $1,6 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (rango 0,6-3). En las lesiones benignas se obtuvo un valor del CDA medio de $1,784 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (rango 0,8-3), y en las lesiones malignas el resultado medio del CDA fue de $1,41 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (rango 0,60-2,50). Dentro de las malignas, se calculó el valor medio de las lesiones malignas infiltrantes, obteniendo un valor del CDA de $1,29 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (rango 0,6-2,2). (TABLA VI) (**figura 11**).

Hallazgos en RM de mama	
Tejido mamario	
- a (casi completamente graso)	4
- b (tejido fibroglandular disperso)	17
- c (tejido fibroglandular heterogéneo)	32
- d (tejido fibroglandular extremo)	6
Realce de fondo del parénquima	
- Mínimo	17
- Leve	17
- Moderado	22
- Importante	3
Hallazgos	
Nódulos (n = 40):	
- Oval, bordes circunscritos, realce homogéneo con tabiques	4
- Oval, bordes circunscritos, realce homogéneo	15
- Oval, bordes circunscritos, realce heterogéneo	6
- Oval, bordes irregulares, realce en anillo	2
- Oval, bordes irregulares, realce homogéneo	1
- Oval, bordes irregulares, realce heterogéneo	3
- Redondeado, bordes circunscritos, realce heterogéneo	1
- Oval, bordes circunscritos, no realce	1
- Oval, bordes espiculados, realce en anillo	3
- Oval, bordes espiculados, realce heterogéneo	1
- Oval, bordes espiculados, realce homogéneo	2
- Irregular, bordes irregulares, realce heterogéneo	1
Realce no masa (n = 19):	
- Distribución regional, heterogéneo	6
- Distribución focal, heterogéneo	5
- Distribución difusa, heterogéneo	1
- Distribución segmentaria, heterogéneo	2
- Distribución segmentaria, homogéneo	1
- Distribución lineal, homogéneo	2
- Distribución focal, homogéneo	2
Curva de captación del contraste	
- Tipo I (progresiva)	16
- Tipo II (en meseta)	32
- Tipo III (con lavado)	11
Valor medio de CDA	1, 64×10 ⁻³ mm ² /s (rango 0,6-3)
Tamaño medio de las lesiones (mm)	25,41 (rango 5-110)
RM normal (BI-RADS 1 - 3)	6

TABLA VI: Hallazgos en RM de mama de las 59 lesiones incluidas en el estudio.

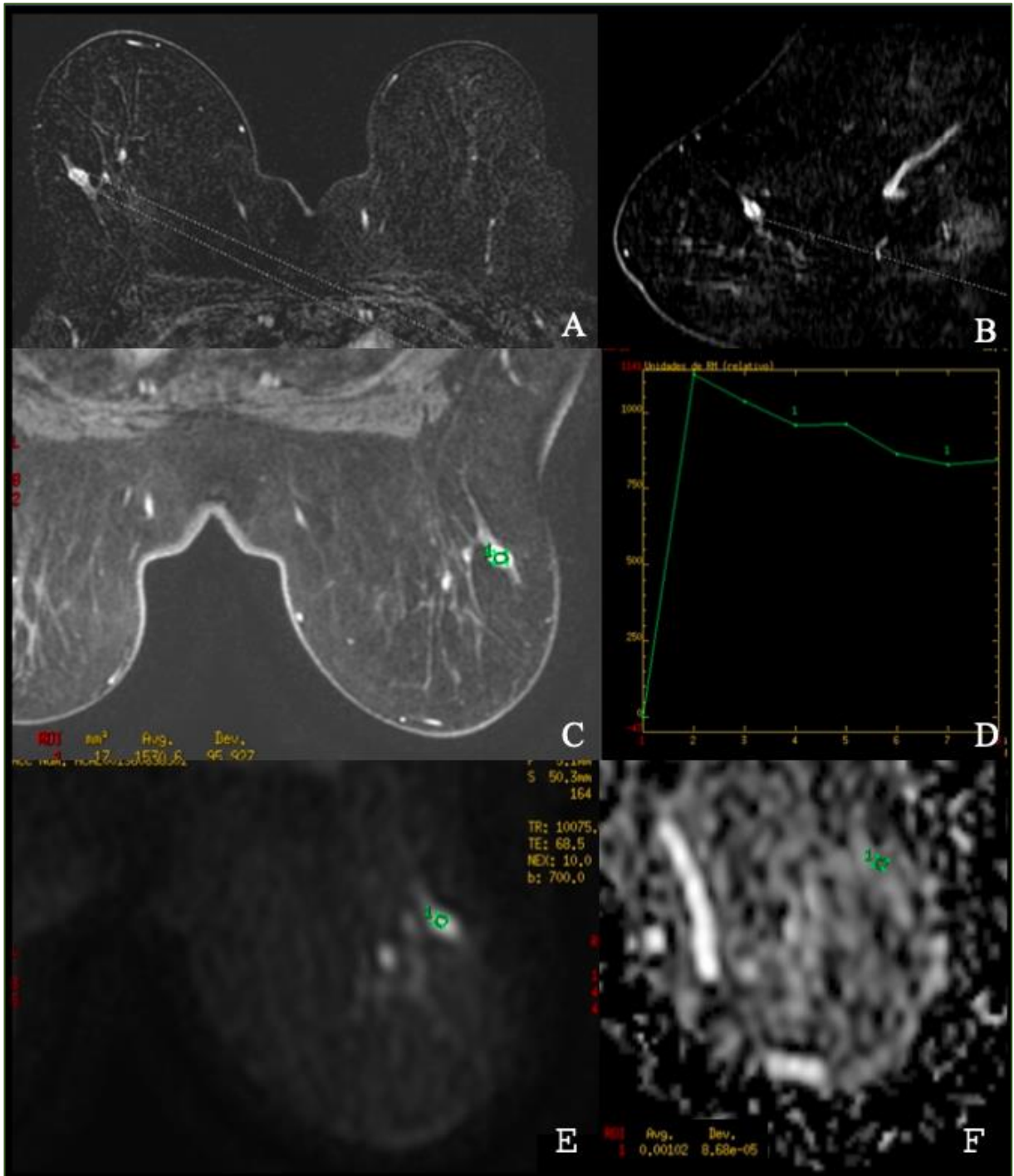


Figura 11: Estudio de RM de mama. Imágenes A) y B) proyecciones de máxima intensidad en planos axial y sagital, generadas a partir de una secuencia potenciada en T1 con saturación grasa y tras la administración de contraste, que muestra un nódulo oval en el cuadrante súperoexterno de la mama derecha, que en las imágenes C) y D) presenta realce interno y precoz con lavado de contraste en los minutos siguientes, con una curva tiempo/intensidad tipo 3. En las imágenes E) y F) se aprecia una restricción a la difusión en la lesión.

