

# Análisis de la secuencia de difusión en resonancia magnética y coeficiente de difusión aparente en cáncer de mama según subtipos moleculares y parámetros histológicos de agresividad durante el periodo 2010-2016

Analyse Diffusion Sequence In Magnetic Resonance And Apparent Diffusion Coefficient Values In Breast Cancer According To Molecular Subtypes And Histological Parameters Of Aggressiveness Between December 2010 - December 2016



## Palabras clave (DeCS)

Neoplasias de la mama  
Difusión  
Imagen por resonancia magnética



## Key words (MeSH)

Breast neoplasms  
Diffusion  
Magnetic resonance imaging



<sup>1</sup>Radiólogo(a) mastólogo(a). Caracas, Venezuela.

<sup>2</sup>Radióloga. Caracas, Venezuela.

<sup>3</sup>Patóloga especialista en área de Mastología. Caracas, Venezuela.

<sup>4</sup>Cirujano mastólogo. Caracas, Venezuela.



Jorge Andrés Pérez Fuentes<sup>1</sup>  
Caren González Rojas<sup>1</sup>  
Carmen V. Villaverde<sup>2</sup>  
Ana Karina Ramírez Casadiego<sup>3</sup>  
Víctor Acosta Marín<sup>4</sup>  
Carmen Elena Marín Martínez<sup>2</sup>  
Víctor Acosta Freites<sup>4</sup>

## Resumen

**Objetivo:** Analizar la secuencia de difusión en resonancia magnética (RM) y los valores del coeficiente de difusión aparente (ADC) en cáncer de mama según subtipos moleculares y parámetros histológicos de agresividad en pacientes que acudieron al Centro Clínico de Estereotáxia (CECLINES), Caracas, Venezuela, durante el período diciembre de 2010-diciembre de 2016. **Pacientes y métodos:** Estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y transversal con muestra de 152 pacientes, edad promedio 56 años, que cumplieron criterios de inclusión: género femenino, cualquier edad con diagnóstico de cáncer de mama primario realizado por biopsia percutánea, información inmunohistoquímica y anatomía patológica intrainstitucional, resultados de RM con descripción de la secuencia de difusión (valores b 0 y 1000) y valor ADC. **Resultados:** El comportamiento de la difusión mediante RM y valores ADC no mostró diferencias significativas al estudiarlos por grado histológico, subtipo molecular ni positividad o negatividad de receptores hormonales. Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre valores ADC en lesiones con Ki-67  $\leq 14\%$  de  $0,808 \text{ mm}^2/\text{seg}$  y lesiones con Ki-67  $> 14\%$  de  $0,762 \text{ mm}^2/\text{seg}$ . El punto de corte para ADC-tumoral  $0,78 \text{ mm}^2/\text{seg}$  mostró una proporción estadísticamente significativa entre los grupos según índice de proliferación, en el que Ki-67  $> 14\%$  se asoció más a valores ADC-tumoral  $\leq 0,78 \text{ mm}^2/\text{seg}$  y Ki-67  $\leq 14\%$  a valores ADC-tumoral  $> 0,78 \text{ mm}^2/\text{seg}$ . **Conclusiones:** Valores ADC y comportamiento de difusión no permiten diferenciar lesiones en resonancia por subtipos moleculares, identificar grado histológico tumoral ni estatus de receptores hormonales; sin embargo, bajos valores de ADC se correlacionan adecuadamente con alto índice de Ki-67.