4.3 RESULTADOS ANATOMOPATOLÓGICOS

Para la obtención de las muestras histológicas, se eligió un procedimiento intervencionista determinado en función de las características radiológicas de cada lesión. 35 lesiones (59,3 %) fueron biopsiadas mediante BAG, 9 lesiones (15,3 %) mediante BAV guiada por ecografía, 14 lesiones (23,7 %) mediante BAV guiada por estereotaxia y 1 lesión (1,7 %) mediante BAV guiada por RM.

En 12 lesiones se realizó un segundo procedimiento de toma de biopsia por discordancia radio-patológica. Tras la segunda biopsia, cuatro de las lesiones resultaron ser fibroadenomas, una fibrosis del estroma, una lesión compatible con absceso o esteatonecrosis, una lesión esclerosante compleja, un carcinoma lobulillar *in situ*, dos carcinomas ductales *in situ*, un carcinoma ductal infiltrante y un carcinoma lobulillar infiltrante.

El estudio anatomopatológico de las lesiones biopsiadas reveló un total de 37 lesiones benignas (62,71 %), de las cuales la más frecuente fue el fibroadenoma (13), que representó el 35,13 % de las lesiones benignas. De las 22 lesiones malignas descritas (37,28 %), 7 fueron carcinomas ductales *in situ* (31,81 %), 1 fue un carcinoma lobulillar *in situ* (4,54 %), 1 fue un carcinoma papilar *in situ* (4,54 %) 10 fueron carcinomas ductales infiltrantes (45,45 %), 2 fueron carcinomas lobulillares infiltrantes (9,09 %) y 1 fue un carcinoma infiltrante tipo mixto (80 % micropapilar y 20 % ductal) (4,54 %) (TABLA VII).

Resultado anatomopatológico	Nº de lesiones (n = 59)
Lesiones benignas (n = 37) – valor medio CDA $1,78 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$	
Fibroadenoma	13
Fibrosis estromal	4
Cambios fibroquísticos	4
Papiloma intraductal	3
Absceso/esteatonecrosis	2
Quiste ductal complicado	2
Mastopatía benigna	2
Cambios inflamatorios	2
Necrosis grasa	1
Lesión esclerosante compleja/cicatriz	1
Hialinización del estroma	1
Adenoma apocrino	1
Carcinoma lobulillar <i>in situ</i>	1
Lesiones malignas (n = 22) – valor medio CDA $1,41 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$	
Carcinoma ductal <i>in situ</i>	8
Carcinoma papilar <i>in situ</i>	1
Carcinoma infiltrante de tipo mixto	1
Carcinoma ductal infiltrante	10
Carcinoma lobulillar infiltrante	2

TABLA VII: Diagnóstico anatomopatológico de las 59 lesiones incluidas en el estudio y valor medio del CDA en lesiones benignas y malignas.

El estudio inmunohistoquímico de las lesiones malignas clasificadas como BI-RADS 4 se resumen en la siguiente tabla (TABLA VIII):

	Grado nuclear	RE	RP	HER2	Ki67	Subtipo
CPIS	1	+	+	-	bajo	Luminal A
CDIS	2	+	-	-	bajo	Luminal B HER2 negativo
CDIS	3	+	-	+	alto	Luminal B HER2 positivo
CDIS	1	+	+	-	bajo	Luminal A
CDIS	1	+	+	-	bajo	Luminal A
CDIS	2	+	+	-	bajo	Luminal A
CDIS	1	+	+	-	bajo	Luminal A
CDIS	3	+	+	-	alto	Luminal B HER2 negativo
CDIS	2	+	+	-	bajo	Luminal A
Carcinoma infiltrante tipo mixto	1	+	+	-	bajo	Luminal A
CLI	1	+	+	-	bajo	Luminal A
CLI	1	+	+	-	bajo	Luminal A
CDI	3	+	+	-	bajo	Luminal A
CDI	3	+	+	+	bajo	Luminal B HER2 positivo
CDI	1	+	+	-	bajo	Luminal A
CDI	1	+	+	+	bajo	Luminal B HER2 positivo
CDI	2	+	+	-	alto	Luminal B HER2 negativo
CDI	2	+	-	-	bajo	Luminal A
CDI	2	+	+	+	bajo	Luminal B HER2 positivo
CDI	1	+	+	-	bajo	Luminal A
CDI	2	-	-	+	bajo	HER2 positivo
CDI	2	+	+	-	bajo	Luminal A

TABLA VIII: Características inmunohistoquímicas de los 22 tumores clasificados como BI-RADS 4 mediante técnicas de imagen convencionales y RM de mama. Siglas: CPIS = Carcinoma papilar *in situ*, CDIS = Carcinoma ductal *in situ*, CLI = Carcinoma lobulillar infiltrante, CDI = Carcinoma ductal infiltrante.

4.4 CORRELACIÓN ENTRE LOS HALLAZGOS DE LA RM Y EL ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO

Analizando las RM de mama sin tener en cuenta la secuencia de difusión, se observó que todas las lesiones malignas fueron clasificadas como BI-RADS 4 o 5, es decir, se obtuvo un resultado positivo en el 100% de los tumores, por lo que la tasa de falsos negativos fue del 0%. Ocho de ellas fueron clasificadas como BI-RADS 5 (un CPIS, un CDIS, dos CLIs y tres CDIs). Por tanto, la sensibilidad y el valor predictivo negativo de la RM fue del 100% respectivamente. Por otro lado, la RM clasificó como benignas o probablemente benignas a 6 lesiones de las 37 lesiones con resultado histológico de benignidad (dos fibroadenomas, tres fibrosis estromales y un quiste ductal), por lo que las 31 lesiones benignas restantes tuvieron un resultado falsamente positivo en la RM de mama. Sólo una lesión benigna fue categorizada como BI-RADS 5, que fue compatible con un absceso o esteatonecrosis (TABLA IX).

		Histología		
		Malignas	Benignas	
RM	BI-RADS 4 - 5	22	31	53
	BI-RADS 1 - 3	0	6	6
		22	37	N = 59

TABLA IX: Correlación entre los resultados histológicos (como prueba gold standard comparativa) y los resultados de la RM de mama (como prueba diagnóstica que evaluamos).

4.5 CORRELACIÓN ENTRE LOS VALORES DEL CDA Y LOS RESULTADOS ANATOMOPATOLÓGICOS

Tras el análisis del valor del CDA se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) entre los valores obtenidos en las lesiones BI-RADS 4 clasificadas histológicamente como benignas y las malignas, observándose unos valores inferiores en las lesiones malignas (TABLA X) (figura 12). Asimismo, en nuestro estudio hemos hallado que un valor de CDA de $1,3 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ es el que mejor discrimina la naturaleza (benigna o maligna) de las lesiones de mama categorizadas como BI-RADS 4 mediante técnicas convencionales (figura 13).

Lesión	CDA	p-valor
Benignas	1,78 (0,52)	0,016
Malignas	1,41 (0,58)	
Valores expresados en media y desviación estándar p-valor calculado con el test T de student		

TABLA X: Análisis estadístico del valor medio del CDA comparado en el grupo de lesiones benignas y el de malignas, destacando el valor medio de los tumores malignos infiltrantes.

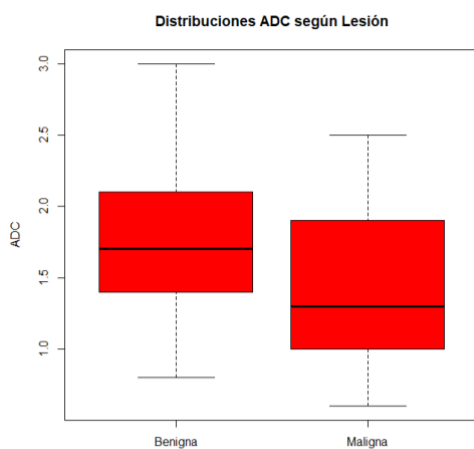


Figura 12: Diagrama de cajas (Box-plot) en el que se compara la distribución de los valores del ADC en los grupos de lesiones benignas y malignas.

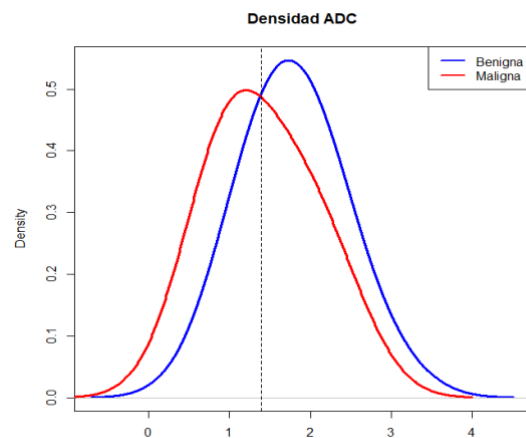


Figura 13: Punto de corte del CDA entre las curvas de distribución de las lesiones malignas (curva roja) y benignas (curva azul).

5. DISCUSIÓN

Las lesiones de mama incluidas en la categoría BI-RADS 4 suponen un grupo amplio y heterogéneo, con una probabilidad de malignidad entre el 2% y el 94%. A pesar de que en la última edición del sistema BI-RADS se añadió una subdivisión en tres grupos (4a, 4b y 4c), que se aplica a mamografía y ecografía, con el fin de aproximar más el diagnóstico, el siguiente paso es realizar una biopsia de las lesiones para llevar a cabo un estudio histológico, que hasta ahora es el gold standard para guiar la actitud terapéutica [28].

Una probabilidad de malignidad tan amplia supone que el resultado de un porcentaje significativo de las biopsias es de benignidad, es decir, el número de falsos positivos es elevado. A pesar de que el procedimiento es mínimamente invasivo y sus complicaciones son poco frecuentes y sin gran trascendencia, hay que tener en cuenta que puede conllevar consecuencias psicológicas a las mujeres que pasan por ello, ya que la incertidumbre hasta conocer el resultado genera malestar y preocupación. Debido a esto, es necesario contar con medios diagnósticos menos invasivos y más precisos, que nos ayuden a aproximar mejor la probabilidad de malignidad de esta categoría BI-RADS.

La RM es hoy en día una técnica integrada en el estudio de la patología mamaria, como complemento a las técnicas convencionales y como exploración indicada de inicio en determinados casos [17]. Proporciona datos morfológicos y funcionales, lo que permite estudiar la naturaleza benigna o maligna de las lesiones [33] [34].

Sus aportaciones en el estudio de las lesiones incluidas en la categoría BI-RADS 4 han sido recogidas en numerosos trabajos. Según Almeida y sus colaboradores, la RM tiene un alto valor predictivo positivo de malignidad en este tipo de lesiones, mayor en aquellas con morfología redondeada (63%) y con bordes espiculados (71%), así como en áreas de realce no masa con distribución segmentaria (80%) [35]. También existen investigaciones que sugieren que la RM podría reducir el número de biopsias innecesarias [36]. Un ejemplo es la reciente revisión sistemática de Fueguer y colaboradores, en el que analizaron 13 trabajos que incluían un total de 1.414 lesiones mamográficas categorizadas como BI-RADS 4 (todas ellas asociadas a microcalcificaciones). Observaron que un estudio de RM con contraste podía reducir potencialmente hasta el 80,6% de las biopsias realizadas por estereotaxia [37].

En nuestro trabajo se incluyeron 59 lesiones categorizadas como BI-RADS 4 mediante técnicas convencionales (mamografía y ecografía), todas ellas estudiadas posteriormente por RM, y se ha visto que las lesiones con resultado anatomopatológico de malignidad fueron clasificadas correctamente mediante esta técnica, es decir, la sensibilidad fue del 100%. Según nuestros resultados, una RM de mama normal podría excluir malignidad de forma fiable. Sin embargo, muchas de las lesiones que resultaron finalmente benignas, la RM (sin tener en cuenta el valor del CDA) las clasificó como malignas (de las 37 benignas incluidas, categorizó a 31 como lesiones BI-RADS 4 o 5), lo que se traduce a un alto porcentaje de falsos positivos y una baja especificidad (16%).

Según la literatura, la especificidad de la RM mamaria oscila entre un 37% y un 100%, debido a que muchas lesiones benignas y el tejido mamario normal pueden captar contraste y existe una superposición con las lesiones malignas, tanto en términos cinéticos como morfológicos [38].