## Summary

**Objective:** To analyse diffusion sequence in magnetic resonance (MRI) and apparent diffusion coefficient (ADC) values in breast cancer according to molecular subtypes and histological

parameters of aggressiveness in patients who attended the Clinical Center of Stereotaxy (CECLINES), Caracas-Venezuela between December 2010 - December 2016. *Patients and methods:* A retrospective, observational, descriptive and cross-sectional study including 152 patients with an average age of 56 years who met inclusion criteria: female gender, any age group with primary breast cancer diagnosis by percutaneous biopsy, intra-institutional immunohistochemical and anatomical pathology information, MRI results describing diffusion sequence (values  $b_0$  and 1000) and ADC value. *Results:* The diffusion behavior by means of MRI and ADC values did not show significant differences when studying them by histologic grade, molecular subtype or hormone receptor-positivity or negativity. Statistically significant differences were found between ADC values in lesions with Ki-67  $\leq 14\%$  of  $0.808 \text{ mm}^2/\text{s}$  and lesions with Ki-67  $> 14\%$  of  $0.762 \text{ mm}^2/\text{s}$ . The cut-off point for tumor ADC of  $0.78 \text{ mm}^2/\text{s}$  showed a statistically significant proportion between groups according to proliferation index in which Ki-67  $> 14\%$  was more associated with tumor ADC values  $\leq 0.78 \text{ mm}^2/\text{s}$  and Ki-67  $\leq 14\%$  with tumor ADC values  $> 0.78 \text{ mm}^2/\text{s}$ . *Conclusions:* ADC values and diffusion behavior do not allow to differentiate lesions on resonance by molecular subtypes, nor to identify histologic tumor grade or hormone receptor status; however, low ADC values correlate adequately with high Ki67 index.

## Introducción

El cáncer de mama (CM) es el cáncer femenino más frecuente en el mundo. Las proyecciones indican que el número de mujeres diagnosticadas con CM en las Américas aumentará en un 46 % en el 2030 (1). En Venezuela representa la primera causa de muerte oncológica (15,6 %) en la población femenina desde el 2010, con 5.063 casos y 2.067 defunciones (2).

El CM es una enfermedad heterogénea, con comportamiento biológico y clínico muy diverso, que evoluciona y responde de manera diferente al tratamiento (3).

Existen una serie de parámetros determinados como indicadores pronósticos del CM: los basados en las características histopatológicas (tamaño del tumor, extensión local, tipo y grado histológico y nódulos linfáticos), los cuales muchas veces no reflejan la evolución de la enfermedad, como consecuencia de sus características moleculares (3). Y los parámetros inmunohistoquímicos, basados en la expresión de receptores hormonales —estrogénicos (RE), de progesterona (RP), del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2 (HER2/neu)— y el índice de proliferación tumoral Ki-67 (refleja la capacidad proliferativa del tumor y la correlación significativa con alto conteo mitótico); existe una clara asociación entre el subtipo de CM y la evolución de la paciente (3-5).

La clasificación molecular se realiza con base en técnicas de *microarray* de ADN. Debido a la complejidad de estas técnicas se tiende a realizar una aproximación del estudio génico basado en un número limitado de marcadores inmunohistoquímicos (IHQ), de forma que se puede clasificar el CM en subtipos subrogados, equivalentes a los basados en perfiles de expresión génica (5).

Los distintos subtipos moleculares tienen factores de riesgo epidemiológicos específicos (6), progresión de la enfermedad y respuesta a los diferentes tratamientos que difieren entre ellos. Esta variabilidad implica un manejo clínico diferente en función del subtipo de CM, lo que exige un seguimiento de diagnóstico por imagen paralelo al mismo (7-9).

La resonancia magnética (RM) aporta una información adicional en la valoración de las características del CM, por su capacidad para evaluar aspectos morfológicos, cinéticos y biológicos gracias al empleo del medio de contraste, así como la aplicación de secuencias, como la difusión, que aportan nuevos datos y permiten una mayor aproximación al comportamiento biológico tumoral (3,4,10-11)

La técnica Difusión por RM (Diffusion Weighted Image, [DWI] por sus siglas en inglés), analiza el movimiento browniano de las moléculas de agua que puede estar restringido en determinadas condiciones patológicas, como tumores e isquemia; la intensidad de la señal en imágenes ponderadas en difusión es inversamente proporcional al grado de difusión de moléculas de agua, que se verá influenciada por la estructura histológica; en otras palabras, la intensidad de la señal implicará la estructura histológica (12).