Otro factor que influyó en los resultados de nuestra investigación fue que se correlacionaron los hallazgos de la RM con la clínica, de manera que aquellas lesiones que demostraron aumentar de tamaño en los sucesivos controles o aquellas de nueva aparición fueron categorizadas como BI-RADS 4 también por RM. Existen estudios que demuestran una tasa de malignidad de hasta el 10,3% en lesiones con apariencia inicialmente benigna pero que durante su seguimiento experimentaron cambios [39].

La aplicación de secuencias innovadoras como la difusión ayuda a mejorar la precisión diagnóstica de la RM [40]. Kul y colaboradores realizaron una investigación en la que sometieron a 84 pacientes con lesiones de mama (37 benignas y 47 malignas) a una RM antes de la biopsia, en la que añadieron la secuencia de difusión. Observaron que analizar la difusión de los protones dentro de las lesiones, junto con su morfología y su patrón de realce, aumentaba la sensibilidad y la especificidad de la RM de mama a 95,7% y 89,2% respectivamente [41]. La secuencia de difusión aporta información cualitativa, mediante la mayor o menor atenuación de la IS (en función de si la lesión tiene alta o baja difusión), y cuantitativa, determinada por el valor del CDA. Numerosos estudios han concluido que las lesiones malignas presentan valores menores del CDA respecto a las benignas [42 – 44].

Asimismo, los resultados de este trabajo muestran que existen diferencias estadísticamente significativas entre los valores de CDA de las lesiones benignas y las malignas ($p < 0,05$), por lo que incluir el análisis de la difusión en la evaluación de las características de las lesiones en RM ha resultado útil para diferenciar malignidad y benignidad en lesiones BI-RADS 4 y podría contribuir a la reducción de biopsias innecesarias.

Sin embargo, la secuencia de difusión es una secuencia difícil de lograr técnicamente y que está condicionada por varios factores que hay que tener en cuenta a la hora de programarla e interpretarla. En primer lugar, la heterogeneidad de los tumores de mama hace que no todas las lesiones malignas restrinjan la difusión, ya que depende finalmente de características biológicas intrínsecas. Existen tumores de mama hipocelulares, como los mucinosos, con valores de CDA similares a los de las lesiones benignas. Los cánceres triple negativos, con áreas extensas típicas de necrosis (debido a su rápido crecimiento), también pueden demostrar niveles de difusión altos en la parte necrótica [45]. Por otro lado, la viscosidad presente en lesiones benignas, resultado del acúmulo de detritus celulares en el espacio extracelular (por ejemplo un absceso), puede limitar el movimiento libre de las moléculas de agua y restringir la difusión, obteniendo valores del CDA compatibles con malignidad.

No obstante, en nuestro análisis no hemos conseguido suficiente variabilidad histológica para poder matizar el comportamiento del CDA en cada subtipo de lesión mamaria, tanto en la anatomía patológica como en la inmunohistoquímica.

Otro factor determinante son las características radiológicas de las lesiones en la RM. Un ejemplo es la dificultad en la interpretación del CDA en aquellas que aparecen como realce no masa, debido a las limitaciones de la resolución espacial de la secuencia de difusión. Las mediciones del CDA son más precisas en lesiones con realce tipo masa, en las que es más fácil delimitar la lesión y dibujar el ROI para analizar el CDA mínimo. Un estudio realizado por Rahbar y sus colaboradores demostró que el mayor número de biopsias guiadas por RM se realizaban en lesiones con realce no masa, y abrió una puerta a investigaciones futuras para mejorar y lograr una mayor resolución en la secuencia de difusión, ya que podría disminuir el número de biopsias de lesiones benignas en este subtipo de hallazgo radiológico [46].

En nuestro estudio hemos incluido varias lesiones con realce no masa en la RM, tanto malignas (6 carcinomas ductales *in situ*, 5 carcinomas ductales infiltrantes y 2 carcinomas lobulillares infiltrantes) como benignas (1 carcinoma lobulillar *in situ*, 1 hialinización del estroma, 2 hiperplasias epiteliales intraductales y 1 fibrosis estromal), todas ellas categorizadas como BI-RADS 4 – 5, excepto la fibrosis estromal que fue benigna en RM (BI-RADS 3), y con un valor del CDA de $2,3 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$.

Por otro lado, un aspecto que genera heterogeneidad en los estudios de difusión es el valor b escogido por los investigadores, ya que la sensibilidad de la secuencia varía en función de este. Generalmente se adquieren dos valores b, incluyendo uno de 0 s/mm² (sin ponderación en difusión) y uno más alto (habitualmente entre 500-1000 s/mm²). En general, el empleo de valores bajos conserva una buena relación S/R, pero están poco potenciadas en difusión. Al aumentar el valor b, la sensibilidad de esta secuencia aumenta, a expensas de una mayor distorsión de la imagen (TABLA XI).

Todavía no hay consenso en la comunidad científica para establecer un valor b que aporte la mayor sensibilidad posible sin perder calidad de imagen para la interpretación de las lesiones [47]. Esto hace que los resultados obtenidos en distintas instituciones, con diferentes equipos y protocolos, no sean directamente comparables. En esta investigación en particular hemos utilizado unos valores b de 0 y 700 s/mm². Recientemente la Sociedad Europea de la Radiología de Mama (EUSOBI) ha publicado un consenso acerca del empleo de la RM de difusión, y ha establecido un valor b teórico máximo de 800 s/mm² respaldado por evidencia empírica, que podría ser estandarizado teóricamente [45].

VALOR DE b	
ALTO	BAJO
↓ Valor del CDA	↑ Valor del CDA
↓ Efecto de perfusión	↑ Efecto de perfusión
Dificultad en la detección de lesiones	Facilidad para detectar lesiones
Peor relación señal/ruido	Mejor relación señal/ruido
Mayor potenciación en la difusión	Menor potenciación en la difusión

TABLA XI: Variación del CDA en función del Valor b.

Así, aún no se ha llegado a un consenso globalmente aceptado para asignar un valor medio de CDA que distinga lesiones malignas y benignas (TABLA XII). En su estudio prospectivo, Barceló y colaboradores, tras analizar 84 mujeres con 94 lesiones (80 malignas y 14 benignas), establecieron un valor de $CDA < 0,95 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ como indicador de malignidad con una sensibilidad y especificidad del 52% y 100% respectivamente [42]. Guatelli y colaboradores realizaron un estudio retrospectivo con 252 lesiones (el 63% de naturaleza benigna) y establecieron el punto de corte en $1,03 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ con una sensibilidad y especificidad de 95,7% y 96,4% respectivamente [43]. El metaanálisis realizado por Surov y colaboradores, con una recopilación de 123 estudios que sumaban en total 13.847 lesiones de mama (10.622 malignas y 3.225 benignas), asignaron un valor de CDA de $1,00 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ para distinguir lesiones malignas de benignas con fiabilidad [44].

Respecto a los resultados de nuestro trabajo, el valor de corte de CDA con la mayor sensibilidad y especificidad fue de $1,3 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, ligeramente superior a los valores que incluyen los estudios mencionados. Hay que tener en cuenta que el tipo y la cantidad de lesiones incluidas influye en la determinación de este punto de corte. Respecto a los trabajos citados, el porcentaje de lesiones premalignas (como el CDIS) fue inferior al de las lesiones infiltrantes. Por otro lado, la exclusión de ciertos subtipos de tumores mamarios donde el cálculo del valor del CDA es más problemático (un ejemplo serían los tumores mucinosos) también puede interferir en los resultados. En consecuencia, se obtienen valores inferiores del CDA para discernir entre benignidad y malignidad en las lesiones mamarias.

Estudio	Valor CDA		P valor
	Lesiones benignas	Lesiones malignas	
Barceló et al	1,61 +/- $0,25 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$	1,12 +/- $0,25 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$	p < 0,001
de Almeida et al	1,38 +/- $0,25 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$	1,10 +/- $0,31 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$	p < 0,01
Guatelli et al	1,50 +/- $0,35 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$	0,97 +/- $0,27 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$	p < 0,001
Hu et al	1,23 +/- $0,19 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$	1,03 +/- $0,12 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$	p < 0,001
Rahbar et al	1,47 +/- $0,29 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$	1,21 +/- $0,21 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$	p < 0,0001
Goto et al	1,45 +/- $0,42 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$	0,82 +/- $0,20 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$	p < 0,001

TABLA XII: comparación de los valores medios obtenidos del CDA en lesiones benignas y malignas en diferentes estudios: [42] [35] [43] [48] [46] [49].

Este estudio, a pesar de haber obtenido un resultado significativo en nuestro principal objetivo, tiene varias limitaciones. En primer lugar, el diseño tiene un carácter observacional y transversal, sin afán de extrapolar los resultados a la población. Por otro lado, el tiempo de reclutamiento de las pacientes incluidas fue de un año, que comparado con otros estudios es corto. Además, el tamaño muestral, tras aplicar los criterios de exclusión, fue de tan sólo 59 lesiones. A pesar de ello, nuestros resultados pueden ser de valor para abrir nuevas ventanas de investigación en un futuro y seguir mejorando la precisión diagnóstica y el manejo de las lesiones incluidas en la categoría BI-RADS 4.

6. CONCLUSIONES

Finalmente, tras haber analizado los resultados de este estudio y revisar la literatura que hay actualmente acerca de la RM de difusión en la mama y las lesiones BI-RADS 4, podemos concluir lo siguiente acerca de los objetivos propuestos de este trabajo:

- ◆ La RM es una técnica muy sensible para detectar lesiones mamarias, diagnosticó el 100% de los tumores. Una RM negativa excluye con fiabilidad la existencia de un tumor mamario. No obstante, la RM demostró una especificidad muy baja, dando lugar un porcentaje de falsos positivos no aceptable.
- ◆ El coeficiente de difusión aparente (CDA) ayudó a diferenciar la naturaleza benigna o maligna de las lesiones, observándose diferencias en los valores medios de ambos grupos estadísticamente significativas ($p < 0,05$).
- ◆ La incorporación de la difusión en el protocolo de RM aumenta la especificidad de esta técnica en el estudio de lesiones BI-RADS 4, por lo que ayuda a definirlas mejor. Según nuestros resultados en muchos casos podría ayudar a evitar el estudio histológico, lo que daría lugar a una reducción del porcentaje de falsos positivos.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. European Cancer Information System. Breast cancer burden in EU-27. ECIS; 2020.
2. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España. SEOM; 2020.
3. Boletín Epidemiológico de Galicia; vol. XXX, nº6. DXSP; Diciembre de 2018. Incidencia do cancro de mama en Galicia no ano 2016, p 1.
4. Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria (SESPM). Manual de Práctica Clínica en Senología, 4ª edición. Madrid: Fundación Española de Senología y Patología Mamaria, 2019. Capítulo 7, Factores de riesgo en cáncer de mama, p 61-67.
5. Sardanelli F, Fallenberg EM, Clauser P, et al; European Society of Breast Imaging (EUSOBI), with language review by Europa Donna–The European Breast Cancer Coalition. Mammography: an update of the EUSOBI recommendations on information for women. *Insights Imaging*. 2017 feb; 8(1): 11-18. DOI: 10.1007/s13244-016-0531-4.
6. Manual SEOM de prevención y diagnóstico precoz del cáncer de mama. SEOM; 2017. Capítulo 4.1, Cribado de cáncer de mama (Nivel de Evidencia I, Recomendación A), p 129.
7. Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria (SESPM). Manual de Práctica Clínica en Senología, 4ª edición. Madrid: Fundación Española de Senología y Patología Mamaria, 2019. Capítulo 3, Anatomía de la mama, p 31-40.
8. Lakhani S, Ellis I, Schnitt S. WHO classification of tumors of the breast. 4th Edition. Lyon: IARC press; 2014.
9. Merino Bonilla JA, Torres Tabanera M, Ros Mendoza LH. Breast cancer in the 21st century: from early detection to new therapies. *Radiology*. 2017 Sep-Oct; 59(5): 368-379. DOI: 10.1016/j.rx.2017.06.003.
10. Magny SJ, Shikhman R, Keppke AL. Breast Imaging Reporting and Data System. 2020 Sep 5. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. PMID: 29083600.
11. Álvarez M, Cara García M. Sociedad Española de Diagnóstico por Imagen Mamaria [Internet]. Córdoba: SEDIM; 2015. Radiología básica de la mama. Capítulo 1: Introducción al diagnóstico por imagen de la mama, p 2-4.
12. Vourtsis A, Berg WA. Breast density implications and supplemental screening. *Eur Radiol*. 2019 Apr; 29(4): 1762-1777. DOI: 10.1007/s00330-018-5668-8.
13. Sood R, Rositch AF, Shakoor D, et al. Ultrasound for Breast Cancer Detection Globally: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Glob Oncol*. 2019 Aug; 5: 1-17. DOI: 10.1200/JGO.19.00127.