La difusión se cuantifica por el valor de coeficiente de difusión aparente (ADC), que se expresa en milímetros cuadrados por segundo, lo cual define el área promedio cubierta por una molécula de agua por unidad de tiempo; esto refleja las características biológicas del tumor al proporcionar información sobre los tejidos (hipercelularidad, aumento de la vascularización, matriz del tumor, etc.). El valor ADC puede ser calculado al evaluar la atenuación de la señal que ocurre en imágenes ponderadas por difusión realizadas con diferentes valores de  $b$  (12).

El uso de la difusión en los tumores de mama revela un aumento de la restricción en función de la celularidad tisular y la integridad de las membranas celulares, lo que evidencia valores de ADC más bajos para el cáncer de mama en comparación con tejido mamario normal o tumores benignos (13).

El propósito de este estudio fue analizar la secuencia difusión ( $b_0$ -1000) en RM y valores de coeficiente de difusión aparente (ADC) en el cáncer de mama primario, según los subtipos subrogados y los parámetros histológicos de valor pronóstico, en pacientes que acudieron a la institución entre diciembre de 2010 y diciembre de 2016.

## Materiales y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y transversal entre diciembre 2010 y diciembre 2016. A 450 pacientes con diagnóstico histológico de CM primario se les realizó RM de extensión, 7 pacientes fueron excluidas (sin resultado de inmunohistoquímica y anatomía patológica, sin recibir tratamiento de quimioterapia neoadyuvante, diagnóstico carcinoma ductal *in situ*, CM recurrente o recidiva tumoral, sin reporte de RM, género masculino con CM, lesión completamente removida con el método de biopsia).

La muestra de estudio está constituida por 152 de pacientes (promedio 56 años de edad con desviación estándar de 11,16 años, la edad

mínima fue de 29 y la máxima de 81 años), tras cumplir los criterios de inclusión: sexo femenino, cualquier edad con diagnóstico de CM primario realizado por biopsia percutánea sin tratamiento neoadyudante, reporte de histología —incluyendo inmunohistoquímica y anatomía patológica—, RM con secuencia de difusión y mapa de ADC.

Los carcinomas fueron clasificados según su morfología, con hematoxilina-eosina por microscopía óptica convencional, con el sistema de gradación Nottingham (escala de Scarff-Bloom-Richardson modificada por Elston-Ellis) para CM y según las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (14,15); el tamaño tumoral y estatus axilar fueron igualmente evaluados.

De acuerdo con las guías de recomendación vigentes ASCO/CAP, se consideran positivos aquellos tumores con el 1 % o más del 1 % de células tumorales marcadas y negativos aquellos con menos del 1 %; este procedimiento fue realizado dentro de la institución en la que se realizó la investigación. El análisis inmunohistoquímico de las lesiones valoró los receptores hormonales estrógenos (RE) y progesterona (RP) positivos y negativos; receptor HER2 (positivo y negativo) y Ki-67 (mayor y menor a 14); datos recolectados por el grupo de médicos especializados en patología mamaria, con experiencia entre 5 y 30 años (16,17).

Las imágenes de RM fueron realizadas en un equipo GE Signa Excite HD 1.5 T, Gradiente Echo Speed Plus 33/120, utilizando bobina dedicada HD Breast con 8 canales. Las secuencias utilizadas fueron T1 y STIR axial, T2 con supresión de grasa sagital y VIBRANT axial. Antes de la administración endovenosa de medio de contraste, se procedió a tomar la secuencia de Difusión SE-EPI, con 10 cortes axiales de 5 mm, espaciamento 0, FOV 36 × 36 cm, matriz 160 × 192, NEX 1, rBW 250 KHz, TR 1800 ms, TE 93.8 ms, fijo para todos los valores de b de 0 y 1000 mm<sup>2</sup>/s, con tiempo total de 3 minutos y 52 segundos.