14. Torres M, Feu J. Sociedad Española de Ultrasonidos [Internet]. Madrid: SEUS; 2007. Guías de actuación para la realización de la ecografía mamaria.
15. Gilbert FJ, Pinker-Domenig K. Diagnosis and Staging of Breast Cancer: When and How to Use Mammography, Tomosynthesis, Ultrasound, Contrast-Enhanced Mammography, and Magnetic Resonance Imaging. 2019 Feb. Hodler J, Kubik-Huch RA, von Schulthess GK, editors. PMID: 32096932.
16. Fernández Cuadriello E. Revisión del estado actual de la resonancia magnética en el cáncer de mama. *Clin Invest Gin Obst*. 2018; 45(2): 69-77. DOI: 10.1016/j.gine.2017.04.003
17. Mann RM, Balleyguier C, Baltzer PA, et al; European Society of Breast Imaging (EUSOBI), with language review by Europa Donna–The European Breast Cancer Coalition. Breast MRI: EUSOBI recommendations for women's information. *Eur Radiol*. 2015 Dec; 25(12): 3669-3678. DOI: 10.1007/s00330-015-3807-z.
18. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, et al. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer*. 2010 May; 46(8): 1296-1316. DOI: 10.1016/j.ejca.2010.02.015.
19. Camps Herrero J. Breast magnetic resonance imaging: state of the art and clinical applications. *Radiología*. 2011 Jan-Feb; 53(1): 27-38. DOI: 10.1016/j.rx.2010.08.009.
20. Ahualli J. Aspectos generales de las secuencias de difusión en resonancia magnética. *RAR*, vol.74, nº 3. Jul-sept, 2010: 227-237.
21. Camps-Herrero J. Diffusion-weighted imaging of the breast: current status as an imaging biomarker and future role. *BJR Open*. 2019 Mar 8; 1(1): 20180049. DOI: 10.1259/bjro.20180049.
22. Woodhams R, Ramadan S, Stanwell P, et al. Diffusion-weighted imaging of the breast: principles and clinical applications. *Radiographics*. 2011 Jul-Aug; 31(4): 1059-1084. DOI: 10.1148/rg.314105160.
23. Partridge SC, McDonald ES. Diffusion weighted magnetic resonance imaging of the breast: protocol optimization, interpretation, and clinical applications. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2013 Aug; 21(3): 601-624. DOI: 10.1016/j.mric.2013.04.007.
24. Vega Bolívar A. Sociedad Española de Diagnóstico por Imagen Mamaria [Internet]. Santander: SEDIM; 2015. Radiología básica de la mama. Capítulo 5: Intervencionismo mamario, p 1-22.
25. Marulanda Salinas J. Intervencionismo mamario. *Revista Argentina de Mastología*. 2019; 38 (138): 79-102.
26. Camacho-Piedra C, Espíndola-Zarazúa V. Actualización de la nomenclatura BI-RADS® por mastografía y ultrasonido. *Anales de Radiología México*. 2019 Jan 29; 17(2).

27. Gu Y, Tian JW, Ran HT, et al. The Utility of the Fifth Edition of the BI-RADS Ultrasound Lexicon in Category 4 Breast Lesions: A Prospective Multicenter Study in China. *Acad Radiol*. 2020 Aug 4; S1076-6332(20)30405-0. DOI: 10.1016/j.acra.2020.06.027.
28. Flowers CI, O'Donoghue C, Moore D, et al. 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 Jun; 139(3): 769-777. DOI: 10.1007/s10549-013-2576-0.
29. Brodersen J, Siersma VD. Long-term psychosocial consequences of false-positive screening mammography. *Ann Fam Med*. 2013 Mar-Apr; 11(2): 106-115. DOI: 10.1370/afm.1466.
30. Lee JM, Lowry KP, Cott Chubiz JE, et al. Breast cancer risk, worry, and anxiety: Effect on patient perceptions of false-positive screening results. *Breast*. 2020 Apr; 50: 104-112. DOI: 10.1016/j.breast.2020.02.004.
31. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1991 Nov; 19(5): 403-410. DOI: 10.1111/j.1365-2559.1991.tb00229.x.
32. Allred DC, Harvey JM, Berardo M, Clark GM. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. *Mod Pathol*. 1998 Feb; 11(2): 155-168. PMID: 9504686.
33. Mahoney MC, Gatsonis C, Hanna L, DeMartini WB, Lehman C. Positive predictive value of BI-RADS MR imaging. *Radiology*. 2012 Jul; 264(1): 51-58. DOI: 10.1148/radiol.12110619.
34. Bitencourt AG. Subdividing BI-RADS category 4 breast lesions observed on magnetic resonance imaging: Is it feasible? *Radiol Bras*. 2016 May-Jun; 49(3): V. DOI: 10.1590/0100-3984.2016.49.3e1.
35. de Almeida JR, Gomes AB, Barros TP, et al. Predictive performance of BI-RADS magnetic resonance imaging descriptors in the context of suspicious (category 4) findings. *Radiol Bras*. 2016 May-Jun; 49(3): 137-143. DOI: 10.1590/0100-3984.2015.0021.
36. Gity M, Arabkheradmand A, Taheri E, et al. Diagnostic investigation of breast magnetic resonance imaging in malignant and benign mass lesions. *Arch Med Sci*. 2018 Aug; 14(5): 1061-1069. DOI: 10.5114/aoms.2016.62281.
37. Fueger BJ, Clauser P, Kapetas P, Pötsch N, Helbich TH, Baltzer PAT. Can supplementary contrast-enhanced MRI of the breast avoid needle biopsies in suspicious microcalcifications seen on mammography? A systematic review and meta-analysis. *Breast*. 2021 Apr; 56: 53-60. DOI: 10.1016/j.breast.2021.02.002.
38. Pereira RO, Luz LAD, Chagas DC, et al. Evaluation of the accuracy of mammography, ultrasound and magnetic resonance imaging in suspect breast lesions. *Clinics (Sao Paulo)*. 2020; 75: e1805. DOI: 10.6061/clinics/2020/e1805

39. Moon HJ, Kim MJ, Kwak JY, et al. Malignant lesions initially categorized as probably benign breast lesions: retrospective review of ultrasonographic, clinical and pathologic characteristics. *Ultrasound Med Biol.* 2010 Apr; 36 (4): 551-559. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2010.01.007.
40. Baxter GC, Graves MJ, Gilbert FJ, et al. A Meta-analysis of the Diagnostic Performance of Diffusion MRI for Breast Lesion Characterization. *Radiology.* 2019 Jun; 291(3): 632-641. DOI: 10.1148/radiol.2019182510.
41. Kul S, Cansu A, Alhan E, et al. Contribution of diffusion-weighted imaging to dynamic contrast-enhanced MRI in the characterization of breast tumors. *AJR Am J Roentgenol.* 2011 Jan; 196(1): 210-217. DOI: 10.2214/AJR.10.4258.
42. Barceló J, Vilanova JC, Albanell J, et al. Breast MRI: the usefulness of diffusion-weighted sequences for differentiating between benign and malignant lesions. *Radiology.* 2009 Sep-Oct; 51(5): 469-476. DOI: 10.1016/j.rx.2009.01.015.
43. Guatelli CS, Bitencourt AGV, Osório CABT, et al. Can diffusion-weighted imaging add information in the evaluation of breast lesions considered suspicious on magnetic resonance imaging? *Radiol Bras.* 2017 Sep-Oct; 50(5): 291-298. DOI: 10.1590/0100-3984.2016.0089.
44. Surov A, Meyer HJ, Wienke A. Can apparent diffusion coefficient (ADC) distinguish breast cancer from benign breast findings? A meta-analysis based on 13 847 lesions. Springer Science and Business Media LLC; 2019. (BMC Cancer; vol. 19).
45. Baltzer P, Mann RM, Iima M, et al; EUSOBI international Breast Diffusion-Weighted Imaging working group. Diffusion-weighted imaging of the breast-a consensus and mission statement from the EUSOBI International Breast Diffusion-Weighted Imaging working group. *Eur Radiol.* 2020 Mar; 30(3): 1436-1450. DOI: 10.1007/s00330-019-06510-3.
46. Rahbar H, Zhang Z, Chenevert TL, et al. Utility of Diffusion-weighted Imaging to Decrease Unnecessary Biopsies Prompted by Breast MRI: A Trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (A6702). *Clin Cancer Res.* 2019 Mar 15; 25(6): 1756-1765. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-2967.
47. Pereira FP, Martins G, Figueiredo E, et al. Assessment of breast lesions with diffusion-weighted MRI: comparing the use of different b values. *AJR Am J Roentgenol.* 2009 Oct; 193(4): 1030-1035. DOI: 10.2214/AJR.09.2522.
48. Hu B, Xu K, Zhang Z, et al. A radiomic nomogram based on an apparent diffusion coefficient map for differential diagnosis of suspicious breast findings. *Chin J Cancer Res.* 2018 Aug; 30(4): 432-438. DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2018.04.06.
49. Goto M, Le Bihan D, Yoshida M, et al. Adding a Model-free Diffusion MRI Marker to BI-RADS Assessment Improves Specificity for Diagnosing Breast Lesions. *Radiology.* 2019 Jul; 292(1): 84-93. DOI: 10.1148/radiol.2019181780.

8. ANEXOS

ANEXO I - LÉXICO BI-RADS:

LÉXICO MAMOGRÁFICO		
Composición de la mama	a. Las mamas son casi completamente grasas b. Áreas dispersas de tejido fibroglandular c. Heterogéneamente densas d. Extremadamente densas	
Masas	Forma	Oval, redonda, irregular
	Márgenes	Circunscritos, microlobulados, ocultos, borrosos, espiculados
	Densidad	Denso, isodenso, baja densidad, densidad grasa
Asimetrías	Asimetría, global, focal, en desarrollo	
Calcificaciones	Morfología	
	Típicamente benignas	Alta sospecha
	Cutáneas Vasculares Groseras, "palomitas de maíz" En forma de vara Redondeadas En anillo Distróficas Leche de calcio Suturas	Amorfas Heterogéneas groseras Finas pleomórficas Finas lineales +/- ramificadas
	Distribución	
	Difusa Regional Agrupada Lineal Segmentada	
Hallazgos asociados	Retracción cutánea, retracción del pezón, engrosamiento cutáneo, engrosamiento trabecular, adenopatía axilar, distorsión de la arquitectura y calcificaciones	
Distorsión de la arquitectura		
Ganglio linfático intramamario		
Lesión cutánea		
Ducto dilatado solitario		
Localización de la lesión	Lateralidad, cuadrante y referencia horaria, profundidad y distancia desde el pezón	

LÉXICO ECOGRÁFICO		
Composición tisular	a. Ecoestructura de fondo homogénea grasa b. Ecoestructura de fondo fibroglandular c. Ecoestructura de fondo heterogénea	
Masa	Forma	Oval, redonda o irregular
	Márgenes	Circunscritos o no circunscritos (borrosos, angulares, microlobulados o espiculados)
	Orientación	Paralela y no paralela
	Patrón de eco	Anecoico, hiperecoico, complejo quístico y sólido, hipoeico, isoecoico y heterogéneo
	Características posteriores	Hallazgos acústicos posteriores ausentes, refuerzo posterior, sombra acústica o patrón combinado
Calcificaciones	a. Dentro de una masa b. Fuera de una masa c. Intraductales	
Hallazgos asociados	Distorsión de la arquitectura Cambios ductales Cambios cutáneos (engrosamiento, retracción) Edema Vascularización (ausente, interna, en anillo) Elastografía (blando, intermedio, duro)	
Casos especiales	Quiste simple, microquistes, quiste complicado, lesiones sobre el espesor cutáneo, cuerpo extraño (incluyendo implantes), nódulo linfático intramamario, nódulo linfático axilar, anomalías vasculares (malformación arterio-venosa, pseudoaneurismas, Enfermedad de Mondor, etc.), colección postquirúrgica y necrosis grasa	