Todas las imágenes fueron analizadas por un radiólogo, especialista en mastología por más de 25 años, en estación de trabajo GE volume share 5. En el posproceso de las imágenes se realizó la evaluación morfológica y funcional mediante reconstrucciones de máxima intensidad de señal (MIP) multiplanares. Se valoraron los diámetros máximos del tumor en los tres planos, la caracterización de realce interno de la lesión (heterogéneo/homogéneo) y tipo de lesión (masa/no masa). Posteriormente, se analizaron las curvas cinéticas de captación de relación intensidad de señal/tiempo, clasificación de la curva tipo I (realce progresivo), tipo II (meseta), tipo III (lavado). Se ejecutaron mapas de ADC negro/blanco, variando del blanco (restricción de la difusión) al negro (sin restricción de la difusión).

Se realizó inspección visual de la señal y cálculo del ADC utilizando Functool(R) para los valores de b 0 y 1000 mm<sup>2</sup>/seg, luego de la colocación de tres ROI semejantes entre sí en la lesión para media y de un ROI en el parénquima glandular y en el tejido graso con un intervalo de tamaño entre 20 y 35 mm<sup>2</sup>. El valor de ADC de cada lesión se correlacionó con hallazgos de imagen y con diagnóstico histopatológico e inmunohistoquímico.

## Análisis estadístico

El análisis de datos se realizó mediante el paquete estadístico SPSS versión 23, utilizando estadística descriptiva con cuadros, gráficos, media, desviación estándar, valores absolutos y relativos; es-

tadística inferencial con la prueba de homogeneidad de  $\chi^2$  para las variables cualitativas, y las pruebas no paramétricas de U de Mann-Whitney y Kruskal-Wallis para comparar la media del coeficiente de difusión aparente (ADC); se estableció significancia para las pruebas estadísticas si  $p < 0,005$ .

## Resultados

El tipo histológico del CM más frecuente correspondió a carcinoma ductal infiltrante (CDI) con el 74,34 %, el carcinoma lobulillar infiltrante (CLI), con el 9,21 %.

De todas las lesiones tumorales, el grado histológico 1 se encontró en el 27,73 %; el grado 2 en el 52,10 % y grado 3 en el 20,17 %.

En el análisis inmunohistoquímico, la frecuencia de RE positivos fue del 69,74 % y negativos 30,26 %; RP positivos 65,13 % y negativos 34,87 %; receptores HER2 positivos 9,87 % y negativos 90,13 %.

El índice de proliferación tumoral (Ki-67)  $\leq 14$  % se encontró en el 30,26 % de las lesiones y  $> 14$  % en el 69,74 %. En la clasificación por subtipos moleculares se observó que el más frecuente correspondió a luminal B 45,39 %, seguido del luminal A 25,00 %, triple negativo 22,37 % y HER2+ 7,24 %.

El promedio del ADC de las lesiones tumorales fue de 0,776 mm<sup>2</sup>/seg, el cual es significativamente diferente, con  $p$  (0,000), al tejido graso sano que mostró un promedio de 0,318 mm<sup>2</sup>/seg y al del tejido sano mamario cuyo promedio se ubicó en 1,340 mm<sup>2</sup>/seg.

No se observaron diferencias significativas en la comparación del comportamiento de la difusión mediante RM por subtipo molecular; sin embargo, es importante señalar sus resultados de manera descriptiva: para la difusión de alta señal (restricción) las proporciones fueron del 100 % para HER2+, 97,10 % luminal B, 94,12 % triple negativo y 86,84 % luminal A; para la difusión de baja señal (no restrictiva), las proporciones por subtipo molecular fueron 13,13 % luminal A, 5,88 % triple negativo, 2,90 % luminal B y no se observaron casos en HER2+.

El comportamiento de la difusión y el ADC no mostraron diferencias significativas al compararlos por grado histológico del tumor; sin embargo, los promedios de ADC fueron de 0,788 mm<sup>2</sup>/seg para el grado 1; 0,771 mm<sup>2</sup>/seg grado 2 y 0,766 mm<sup>2</sup>/seg grado 3 (tabla 1)

**Tabla 1. Comparación del ADC mediante RM según grado histológico en pacientes con cáncer de mama**

Grado histológico	ADC-Tumoral (mm <sup>2</sup> /seg)	<i>p</i>
	Media (DE)	
1	0,788 (0,153)	0,702
2	0,771 (0,149)	
3	0,766 (0,135)	

Nota: Basada en la Prueba de Kruskal-Wallis. Valores de ADC tumoral no varían de manera significativa al compararlos entre los distintos grados histológicos.

Fuente: Elaboración propia.

Al comparar ADC por subtipo molecular y receptores hormonales, no se observaron diferencias significativas (tablas 2 y 3).

**Tabla 2. Comparación del ADC mediante RM por subtipo molecular en pacientes con cáncer de mama**

Subtipo molecular	ADC-Tumoral (mm <sup>2</sup> /seg)	p
	Media (DE)	
Luminal A	0,784 (0,148)	0,617
Luminal B	0,782 (0,125)	
Triple negativo	0,749 (0,173)	
HER2+	0,794 (0,132)	

Nota: Basada en la Prueba de Kruskal-Wallis. Al comparar el ADC por subtipo molecular no se observaron diferencias significativas. Fuente: Elaboración propia.

**Tabla 3. Comparación del ADC mediante RM según receptores hormonales en pacientes con cáncer de mama**

Receptores	ADC-Tumoral (mm <sup>2</sup> /seg)	p
	Media (DE)	
<i>Estrógenos</i>		0,266
Positivo	0,783 (0,133)	
Negativo	0,759 (0,162)	
<i>Progesterona</i>		0,700
Positivo	0,778 (0,134)	
Negativo	0,772 (0,158)	
<i>HER2</i>		0,820
Positivo	0,794 (0,117)	
Negativo	0,774 (0,145)	

Nota: Basada en la Prueba de Mann-Whitney. Al comparar el ADC en los receptores de estrógenos, progesterona y HER2, no se observaron diferencias significativas. Fuente: Elaboración propia.

Al comparar el ADC de la lesión tumoral entre los grupos de pacientes con Ki-67  $\leq 14\%$  y  $> 14\%$  se observaron diferencias significativas con  $p$  (0,027): las pacientes con Ki-67  $\leq 14\%$  tuvieron un promedio de 0,808 mm<sup>2</sup>/seg, superior al encontrado en las pacientes con Ki-67  $> 14\%$  de 0,762 mm<sup>2</sup>/seg (tabla 4).

**Tabla 4. Comparación del ADC mediante RM según Ki-67 en pacientes con cáncer de mama**

Ki-67	ADC-Tumoral (mm <sup>2</sup> /seg)	U de Mann-Whitney	p
	Media (DE)		
$\leq 14\%$	0,808 (0,140)	1.744,50	0,027*
$> 14\%$	0,762 (0,142)		

Nota: Basada en la Prueba de Mann-Whitney; \*diferencias significativas en la media  $p < 0,05$ . Al comparar el ADC de la lesión tumoral entre los grupos de pacientes con Ki-67  $\leq 14\%$  y  $> 14\%$  se observaron diferencias estadísticamente significativas demostrando relación inversamente proporcional: a menor índice de proliferación celular mayor valor ADC. Fuente: Elaboración propia.

El resultado anterior permitió encontrar un punto de corte para el ADC tumoral con la mediana en 0,78 mm<sup>2</sup>/seg, para luego comparar las proporciones de este punto de corte entre los grupos de tumores con Ki-67  $\leq 14\%$  y  $> 14\%$ . Los resultados obtenidos mostraron con  $p$  (0,016) diferencias significativas en la proporción del ADC tumoral al compararlo en los grupos del Ki-67, en la que el ADC tumoral  $\leq 0,78$  mm<sup>2</sup>/seg se encontraron proporciones del 38,64 % para el grupo Ki-67  $\leq 14\%$  y de 60,19 % para el grupo Ki-67  $> 14\%$ ; para ADC tumoral  $> 0,78$  mm<sup>2</sup>/seg las proporciones fueron de 61,37 % para Ki-67  $\leq 14\%$  y 39,81 % para Ki-67  $> 14\%$  (tabla 5).

**Tabla 5. Relación del punto de corte del ADC mediante RM y Ki-67 en pacientes con cáncer de mama**

ADC tumoral (mm <sup>2</sup> /seg)	Ki-67		p
	$\leq 14\%$	$> 14\%$	
	n (%)	n (%)	
$\leq 0,78$	17 (38,64 %)	62 (60,19 %)	0,016*
$> 0,78$	27 (61,37 %)	41 (39,81 %)	

Nota: Basada en la prueba de homogeneidad del estadístico  $\chi^2$ , estadístico exacto de Fisher; \*diferencias significativas en la proporción  $p < 0,05$ . Tras definir un punto de corte para el ADC tumoral de 0,78 mm<sup>2</sup>/seg, las lesiones con Ki-67  $\leq 14\%$  se ubicaron con mayor frecuencia por encima de dicho punto de corte, con una diferencia estadísticamente significativa al comparlas con el grupo de lesiones Ki-67  $> 14\%$ . Fuente: Elaboración propia.

## Discusión

Se encontraron diferencias significativas entre valores ADC del tejido tumoral, graso y parénquima sano; dato que refleja la utilidad de este valor para diferenciar lesiones benignas de malignas, similar a lo expuesto en la literatura (3,18).

El comportamiento de las lesiones en difusión y los valores de ADC mostrados entre los diferentes tipos histológicos del CM y subtipos moleculares, no mostraron diferencias estadísticamente significativas, no acorde con lo publicado por Bo Bae Cho y colaboradores, quienes evidenciaron valores ADC inferiores en el tipo histológico CLI al compararlo con el resto (18-21).

No se obtuvieron diferencias significativas entre ADC y grado histológico tumoral en correlación a lo expresado por Prieto Sánchez y colaboradores, pero contrario a lo demostrado por Razek y colaboradores (3,22).

Al analizar valores ADC entre los distintos receptores tumorales no se encontraron diferencias significativas; sin embargo, al igual que en otras publicaciones, al detallarlos de manera individual se evidenció que el tipo HER2 positivo fue discretamente mayor que el resto. Distinto a lo expuesto por otros autores: el valor ADC en triple negativo fue el menor de todos (18,23-25).

Cuando los RE, RP y HER2 fueron positivos, los valores ADC se presentaron discretamente mayores que cuando estaban negativos; no obstante, esta diferencia no fue estadísticamente significativa, como lo demostraron Martincich y colaboradores y Choy y colaboradores, quienes evidenciaron bajo valor ADC en RE y RP positivos con diferencia significativa (23,25).

El valor ADC fue significativamente más alto cuando el Ki-67 fue  $\leq 14\%$  (figura 1); y más bajo en los tumores que presentaron un Ki-67  $> 14\%$  (figura 2), como lo publicado por Choi y colaboradores y Choi y

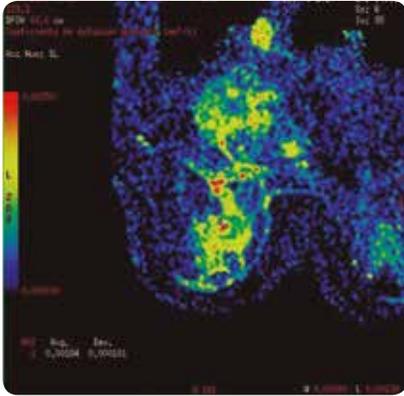


Figura 1. Paciente de 59 años CDI con Ki-67 de 4 % y ADC 1,8 mm<sup>2</sup>/seg.

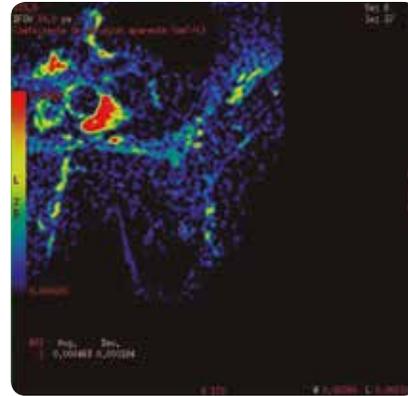


Figura 2. Paciente de 55 años CDI con Ki-67 de 80 % y ADC 0,463 mm<sup>2</sup>/seg.

colaboradores (19,25); a pesar de que los valores del índice de proliferación tumoral en dichas publicaciones fueron distintos a los utilizados en este análisis.

Este resultado permitió encontrar un punto de corte para el ADC tumoral ( $0,78 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/seg); demostrando con una diferencia estadísticamente significativa, que para un ADC tumoral  $\leq 0,78$  más del 60 % de los tumores tenían un índice Ki-67  $> 14$  % y para ADC tumoral  $> 0,78$  mm<sup>2</sup>/seg la mayor proporción fue para Ki-67  $\leq 14$  %. Dato que no se encontró en la literatura evaluada.

Se concluye, de esta manera, que el bajo valor ADC puede correlacionarse con índices de Ki-67 elevados; sin embargo, no se encontraron valores de este coeficiente que pudieran por sí solos proporcionar a la RM la capacidad de clasificar las lesiones tumorales por subtipo molecular, grado histológico, receptores hormonales ni positividad del HER2.

## Referencias

- Pan American Health Organization. Programa Cáncer de mama. Washington: PAHO/WHO. [internet]. 2016 [citado 2017 jul. 5]. Disponible en: <http://www.paho.org/hq/index.php>.
- González C, Pina L, Moreno F, Acosta V, Villamizar C. Manejo imagenológico de pacientes de alto riesgo para cáncer de mama. *Rev Venez Oncol*. 2014;26(2):98-108.
- Prieto E, Martínez O, Rodríguez J, Fernández A, Cisneros A. Imagen potenciada en difusión en el cáncer de mama: Correlación del coeficiente de difusión aparente (CDA) con factores pronósticos. En: *Posters electrónicos: Congreso SERAM*. Oviedo; 2004.
- Partridge S, DeMartini W, Kurland B, Eby P, Whie S, Lehman C. Quantitative diffusion-weighted imaging as adjunct to conventional breast MRI for improved positive predictive value. *AJR*. 2009;193:1716-22.
- Bernal C. Resonancia magnética con secuencia potenciada en difusión aplicada al cáncer de mama: camino de un futuro más predictivo y menos invasivo (tesis doctoral). Zaragoza, España: Departamento de Pediatría, Radiología y Medicina Física de la Universidad de Zaragoza; 2015.
- Millikan R, Newman B, Tse C, Moorman P, Conway K, Dressler L, et al. Epidemiology of basal-like breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;109(1):123-39.
- Phipps A, Chlebowski R, Prentice R, McTiernan A, Wactawski-Wende J, Kuller L, et al. Reproductive history and oral contraceptive use in relation to risk of triple-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(6):470-7.
- Aebi S, Davidson G, Gruber F, Cardoso F. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2011;22(6):12-24.
- Aebi S, Sun Z, Braun K, Price N, Castiglione M, Rabaglio M, et al. Differential efficacy of three cycles of CMF followed by tamoxifen in patients with ER-positive and ER-negative tumors: long-term follow up on IBCSG Trial IX. *Ann Oncol*. 2011;22(9):1981-7.
- Weissleder R. Molecular imaging: exploring the next frontier. *Radiology*. 1999;212(3):609-14.
- García F, Padhanib A, Vilanova J, Gohb V, Villalba M. Imagen funcional tumoral. Parte I. *Radiología*. 2010;52(2):115-25.
- Reiko R, Ramadan S, Stanwell P, Sakamoto S, Hata H, Ozaki M, Kan S, et al. Diffusion-weighted imaging of the breast: Principles and clinical applications. *Radiographics*. 2011;31(4):1059-84.
- García F, Padhanib A, Vilanova J, Gohb V, Villalba M. Imagen funcional tumoral. Parte 2. *Radiología*. 2010;52(3):208-20.
- Lakhani S, Ellis I, Schnitt S, Tan P, Van de Vijver. WHO Classification of tumours of the breast. Lyon: IARC; 2012.
- American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Springer; 2010.
- Wolff A, Hammond E, Schwartz J, Hagerty K, Allred C, Cote R, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologist guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *Clin Oncol*. 2007;25(1):118-45.
- Hammond E, Hayes D, Dowsett M, Allred C, Hagerty K, Badve S, et al. American Society of clinical oncology/college of American pathologist guideline recommendations for immunohistochemical testing for estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(16):2784-95.
- Kim SH, Eun Suk Cha, Hyeon Sook Kim, Bong Joo Kang, Jae Jeong Choi, Ji Han Jung, Yong Gyu Park, Young Jin Suh. Diffusion-weighted imaging of breast cancer: Correlation of the apparent diffusion coefficient value with prognostic factors. *J Magnet Resonance Imaging*. 2009;30:615-20.
- Choi BB, Kim SH, Park CS, Jung NY. Correlation of prognostic factors of invasive lobular carcinoma with ADC value of DWI and SUVMax of FDG-PET. *Chonnam Med J*. 2017;53:133-9.
- Costantini M, Belli P, Rinaldi P, Bufi E, Giardina G, Franceschini G, et al. Diffusion-weighted imaging in breast cancer: relationship between apparent diffusion coefficient and tumor aggressiveness. *Clin Radiol*. 2010;65:1005-12.
- Choi S, Chang Y, Park H, Kim H, Hong S, Seo D. Correlation of the apparent diffusion coefficient values on diffusion-weighted imaging with prognostic factors for breast cancer. *Br J Radiol*. 2012;85:e474-9.
- Razek AA, Gaballa G, Denewer A, Nada N. Invasive ductal carcinoma: correlation of apparent diffusion coefficient value with pathological prognostic factors. *NMR Biomed*. 2010;23:619-23.
- Martincich L, Deantoni V, Bertotto I, Redana S, Kubatzki F, Sarotto I, et al. Correlations between diffusion weighted imaging and breast cancer biomarkers. *Eur Radiol*. 2012;22:1519-28.
- Park SH, Choi H, Hahn SY. Correlations between apparent diffusion coefficient values of invasive ductal carcinoma and pathologic factors on diffusion-weighted MRI at 3.0 Tesla. *J Magn Reson Imaging*. 2015;41:175-82.
- Choi SY, Chang Y-W, Park HJ, Kim HJ, Hong SS, Seo DY. Correlation of the apparent diffusion coefficient values on diffusion-weighted imaging with prognostic factors for breast cancer. *Br J Radio*. 2012;85(1016):474-9.

## Correspondencia

Caren González Rojas  
Urbanización Los Molinos 2, calle 20, casa 287  
Araure-Portuguesa  
Código postal 3303  
Caracas, Venezuela  
[gonzalez.caren@gmail.com](mailto:gonzalez.caren@gmail.com)

Recibido para evaluación: 17 de abril de 2018  
Aceptado para publicación: 13 de junio de 2018