LÉXICO EN RESONANCIA MAGNÉTICA		
Cantidad de tejido fibroglandular	a) Casi completamente graso b) Tejido fibroglandular disperso c) Tejido fibroglandular heterogéneo d) Tejido fibroglandular extremo	
Realce de fondo del parénquima	Grado	Mínimo, leve, moderado o importante
	Simetría	Simétrico o asimétrico
Focos		
Masas	Forma	Oval, redonda o irregular
	Márgenes	Circunscritos o no circunscritos (irregulares o espiculados)
	Patrón de realce interno	Homogéneo, heterogéneo, en anillo o septos internos hipointensos
Realce no masa	Distribución	Focal, lineal, segmentaria, regional, regiones múltiples o difuso
	Patrón de realce interno	Homogéneo, heterogéneo, en empedrado o reticular/dendrítico
Ganglio intramamario		
Lesión cutánea		
Hallazgos sin realce	Ducto hiperintenso en las secuencias potenciadas en T1 Quistes Colecciones postquirúrgicas (hematoma/seroma) Engrosamiento cutáneo y trabecular tras tratamiento Masas sin realce Distorsión de la arquitectura Vacío de señal por cuerpos extraños, clips, etc.	
Características asociadas	Retracción/invasión del pezón Retracción/invasión cutánea (directa/carcinoma inflamatorio) Adenopatía axilar Invasión del músculo pectoral Infiltración de la pared torácica Distorsión de la arquitectura	
Lesiones con grasa	Ganglios linfáticos (normales/anormales), necrosis grasa, Hematoma, seroma/hematoma postquirúrgico con grasa	
Localización de la lesión	a. Localización b. Profundidad	
Evaluación de la curva cinética Curva intensidad de señal/tiempo	Fase inicial	Lenta Media Rápida
	Fase tardía	Persistente Meseta Lavado
Implantes	Material y luz	Suero Silicona (intacto/roto) Otro material Luz (única, doble u otros)
	Localización	Subglandular Retropectoral
	Alteración del contorno	Abombamiento focal
	Silicona intracapsular	
	Silicona extracapsular	
	Gotas de agua	
	Líquido periprotésico	

ANEXO II - APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE GALICIA:

	XUNTA DE GALICIA CONSELLERÍA DE SANIDADE Secretaría Xeral Técnica	Secretaría Técnica Comité Autonómico de Ética da Investigación de Galicia Secretaría Xeral, Consellería de Sanidade Edificio Administrativo San Lázaro 15703 SANTIAGO DE COMPOSTELA Tel: 881 546425; celc@sergas.es	
--	--	--	--

DITAME DO COMITÉ DE ÉTICA DA INVESTIGACIÓN DE SANTIAGO-LUGO

Juan Manuel Vázquez Lago, Secretario do Comité de Ética da Investigación de Santiago-Lugo

CERTIFICA:

Que este Comité avaliou na súa reunión do día 19/04/2016 o estudo:

Título: Lesiones BIRADS 4: correlación entre la RM y el MAMMI
Promotor: Lucía Graña López
Tipo de estudo: Outros
Versión: Versión 1. Marzo 2016
Código do Promotor: LGL-MAM-2016-01
Código de Rexistro: 2016/174

E, tomando en consideración as seguintes cuestións:

- A pertinencia do estudo, tendo en conta o coñecemento dispoñible, así coma os requisitos legais aplicables, e en particular a Lei 14/2007, de investigación biomédica, o Real Decreto 1716/2011, de 18 de novembro, polo que se establecen os requisitos básicos de autorización e funcionamento dos biobancos con fins de investigación biomédica e do tratamento das mostras biolóxicas de orixe humana, e se regula o funcionamento e organización do Rexistro Nacional de Biobancos para investigación biomédica, a ORDE SAS/3470/2009, de 16 de decembro, pola que se publican as Directrices sobre estudos Posautorización de Tipo Observacional para medicamentos de uso humano, e o RD 1090/2015, de 4 de decembro, polo que se regulan os ensaios clínicos con medicamentos, os Comités de Ética da Investigación con medicamentos e Rexistro Español de Estudos Clínicos
- A idoneidade do protocolo en relación cos obxectivos do estudo, xustificación dos riscos e molestias previsibles para o suxeito, así coma os beneficios esperados.
- Os principios éticos da Declaración de Helsinki vixente.
- Os Procedementos Normalizados de Traballo do Comité.

Emite un **INFORME FAVORABLE** para a realización do estudo polo/a investigador/a do centro:

Centros	Investigadores Principais
Hospital Universitario Lucus Augusti	Lucía Graña López

En Santiago de Compostela, a 19 de abril de 2016
 O secretario



Juan M. Vázquez Lago

ANEXO III - DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN:

FOLLA DE INFORMACIÓN AO/Á PARTICIPANTE ADULTO/A

TÍTULO DO ESTUDO: *Lesiones BIRADS 4: correlación entre la RM y el MAMMI*

INVESTIGADOR: *Lucía Graña López*

CENTRO: Hospital Lucus Augusti coa colaboración do Hospital Clínico de Santiago de Compostela

Este documento ten por obxecto ofrecerlle información sobre un **estudo de investigación** no que se lle invita a participar. Este estudo foi aprobado polo Comité de Ética da Investigación de Lugo.

Se decide participar no mesmo, debe recibir información personalizada do investigador, **ler antes este documento** e facer todas as preguntas que precise para comprender os detalles sobre o mesmo. Se así o desexa, pode levar o documento, consultalo con outras persoas, e tomar o tempo necesario para decidir se participar ou non. A participación neste estudo é completamente **voluntaria**. Vd. pode decidir non participar ou, se acepta facelo, cambiar de parecer retirando o consentimento en calquera momento sen obriga de dar explicacións. Asegurámoslle que esta decisión non afectará á relación co seu médico nin á asistencia sanitaria á que Vd. ten dereito.

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO PARA A PARTICIPACIÓN NUN ESTUDO DE INVESTIGACIÓN

TÍTULO do estudo: *Lesiones BIRADS 4: correlación entre la RM y el MAMMI*

Eu, _____

Lin a folla de información ao participante do estudo arriba mencionado que se me entregou, puiden conversar con _____ e facer todas as preguntas sobre o estudo.

Comprendo que a miña participación é voluntaria, e que podó retirarme do estudo cando queira, sen ter que dar explicacións e sen que isto repercute nos meus coidados médicos.

Accedo a que se utilicen os meus datos nas condicións detalladas na folla de información ao participante.

Presto libremente a miña conformidade para participar neste estudo.

Asdo.: O/a participante,

Asdo.:O/a investigador/a,

Nome e apelidos:

Data:

Nome e apelidos:

Data: