



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



ESCUELA TÉCNICA
SUPERIOR INGENIERÍA
INDUSTRIAL VALENCIA

Curso Académico:

AGRADECIMIENTOS

Gracias a mis padres y mi hermana por todo el apoyo que me han dado durante estos años, la confianza que siempre han tenido en mí y ayudarme a seguir hacia delante cuando más lo necesitaba.

De nuevo a mi hermana y a Alfred, por la ayuda que me han ofrecido y aportado durante lo que ha durado este proyecto.

A mi tutor, David, por ofrecerme este trabajo en un área que es muy de mi interés y ayudarme a llevarlo a cabo.

A mis cotutores de ERESA, Juanan y Jose, por los conocimientos que me han transmitido sobre el trabajo de un ingeniero biomédico y el buen ambiente creado durante mis prácticas.

RESUMEN

La resonancia magnética de mama se suele realizar para el diagnóstico de tumores, hacer un seguimiento de la evolución después del tratamiento o conocer mejor el tamaño y la posición del tumor, entre otros usos, ya que se obtienen mejores resultados a la hora de detectar lesiones que con otras pruebas de imagen, como la mamografía o la ecografía.

Generalmente, esta adquisición de imagen por resonancia magnética se realiza mediante el uso de un agente de contraste intravenoso, con el fin de valorar la morfología y la cinética de captación del tumor. Está demostrado que en las lesiones malignas se obtiene una buena sensibilidad, pero con poca especificidad, por lo que algunas lesiones benignas pueden confundirse con malignas. Por otro lado, la administración de este medio de contraste puede provocar reacciones alérgicas o efectos adversos en personas con problemas renales.

Una alternativa interesante a la hora de intentar solucionar este problema es el hacer uso de la secuencia de difusión, la cual aporta información acerca del movimiento browniano aleatorio de las moléculas de agua libre en el espacio intersticial y a través de la membrana celular. Varios estudios demuestran que existe un coeficiente de difusión aparente (CDA) menor en los tumores malignos en comparación con los benignos. Sin embargo, este movimiento puede verse afectado por la estructura del tejido y la microcirculación de la sangre, lo que dificulta el cálculo de un CDA exacto. Por lo tanto, se empleará una técnica de imagen conocida como IVIM (*intravoxel incoherent motion*) para la estimación de otros parámetros, utilizando secuencias de difusión simuladas con valores múltiples de b (factor que define la fuerza y la duración de los gradientes usados para generar las imágenes).

A través de un estudio comparativo entre las imágenes obtenidas haciendo uso del agente de contraste y las imágenes de difusión, en el que se incluye el post-procesado de imagen mamaria, se analizará si la técnica IVIM es capaz de proporcionar ventajas a las actuales secuencias dinámicas con contraste. Para ello, se cuenta con un elevado número de adquisiciones de imagen mamaria y se hará uso de la plataforma *Olea Sphere* con la cual se realizará el post-procesado de estas imágenes para la determinación del cálculo de ADC y la simulación con varios valores de b , entre otros procesados.

El objetivo de este trabajo será pues analizar lesiones de mama mediante secuencias de difusión, utilizando herramientas de simulación de valores b y comparar los resultados con secuencias dinámicas con contraste con la finalidad de definir si con la no aplicación de contraste se consiguen resultados equivalentes y fiables, así como una mejor especificidad respecto a las secuencias con contraste.

Palabras clave: resonancia magnética; mama; IVIM; coeficiente de difusión aparente; contraste.

RESUM

La ressonància magnètica de mama se sol realitzar pel diagnòstic de tumors, fer un seguiment de l'evolució després del tractament o conèixer millor la grandària i la posició del tumor, entre altres usos, ja que s'obtenen millors resultats a l'hora de detectar lesions que amb altres proves d'imatge, com la mamografia o l'ecografia.

Generalment, aquesta adquisició d'imatge per ressonància magnètica es realitza mitjançant l'ús d'un agent de contrast intravenós, amb la finalitat de valorar la morfologia i la cinètica de captació del tumor. Està demostrat que en les lesions malignes s'obté una bona sensibilitat, però amb poca especificitat, per la qual cosa algunes lesions benignes poden confondre's amb malignes. D'altra banda, l'administració d'aquest mitjà de contrast pot provocar reaccions al·lèrgiques o efectes adversos en persones amb problemes renals.

Una alternativa interessant a l'hora d'intentar solucionar aquest problema és fer ús de la seqüència de difusió, la qual aporta informació sobre el moviment browniano aleatori de les molècules d'aigua lliure en l'espai intersticial i a través de la membrana cel·lular. Diversos estudis demostren que existeix un coeficient de difusió aparent (CDA) menor en els tumors malignes en comparació amb els benignes. No obstant això, aquest moviment pot veure's afectat per l'estructura del teixit i la microcirculació de la sang, la qual cosa dificulta el càlcul d'un CDA exacte. Per tant, s'emprarà una tècnica d'imatge coneguda com IVIM (*intravoxel incoherent motion*) per a l'estimació d'altres paràmetres, utilitzant seqüències de difusió simulades amb valors múltiples de b (factor que defineix la força i la duració dels gradients usats per a generar les imatges).

A través d'un estudi comparatiu entre les imatges obtingudes fent ús de l'agent de contrast i les imatges de difusió, en el qual s'inclou el post-processat d'imatge mamària, s'analitzarà si la tècnica IVIM és capaç de proporcionar avantatges a les actuals seqüències dinàmiques amb contrast. Per a això, es compta amb un elevat nombre d'adquisicions d'imatge mamària i es farà ús de la plataforma *Olea Sphere* amb la qual es realitzarà el post-processat d'aquestes imatges per a la determinació del càlcul de CDA i la simulació amb diversos valors de b , entre altres processaments.

L'objectiu d'aquest treball serà doncs analitzar lesions de mama mitjançant seqüències de difusió, utilitzant eines de simulació de valors b i comparar els resultats amb seqüències dinàmiques amb contrast amb la finalitat de definir si amb la no aplicació de contrast s'aconsegueixen resultats equivalents i fiables, així com una millor especificitat respecte a les seqüències amb contrast.

Paraules clau: ressonància magnètica; mama; IVIM; coeficient de difusió aparent; contrast.

ABSTRACT

Magnetic resonance imaging of breast is usually performed to diagnose tumors, monitor the evolution after its treatment or to improve the measure of size and position of the tumor, among other uses. With this technique the results obtained are better when detecting lesions in comparison to other imaging tests, such as mammography or ultrasound.

Generally, this magnetic resonance imaging is performed using an intravenous contrast agent, in order to assess the morphology and kinetics of tumor uptake. It has been shown that the technique offers good sensitivity is obtained in malignant lesions, but with little specificity, reason why some benign lesions can be confused with malignant ones. On the other hand, the administration of this contrast medium can cause allergic reactions or adverse effects in people with kidney problems.

An interesting alternative when trying to solve this problem is to make use of the diffusion sequence, which provides information about the random Brownian movement of free water molecules in interstitial space and through the cell membrane. Several studies show that there is a lower apparent diffusion coefficient (ADC) in malignant tumors compared to benign ones. However, this movement can be affected by tissue structure and blood microcirculation, making it difficult to calculate an exact ADC. Therefore, in this project, an imaging technique known as IVIM (intravoxel incoherent motion) will be used to estimate other parameters, using simulated diffusion sequences with multiple values of b (a factor that defines the strength and duration of the gradients used to generate the images).

Through a comparative study between the images obtained using the contrast agent and the diffusion images, which includes breast image post-processing, it will be analyzed whether the IVIM technique can provide advantages to current dynamic contrast sequences. To achieve this, a high number of breast image acquisitions and the *Olea Sphere* platform will be used, with post-processing of these images carried out to determine the ADC calculation and the simulation with various values of b , among other processings.

The purpose of this work will be to analyze breast lesions through diffusion sequences, using b -value simulation tools by comparing the results with dynamic sequences with contrast to define whether equivalent and reliable results are obtained without the use of contrast agents, as well as a better specificity in comparison to sequences with contrast.

Keywords: magnetic resonance; breast; IVIM; apparent diffusion coefficient; contrast

DOCUMENTOS CONTENIDOS EN EL TFG

- Memoria
- Presupuesto

MEMORIA

CARACTERIZACIÓN DE NUEVOS BIOMARCADORES EN IMAGEN POR RESONANCIA MAGNÉTICA DE MAMA SIN CONTRASTE

AUTOR: ÁNGELA LLOPIS HERNÁNDEZ

TUTOR: DAVID MORATAL PÉREZ

COTUTORES: JUAN ANTONIO ROMERO MARTÍN

JOSÉ MANUEL SANTABÁRBARA GÓMEZ

CURSO 2019/2020

ÍNDICE DE LA MEMORIA

1.	MOTIVACIÓN Y OBJETIVOS.....	1
2.	INTRODUCCIÓN	2
2.1.	ANATOMÍA DE LAS MAMAS	2
2.2.	TIPOS DE TUMORES.....	2
2.3.	BI-RADS (<i>BREAST IMAGING REPORTING AND DATA SYSTEM</i>)	3
2.4.	TÉCNICA DE RESONANCIA MAGNÉTICA	3
2.5.	RESONANCIA MAGNÉTICA DE MAMAS.....	4
2.5.1.	Posición del paciente.....	4
2.5.2.	Planos	5
2.5.3.	Secuencia DCE (<i>Dynamic Contrast-Enhanced</i>)	5
2.5.4.	Medio de contraste empleado	6
2.6.	SECUENCIAS DE DIFUSIÓN EN RESONANCIA MAGNÉTICA DE MAMAS	7
2.6.1.	Método IVIM	7
3.	MATERIALES	8
3.1.	IMÁGENES DE RM.....	8
3.2.	SOFTWARE EMPLEADO	8
4.	METODOLOGÍA.....	10
4.1.	ANÁLISIS DE IMÁGENES PARA LA OBTENCIÓN DEL VALOR UMBRAL DE ADC	10
4.2.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	17
4.3.	VALIDACIÓN.....	18
5.	RESULTADOS.....	22
5.1.	RESULTADOS DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO	22
5.2.	RESULTADOS DE UN CASO DE TUMOR CONSIDERADO MALIGNO	25
5.3.	RESULTADOS DE UN CASO DE LESIÓN CONSIDERADA BENIGNA.....	26
5.4.	RESULTADOS DE UN CASO NO VALORABLE CON LA SECUENCIA DE DIFUSIÓN.....	27
6.	CONCLUSIONES	29
7.	LÍNEAS FUTURAS	30
8.	BIBLIOGRAFÍA	31

ÍNDICE FIGURAS

Figura 1. Anatomía de la mama femenina [5].....	2
Figura 2. Equipo de resonancia magnética, con sus distintos componentes indicados [9]	4
Figura 3. Tipos de curvas tiempo/intensidad en el análisis de la secuencia DCE [13]	6
Figura 4. Esquema del proceso seguido	10
Figura 5. Menú de Olea Sphere. El primer icono es la opción de ‘Importar desde PACS’	11
Figura 6. Menú de ‘Complementos’	11
Figura 7. Parámetros de la serie PERMEABILITY	12
Figura 8. Ejemplo de informe	12
Figura 9. Captura realizada por el radiólogo en el programa Philips IntelliSpace a la hora de determinar la ROI. a: imagen de la lesión en un corte de la sustracción de la secuencia DINAMICA AXIAL THRIVE con contraste ya administrado respecto al basal (sin administrar contraste). b: mapa de perfusión, donde se observa cómo varía la intensidad de la señal de los tejidos en función de la captación de contraste. c: reconstrucción 3D de la sustracción. d: curva de captación de contraste de la ROI trazada	13
Figura 10. Serie DWI AXIAL. En la mama derecha se encuentra la lesión.....	14
Figura 11. Se muestran las imágenes paramétricas WASHIN y WASHOUT, con la lesión delimitada. .	14
Figura 12. Mapa de ADC, donde se identifica la lesión en la mama derecha con un tono más oscuro	15
Figura 13. ROIs dibujadas en el mapa de ADC, donde cada subfigura representa un corte del mapa de ADC diferente	15
Figura 14. Parámetros obtenidos con IVIM: D, D* y f.....	16
Figura 15. Curvas de lavado para las distintas ROIs identificadas.....	16
Figura 16. Serie DWI AXIAL, donde se observa la lesión en la mama izquierda con una intensidad de señal mayor	18
Figura 17. Mapas de ADC. a: mapa de ADC con lesión en mama izquierda. b: ROIs 1 y 2 dibujadas sobre la posición de la lesión	19
Figura 18. Parámetros obtenidos con IVIM: D, D* y f.....	20
Figura 19. Informe correspondiente al ejemplo	21
Figura 20. a: curva ROC de ADC. b: curva ROC de D. c: curva ROC de D*. d: curva ROC de f	24
Figura 21. Corte de la serie DWI, donde se ha redondeado la lesión	25
Figura 22. Cortes del mapa de ADC obtenido con Olea Sphere, donde están marcados las ROIs	25
Figura 23. Corte de la serie DWI con la lesión señalada	26
Figura 24. Cortes del mapa de ADC obtenido con Olea Sphere, donde están marcadas las ROIs.....	27

Figura 25. Corte de la serie WASHOUT donde se encuentra la lesión, con una mayor intensidad de señal 28

Figura 26. Captura de la superposición del mapa de ADC con la serie WASHOUT, con la ROI situada en la lesión..... 28

ÍNDICE TABLAS

Tabla 1. Resultados obtenidos para el caso de ejemplo	17
Tabla 2. Resultados obtenidos para el caso de ejemplo	20
Tabla 3. Medias de los valores de ADC, D, D* y f en lesiones benignas y lesiones malignas.....	22
Tabla 4. Comparativa entre las distintas pruebas de distribución normal aplicadas a los valores de los parámetros	22
Tabla 5. Resultados tras los análisis de diferencias estadísticamente significativas entre lesiones benignas y malignas dentro del mismo parámetro.....	23
Tabla 6. Valores de AUC de ADC, D, D* y f.....	24
Tabla 7. Resultados obtenidos para el caso de tumor considerado maligno	26
Tabla 8. Resultados obtenidos para el caso de lesión considerada benigna	27
Tabla 9. Resultados obtenidos para el caso no valorable con la secuencia DWI	28

1. MOTIVACIÓN Y OBJETIVOS

Actualmente, el cáncer de mama es el cáncer que más afecta a la mujer a nivel mundial, siendo más frecuente en países desarrollados, tanto es así que se estima que 1 de cada 8 mujeres padecerá esta enfermedad en algún momento de su vida. Respecto a la mortalidad, representa el 17% de las muertes por cáncer en mujeres españolas, por ello es la primera causa de muerte por cáncer en este grupo poblacional. Sin embargo, la mortalidad en España cada vez es más estable gracias los resultados obtenidos con los tratamientos y a un diagnóstico temprano [1,2].

Existen varios factores de riesgo que pueden hacer que aumenten las posibilidades de padecer este cáncer, entre los que cabe destacar: los antecedentes familiares, ya que las mutaciones en los genes BRCA1, BRCA2 y p53 están relacionadas con un mayor riesgo de sufrir dicha enfermedad; algunos factores reproductivos como son una menarquía precoz o una menopausia tardía; y la ingesta de hormonas exógenas como los anticonceptivos orales. Además, hay otros factores de riesgo de los que es posible tener un mayor control, como por ejemplo el consumo de alcohol, el sobrepeso y la falta de ejercicio [2].

Por lo tanto, teniendo esto en cuenta, es importante tener una detección precoz y así poder dar el mejor tratamiento para aumentar las probabilidades de superar este cáncer. Es por esto que se realizan campañas de *screening* en la población de mujeres con mayor riesgo (entre 45 y 65 años), en las cuales se les realiza una mamografía anualmente [3]. Sin embargo, se ha comprobado en varios estudios que la sensibilidad de la mamografía a la hora de detectar varios tumores malignos es inferior al 50%, por lo que la resonancia magnética con contraste es de gran utilidad en estos casos debido a su mayor sensibilidad, con la que se obtiene unos valores entre el 94-99% [4]. Pero administrar este contraste intravenoso puede tener algún inconveniente, como por ejemplo reacciones alérgicas. Con el fin de evitar dicho problema, se ha demostrado que el uso de la secuencia de difusión proporciona información sobre el movimiento de las moléculas de agua dentro de los tejidos, por lo que de esta forma se puede valorar también la existencia de tumores.

Así pues, el principal objetivo de este trabajo es caracterizar un nuevo biomarcador que pueda aportar una mayor información sobre los tumores sin necesidad de inyectar un medio de contraste por vía intravenosa y poder distinguir entre malignos y benignos. De esta forma, como se trata de un grupo de riesgo que pueden ser posibles casos de cáncer de mama y deberán someterse en varias ocasiones a pruebas diagnósticas como la resonancia magnética, es interesante barajar la posibilidad de eliminar este medio de contraste con el fin de mejorar el bienestar de los pacientes.

Para conseguir el objetivo principal el trabajo se dividió en los siguientes objetivos específicos: un análisis inicial con todas las secuencias de interés de las imágenes de las mamas para obtener los valores de los distintos parámetros considerados; a continuación, un análisis estadístico con el fin de comprobar qué especificidad y sensibilidad presentan dichos parámetros; por último, la validación del parámetro considerado como biomarcador de benignidad/malignidad con imágenes de la secuencia de difusión.

2. INTRODUCCIÓN

2.1. ANATOMÍA DE LAS MAMAS

Las mamas son órganos glandulares que se encuentran tanto en hombres como en mujeres. Están situadas en la pared torácica entre la segunda y sexta o séptima costilla y desde el borde externo del esternón a la línea medio axilar. La estructura de la mama se compone de tres tejidos: epitelial o parénquima, grasa y tejido conjuntivo. Éstos pueden variar su proporción dependiendo de la edad, si se han tenido hijos, de la lactancia, entre otros factores. La función principal de las mamas femeninas es producir leche y secretarla en la lactancia para alimentar al recién nacido [5,6].

Cada glándula mamaria puede llegar a tener entre 15 y 20 lóbulos, separados entre sí por tejido conectivo y adiposo. Tienen estructura piramidal, cuya mayor concentración está en la parte torácica y el vértice desemboca en el pezón. A su vez, estos lóbulos se dividen en estructuras más pequeñas llamadas lobulillos, que desembocan en numerosos bulbos. Dichos bulbos producen leche durante la lactancia, la cual se conducirá a través de conductos y aumentarán su tamaño hasta formar los senos lactíferos que actúan como reservorios de leche y se sitúan en la areola. En la Figura 1 se puede ver la anatomía de la mama femenina [5,6].

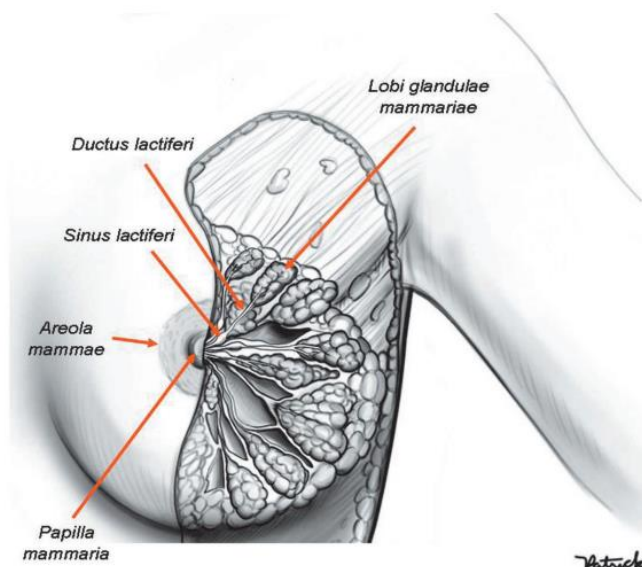


Figura 1. Anatomía de la mama femenina [5]

2.2. TIPOS DE TUMORES

En las pruebas diagnósticas de mamas se puede encontrar dos tipos de tumores: benignos y malignos. El tumor benigno es aquel que no supone un peligro para la persona, tiene un tamaño regular y no invade otras partes del cuerpo. Los tumores malignos sí que resultan peligrosos y se pueden considerar como cáncer, ya que se trata de una multiplicación de las células cancerígenas sin control, además de que cabe la posibilidad de que llegue a extenderse a otros tejidos [7].

Los tumores malignos más frecuentes son aquellos que comienzan a formarse en el tejido glandular, de origen epitelial y se conocen también como carcinomas.

CARACTERIZACIÓN DE NUEVOS BIOMARCADORES EN IMAGEN POR RESONANCIA MAGNÉTICA DE MAMA SIN CONTRASTE

- **Carcinoma ductal invasivo.** El carcinoma ductal invasivo o infiltrante es el cáncer de mama más común ya que representa alrededor del 80% de los casos. La mayoría son adenocarcinoma, es decir, su formación comienza en las células secretoras. Además, es invasivo porque se ha extendido a otros tejidos vecinos y puede seguir su desarrollo hacia los ganglios linfáticos y afectar a otras partes del cuerpo [7].
- **Carcinoma lobulillar invasivo o infiltrante.** El carcinoma lobulillar invasivo o infiltrante se desarrolla a partir de los lobulillos y como en el caso anterior, su extensión se ha propagado hacia otros tejidos cercanos [7].
- **Carcinoma ductal *in situ* o carcinoma intraductal.** El carcinoma ductal *in situ* o carcinoma intraductal es considerado como el precursor del carcinoma ductal invasivo. Su proliferación queda limitada al epitelio ductal, por lo que en este caso no ha invadido otras partes vecinas [7].

2.3. BI-RADS (*BREAST IMAGING REPORTING AND DATA SYSTEM*)

Para clasificar los tumores descritos en apartado anterior y hallazgos encontrados en el examen de las mamas se suele utilizar el sistema BI-RADS para estandarizar los informes, de forma que tienen una mayor claridad y resultan más fáciles de identificar a la hora de utilizarse en investigación. Este sistema se basa en la descripción de la densidad del parénquima mamario, las características de las lesiones (márgenes, forma, etc.) y hallazgos asociados (ganglios linfáticos, conductos dilatados, tejido mamario asimétrico, etc.), además de si la lesión presenta un realce de señal considerado anormal (los tipos de realces que pueden haber se explican en el apartado posterior Secuencia DCE) [8].

Por lo tanto, las lesiones se pueden clasificar en las siguientes categorías:

- BI-RADS categoría 1: aquellas lesiones que no presentan ningún realce del material de contraste.
- BI-RADS categoría 2: para las lesiones en las que sí que hay realce, pero son clasificadas como benignas (lesiones focales con forma bien delimitada, curva de tiempo/intensidad de señal estable).
- BI-RADS categoría 3: aquellas lesiones que se definen como “objetos brillantes no identificados” y lesiones con masas supuestamente benignas que no tienen algunas de las características de la categoría 2.
- BI-RADS categoría 4: se asigna a las lesiones que tienen una curva de tipo lavado sin tener en cuenta la morfología, o lesiones con morfología sospechosa (límites de la lesión espiculados o irregulares) sin considerar la cinética.
- BI-RADS categoría 5: se asigna a las lesiones que poseen características morfológicas y arquitectónicas consideradas malignas [8].

2.4. TÉCNICA DE RESONANCIA MAGNÉTICA

La resonancia magnética en los últimos años se ha convertido en una de las pruebas diagnósticas por imagen más utilizadas gracias a los detalles que ofrece a nivel anatómico y funcional de las

CARACTERIZACIÓN DE NUEVOS BIOMARCADORES EN IMAGEN POR RESONANCIA MAGNÉTICA DE MAMA SIN CONTRASTE

distintas estructuras del cuerpo. Se basa en el procesamiento de ondas de radio que pasan a través del paciente, al que se somete a un campo magnético potente, sin el uso de radiaciones ionizantes. Con ella se pueden obtener imágenes en 2 ó 3 dimensiones desde cualquier perspectiva, y en muchas ocasiones se pueden detectar patologías de forma precisa que con otras técnicas no es posible [9].

Los equipos de resonancia magnética están compuestos por distintos elementos, que se pueden observar en la Figura 2:

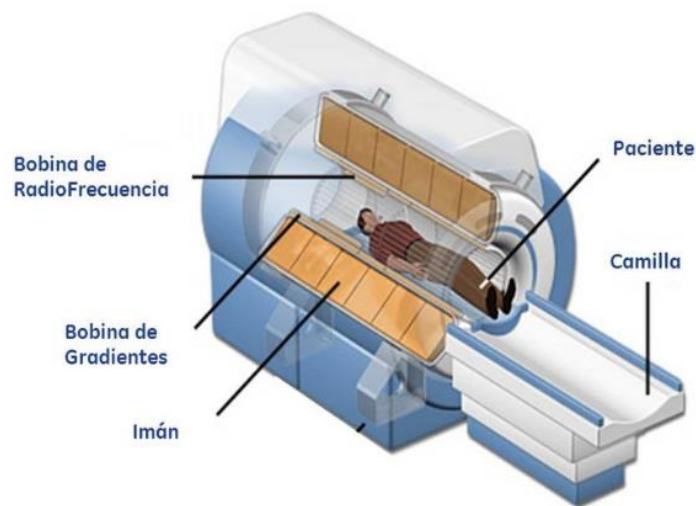


Figura 2. Equipo de resonancia magnética, con sus distintos componentes indicados [10]

- Imán: produce el campo magnético.
- Bobinas de gradiente: permiten generar y cambiar los gradientes del campo magnético en las direcciones (x, y, z)
- Bobina de radiofrecuencia: produce el campo magnético necesario para que los espines roten el valor elegido según la secuencia de pulsos. Además, detecta la señal de radiofrecuencia emitida del cuerpo.
- Camilla: donde se coloca el paciente
- Ordenador: en éste se procesan las señales recibidas del cuerpo y se generan las imágenes [9,10]

2.5. RESONANCIA MAGNÉTICA DE MAMAS

En este apartado se explica la adquisición de las imágenes de resonancia magnética de mamas, abarcando la posición de la paciente, las secuencias, los planos y el medio de contraste usado.

2.5.1. Posición del paciente

La paciente se posiciona sobre la camilla en decúbito prono, con los brazos extendidos a la larga por encima de la cabeza, de esta manera se obtiene la imagen de las dos mamas desde la zona supraclavicular hasta la zona del pliegue inframamario [11]. La toma de imágenes comenzará desde los pies hacia arriba.

2.5.2. Planos

Actualmente, la mayoría de protocolos de resonancia magnética utilizan cortes en el plano axial, debido a que con el sagital, aunque requiere un FOV (*field of view*) pequeño, necesita demasiados cortes para cubrir ambas mamas. Y ocurre de forma similar con el plano coronal, que requiere un mayor número de cortes en comparación con el axial [11].

2.5.3. Secuencia DCE (*Dynamic Contrast-Enhanced*)

En el postprocesado de esta secuencia dinámica con contraste se suelen realizar estudios paramétricos para valorar la captación de contraste. Tras la obtención de las imágenes paramétricas, que son imágenes sintéticas que aportan información morfológica, espacial y de un parámetro dinámico que puede ser la captación de contraste en el tiempo o la velocidad de captación de contraste, cada píxel de dichas imágenes tendrá una señal que representará la captación absoluta de contraste o la velocidad máxima de esta captación [12].

La angiogénesis tumoral es un proceso biológico relacionado con el crecimiento y la diseminación del cáncer de mama, y se trata de la proliferación desordenada de los capilares del tumor y del tejido conjuntivo de alrededor del tumor, de forma que se crean vasos sanguíneos anómalos en morfología, tamaño, elasticidad y con una permeabilidad aumentada. Como consecuencia de este aumento de permeabilidad, el contraste pasa rápidamente al espacio intersticial (*wash-in*) y se produce una captación precoz del contraste. Esto también causa que el gradiente de lavado sea mayor en el tumor y sus alrededores que en el tejido normal (*wash-out* o lavado) [12].

A la hora de valorar los tumores en base a lo anteriormente comentado, se usan las curvas de captación de contraste que se presentan en la Figura 3. Se tendrá en cuenta el realce inicial, es decir, durante la fase precoz que abarca los 2-3 primeros minutos tras inyectar el contraste, y el realce tardío que se produce durante la fase tardía, que dura hasta el final de la secuencia [12]. Los tipos de curvas que se pueden encontrar son:

- **Curva con incremento de intensidad de señal continua o tipo I.** Se produce un incremento de la intensidad de la señal continuo, como su propio nombre indica. Suele presentarse en lesiones benignas, como por ejemplo ganglios.
- **Curva tipo 'plateau' o meseta o tipo II.** Tiene el pico de captación máxima alrededor de los 2-3 primeros minutos después de administrar el contraste, tras el cual la intensidad se mantiene continua en el tiempo (meseta). Es característica normalmente de lesiones benignas, pero no se puede asegurar en todos los casos y por lo tanto queda indeterminado.
- **Curva tipo lavado o tipo III.** Presenta el pico de captación máxima en el minuto 2-3, tras el cual se produce una fase de lavado rápida, es decir, un descenso rápido de la intensidad de la señal. Es característica de lesiones malignas [11,13].

CARACTERIZACIÓN DE NUEVOS BIOMARCADORES EN IMAGEN POR RESONANCIA MAGNÉTICA DE MAMA SIN CONTRASTE

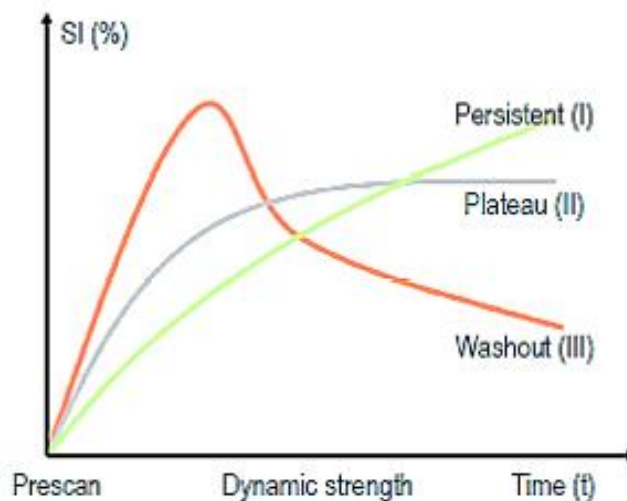


Figura 3. Tipos de curvas tiempo/intensidad en el análisis de la secuencia DCE [14]

2.5.4. Medio de contraste empleado

En las pruebas de resonancia magnética se suelen usar medios de contraste con el fin de mejorar la capacidad diagnóstica, ya que éstos están compuestos por elementos paramagnéticos que modifican los tiempos de relajación T1 y T2 y en consecuencia aumenta el contraste en los tejidos [15].

Los medios de contraste más empleados en resonancia magnética son los basados en gadolinio (Gd), compuestos de Gd en su forma iónica (Gd^{3+}) y un quelante. El Gd^{3+} de forma libre es tóxico para el organismo, por esta razón se añade el quelante porque forman un complejo convirtiendo el Gd^{3+} en inerte y no tóxico [15].

Dichos medios se pueden dividir en varias categorías dependiendo de su estructura bioquímica (lineal o macrocíclica) y de su carga (iónico o no iónico). En este trabajo nos centraremos en los macrocíclicos iónicos ya que, como se verá en el apartado de Materiales, es este medio de contraste el que se ha utilizado en las pruebas realizadas. Una vez se ha administrado el contraste vía intravenosa, éste es eliminado por la vía renal y biliar, cuyos porcentajes pueden variar dependiendo del tipo de contraste usado. Su vida media en pacientes sanos es alrededor de 90 minutos y se suele eliminar más del 95% en menos de 24 horas, cuyo tiempo aumenta en los casos de insuficiencia renal [15].

Aunque con una incidencia muy baja de efectos adversos, este contraste basado en gadolinio puede provocar reacciones adversas de distintos tipos:

- Reacciones adversas de tipo alérgico: tienen como factor de riesgo ser del sexo femenino, padecer una enfermedad alérgica preexistente o exponerse repetidas veces al medio de contraste.
- Extravasación del medio de contraste: a largo plazo y con mayores posibilidades si se padece una enfermedad renal, se puede producir una nefrotoxicidad y fibrosis sistémica nefrogénica.

CARACTERIZACIÓN DE NUEVOS BIOMARCADORES EN IMAGEN POR RESONANCIA MAGNÉTICA DE MAMA SIN CONTRASTE

- Enfermedades como la osteoporosis podrían derivarse como consecuencia de que el Gd es capaz de sustituir al calcio en la hidroxiapatita del hueso, por lo que produce una disminución del recambio celular óseo [15].

2.6. SECUENCIAS DE DIFUSIÓN EN RESONANCIA MAGNÉTICA DE MAMAS

Como ya se ha comentado, la aplicación de contraste intravenoso sirve para valorar la cinética de captación, con el cual se obtiene una buena sensibilidad en lesiones malignas pero con menor especificidad ya que en ocasiones las lesiones benignas pueden comportarse como malignas. Por lo tanto, la secuencia de difusión (DWI, *diffusion-weighted imaging*) podría ayudar a resolver este problema.

La difusión aporta información sobre el movimiento browniano (movimiento aleatorio de las partículas que están en un medio fluido) de las moléculas de agua libre en el espacio intersticial y a través de la membrana celular. Esta difusión es cuantificable mediante el coeficiente de difusión aparente (ADC, *apparent diffusion coefficient*), que representa la proporción del desplazamiento cuadrado medio a lo largo de una dirección concreta en un tiempo determinado (mm^2/s), con el cual se diagnostican patologías en diferentes órganos de distintos sistemas del cuerpo, como en el sistema neurológico, el sistema digestivo, etc. Algunos autores ya han empezado a emplear esta técnica en mamas, demostrando que se obtienen unos valores de ADC menores en las lesiones malignas [16].

2.6.1. Método IVIM

Este movimiento de agua que se detecta con la serie de difusión puede verse afectado por las moléculas de agua, además de por el propio tejido en el que se encuentran y la microcirculación de la sangre. Por esta razón, en este trabajo, se hará uso, para reforzar el reconocimiento de las lesiones, del método IVIM (*intravoxel incoherent motion*), que se trata de una técnica de imagen de resonancia magnética que estima separadamente la perfusión y la difusividad del tejido, siendo sensible al movimiento en el interior de la red capilar de un vóxel tisular, cuyo evento se conoce como microcirculación o perfusión. Se basa en un modelo biexponencial de las imágenes por DWI de múltiples valores de b. Este enfoque fue descrito por primera vez por Le Bihan *et al.* y se ha aplicado principalmente en imágenes cerebrales. A partir de este análisis se pueden obtener los siguientes parámetros: el coeficiente de difusión (D) o difusividad tisular, la difusión de la sangre en el lecho capilar o coeficiente de pseudodifusión (D^*) y la fracción de perfusión (f). Ha sido en los últimos años cuando se ha comenzado a tener un mayor interés en esta técnica, aplicándose en próstata, hígado, riñón, etc., además de en lesiones de mamas, pero en menor medida [17–19].

El valor b (s/mm^2) expresa la fuerza, la separación y la duración de los gradientes que especifican la sensibilidad de la imagen a la difusión, por lo que si se varía este valor también cambiará el contraste de la difusión. Conforme se aumenta el valor de b, los tejidos que más restringen el movimiento de las moléculas de agua (tumores, lesiones benignas, etc.) son los que perderán en menor medida su señal [20].

3. MATERIALES

3.1. IMÁGENES DE RM

Las imágenes utilizadas a la hora de realizar el presente trabajo han sido proporcionadas por ERESA-Ascires Grupo Biomédico. En total han sido 61 pacientes, de los cuales 43 pacientes se han utilizado en el análisis previo con el que se sacaron los valores de referencia de ADC, y los otros 18 para hacer la comprobación “a ciegas”. Los casos analizados eran de mujeres, con una edad media de $58,03 \pm 10,41$ años, cuyas imágenes fueron tomadas entre septiembre de 2017 y marzo de 2020. La mayoría de estas pacientes han sido diagnosticadas con algún tipo de lesión en las mamas. Para disminuir la variabilidad de la toma de imágenes y que no existieran grandes diferencias que pudieran influir en los análisis, éstas fueron adquiridas en el mismo centro ERESA-Ascires Grupo Biomédico y en la misma máquina de resonancia magnética. El equipo de resonancia magnética en la que se adquirieron las imágenes era Philips Achieva de 3T. Dichas imágenes fueron tomadas según protocolo que incluye las siguientes series: AX T2W_SPAIR, DINAMICA AXIAL THRIVE, DWI AXIAL, SmartBreast, STIR DCHA SAGITAL, STIR IZDA SAGITAL y T1 TSE AXIAL, de las cuales en este trabajo sólo se han empleado AX T2W_SPAIR, DINAMICA AXIAL THRIVE Y DWI AXIAL:

- AX T2W_SPAIR: espesor de corte de 3 mm, matriz de reconstrucción 432x432, tiempo de eco (TE) de 60 ms, tiempo de repetición (TR) de 4500 ms, con supresión de grasa SPAIR.
- DINAMICA AXIAL THRIVE: matriz de reconstrucción 352x352, TE el más corto, TR el más corto, supresión de grasa SPAIR, consta de 7 secuencias dinámicas con tiempos de secuencia definidos por el usuario.
- DWI AXIAL: espesor de corte de 2 mm, matriz de reconstrucción 288x288, TE el más corto, TR el más corto, supresión de grasa SPAIR.

Una vez obtenidas las series en las que no era necesaria la administración de contraste, se ha realizado la adquisición de la secuencia dinámica con contraste, la cual se divide en 7 puntos temporales como se ha comentado, el primero siendo en vacío, es decir, antes de lanzar el agente de contraste. A continuación, se le ha inyectado por vía intravenosa a la paciente una dosis de 0.3 ml/kg de peso corporal y a una velocidad de 2.5 ml/s, un agente de contraste basado en gadolinio, gadoterato de meglumina (Dotarem).

Los informes de los diagnósticos de las pacientes han sido redactados por el mismo radiólogo, de forma que así se ha tenido la misma manera de evaluar las distintas lesiones.

3.2. SOFTWARE EMPLEADO

Se ha usado el software *Pacs CareStream* (Carestream Health, Rochester, Nueva York, Estados Unidos), versión 11.4.1.1102 para realizar la búsqueda de los distintos casos y poder observar la secuencia de difusión y las segmentaciones realizadas por el radiólogo. Se trata de una plataforma donde se recogen todas las imágenes adquiridas en formato DICOM.

Para la realización del postprocesado de las imágenes se ha empleado el software *Olea Sphere*, versión 3.0.14 (Olea Medical, La Ciotat, Francia), para realizar los siguientes pasos: la técnica de imagen IVIM usando múltiples valores de b; obtener las diferentes mediciones con la opción de

CARACTERIZACIÓN DE NUEVOS BIOMARCADORES EN IMAGEN POR RESONANCIA MAGNÉTICA DE MAMA SIN CONTRASTE

Permeabilidad, entre las cuales están WASHIN, WASHOUT y PEAK. Por último, se hizo uso de la opción *Análisis* para realizar la comparación entre las distintas imágenes obtenidas y obtener los valores de ADC.

Los informes de los sujetos se han consultado con el sistema de información radiológica *QDoc*, versión 6.1.0 (Agfa HealthCare N. V., Mortsel, Bélgica).

El análisis estadístico se ha llevado a cabo empleando la herramienta software *GraphPad Prism* (GraphPad Software Inc., California, Estados Unidos).

4. METODOLOGÍA

La metodología que se ha seguido ha sido la siguiente:

1. Se han analizado las imágenes proporcionadas para identificar las lesiones usando toda la información disponible sobre los casos, es decir, la secuencia dinámica con administración de contraste, la secuencia de difusión, el informe redactado por el radiólogo y sus respectivas imágenes de interés. Se han recogido los valores de ADC, D, D* y f.
2. Se ha realizado un análisis estadístico de los parámetros ADC, D, D* y f con el fin de determinar cuál era el más estadísticamente significativo y usarlo para clasificar las lesiones en benignas o malignas.
3. Se ha hecho otro análisis de validación, en el cual sólo se ha utilizado la secuencia de difusión y su posterior procesado con *Olea Sphere*, para comprobar que el valor de corte del parámetro tomado como marcador de malignidad de la lesión ha sido válido.

A continuación, se describen con más detalles los pasos especificados.

4.1. ANÁLISIS DE IMÁGENES PARA LA OBTENCIÓN DEL VALOR UMBRAL DE ADC

En este apartado se va a explicar cómo se ha procedido para el análisis de un caso, que se extiende para todos los demás ya que se ha procedido de la misma manera general en todos. Se muestra a continuación en la Figura 4 un esquema del proceso seguido.

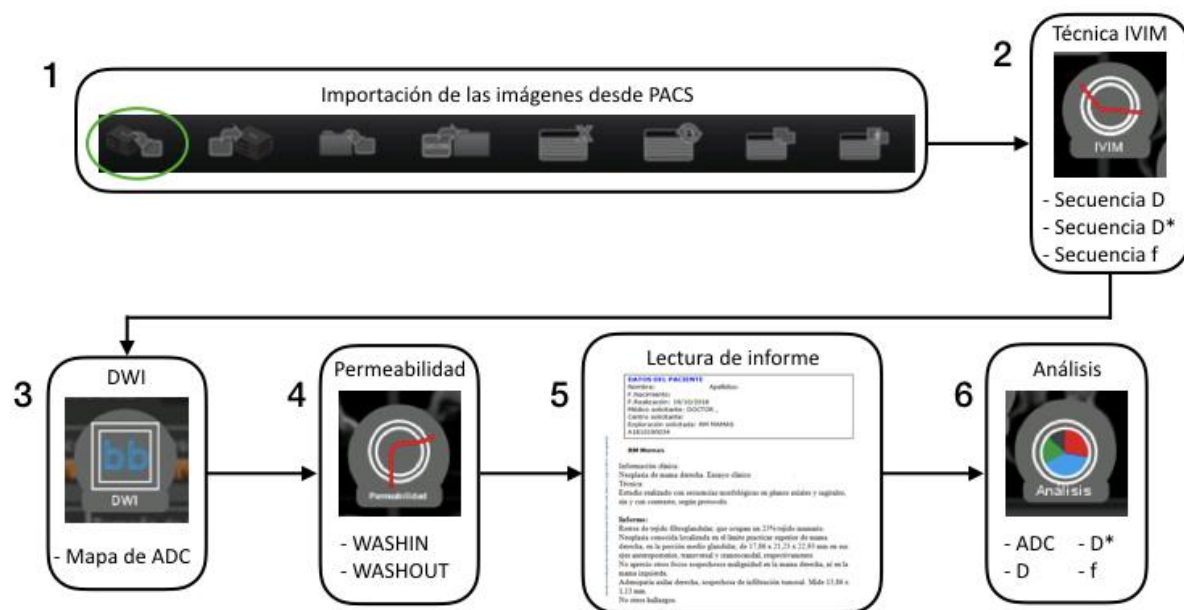


Figura 4. Esquema del proceso seguido. 1: se han importado las imágenes desde PACS a Olea Sphere. 2: se ha aplicado el método IVIM y se han obtenido las secuencias D, D* y f. 3: con la serie DWI se ha obtenido el mapa de ADC. 4: a partir de la secuencia dinámica con contraste se ha aplicado la opción de Permeabilidad para obtener las series WASHIN y WASHOUT. 5: se ha leído el informe del radiólogo y observado la captura donde ha localizado las lesiones. 6: con la opción de Análisis se han dibujado las ROIs y determinado sus valores para los parámetros de ADC, D, D* y f

CARACTERIZACIÓN DE NUEVOS BIOMARCADORES EN IMAGEN POR RESONANCIA MAGNÉTICA DE MAMA SIN CONTRASTE

Primeramente, se ha cargado en la plataforma *Olea Sphere* el caso de la paciente a analizar con la opción de *Importar desde PACS*, como se observa en la Figura 5, habiendo seleccionado todas las secuencias de interés para su posterior procesado: DWI AXIAL, DINAMICA AXIAL THRIVE y AX T2W_SPAIR. Después, como se muestra en la Figura 6, se ha elegido la opción *Complementos e Identificación manual de series*. De esta forma, se ha podido elegir manualmente las series de interés para cada procesado que se ha hecho.

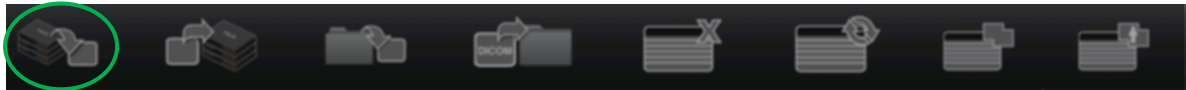


Figura 5. Menú de Olea Sphere. El primer icono es la opción de 'Importar desde PACS'



Figura 6. Menú de 'Complementos'

Para la aplicación de la técnica IVIM, se ha elegido esta opción en el menú de *Complementos* anteriormente nombrado, para el cual se ha seleccionado la serie DWI AXIAL y se ha seleccionado el modelo de difusión biexponencial. Una vez realizado este análisis, se han dado diferentes valores de b : 500, 750, 1000, 1500, 2000 y 2500 s/mm^2 . Como resultado se obtienen las distintas secuencias de los parámetros D , D_STAR y F_IVIM .

Luego, con la opción *DWI*, se ha obtenido el mapa de ADC con la serie DWI.

A continuación, se ha seleccionado *Permeabilidad* y la serie DINAMICA AXIAL THRIVE, para obtener la serie PERMEABILITY y los parámetros TME, AUC, WASHIN, WASHOUT, PEAK, KTRANS, KEP, VE, VP, SER, PEAK_ENHANCEMENT y CURVE_WASHOUT con las series obtenidas con inyección de contraste, los cuales se muestran en la Figura 7.

CARACTERIZACIÓN DE NUEVOS BIOMARCADORES EN IMAGEN POR RESONANCIA MAGNÉTICA DE MAMA SIN CONTRASTE

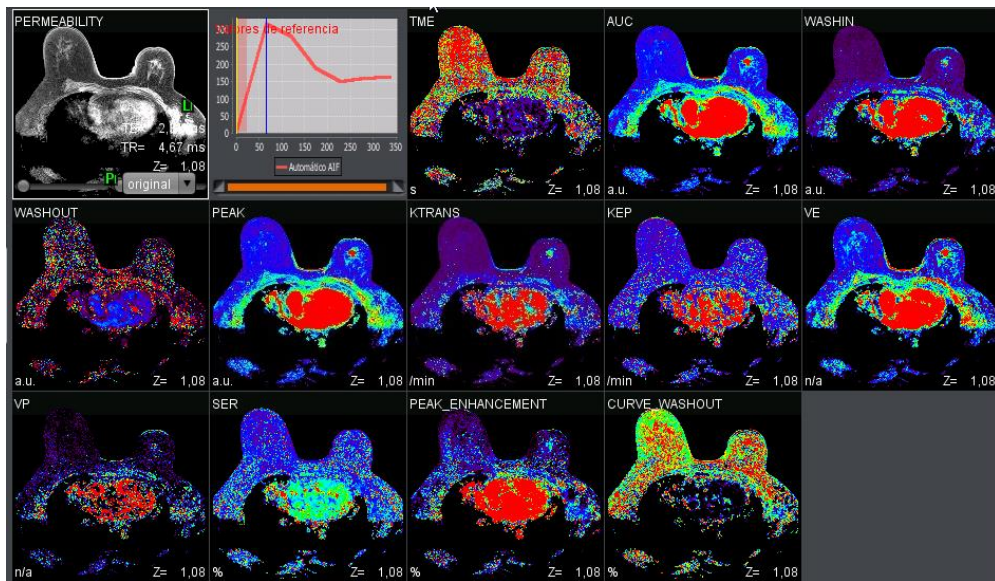


Figura 7. Parámetros de la serie PERMEABILITY

Por último, con la opción *Análisis*, seleccionamos todas las imágenes que se han obtenido en los pasos anteriores y se ha procedido a determinar las ROIs (región de interés). Para ello, en primer lugar se ha leído el informe del sujeto en *QDoc*, que tiene el formato que se muestra en la Figura 8. Así, se ha conseguido conocer qué tipo de lesión padece en las mamas y dónde está situada. En este caso, nos indica que la lesión está posicionada en la mama derecha, en el límite superior de la porción medio glandular.

DATOS DEL PACIENTE	
Nombre:	Apellidos:
F.Nacimiento:	
F.Realización:	19/10/2018
Médico solicitante:	DOCTOR ,
Centro solicitante:	
Exploración solicitada:	RM MAMAS
	A1810190034

RM Mamas	
Información clínica:	Neoplasia de mama derecha. Ensayo clínico
Técnica:	Estudio realizado con secuencias morfológicas en planos axiales y sagitales, sin y con contraste, según protocolo.
Informe:	Restos de tejido fibroglandular, que ocupan un 25% tejido mamario. Neoplasia conocida localizada en el límite practicar superior de mama derecha, en la porción medio glandular, de 17,86 x 21,23 x 22,93 mm en sus ejes anteroposterior, transversal y craneocaudal, respectivamente. No aprecio otros focos sospechosos malignidad en la mama derecha, ni en la mama izquierda. Adenopatía axilar derecha, sospechosa de infiltración tumoral. Mide 13,86 x 1,13 mm. No otros hallazgos.

Dr/a.	Especialista en
	Nº de colegiado:
Informe Validado / Doctor	

Figura 8. Ejemplo de informe

A continuación, con el programa *Pacs CareStream*, se ha observado la captura de pantalla realizada por el radiólogo a la hora de hacer el diagnóstico y redactar el informe, con el fin de saber con mayor precisión en qué zona de la mama está la lesión. El radiólogo suele utilizar el programa

CARACTERIZACIÓN DE NUEVOS BIOMARCADORES EN IMAGEN POR RESONANCIA MAGNÉTICA DE MAMA SIN CONTRASTE

Philips IntelliSpace Portal (Koninklijke Philips N.V., Ámsterdam, Países Bajos), que tiene un entorno más sencillo comparado con *Olea Sphere* y simplemente muestra las curvas de lavado. Se muestra un ejemplo de dicha captura en la Figura 9.

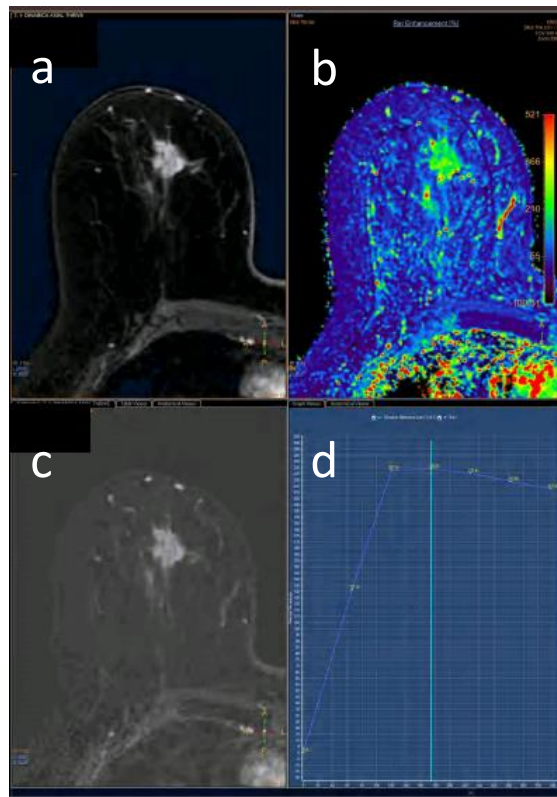


Figura 9. Captura realizada por el radiólogo en el programa Philips IntelliSpace a la hora de determinar la ROI. a: imagen de la lesión en un corte de la sustracción de la secuencia DINAMICA AXIAL THRIVE con contraste ya administrado respecto al basal (sin administrar contraste). b: mapa de perfusión, donde se observa cómo varía la intensidad de la señal de los tejidos en función de la captación de contraste. c: reconstrucción 3D de la sustracción. d: curva de captación de contraste de la ROI trazada

Después, se ha observado también en *Pacs CareStream* la serie de difusión DWI AXIAL, para observar la lesión que en esta serie debería aparecer hiperintensa. Se comprueba que como se indica en el informe y en la captura de la ROI, la lesión está en la misma posición, véase Figura 10.

CARACTERIZACIÓN DE NUEVOS BIOMARCADORES EN IMAGEN POR RESONANCIA MAGNÉTICA DE MAMA SIN CONTRASTE

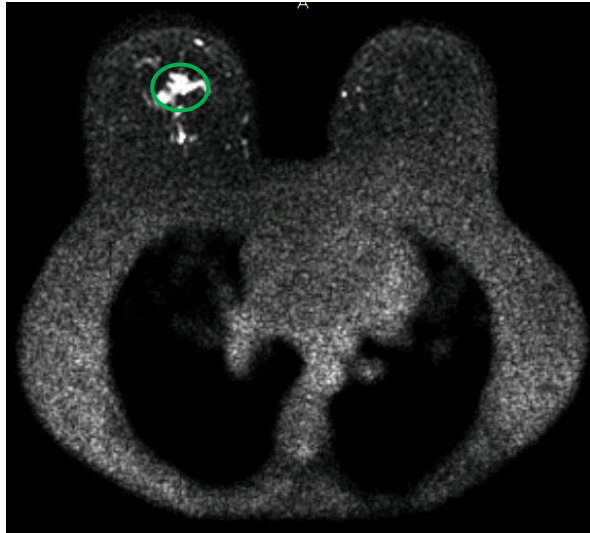


Figura 10. Serie DWI AXIAL. En la mama derecha se encuentra la lesión

Para el siguiente paso, se ha vuelto a hacer uso del programa *Olea Sphere*. Con la opción de *Análisis*, se han seleccionado las imágenes de interés que se han usado para determinar las ROIs, que son: WASHIN, WASHOUT, ADC, D, D_STAR y F_IVIM. Las dos primeras corresponden a las secuencias de contraste tratadas con la opción Permeabilidad y proporcionan información sobre el lavado del contraste en el tejido de la mama, por lo que se observará con un valor de intensidad de señal mayor en el caso de que exista un tumor, como se puede ver en la Figura 11.

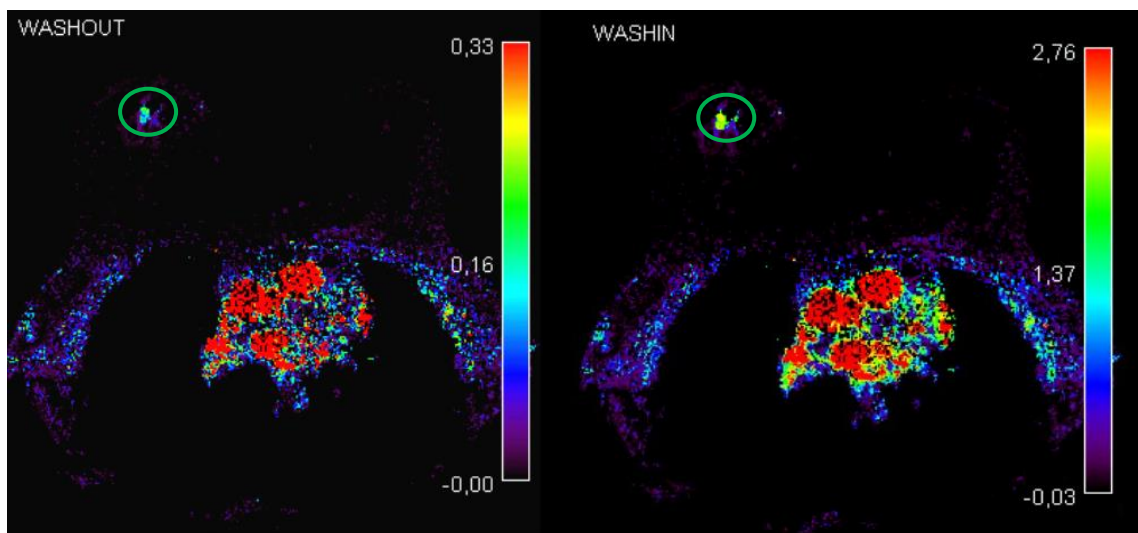


Figura 11. Se muestran las imágenes paramétricas WASHIN y WASHOUT, con la lesión delimitada.

A continuación, el programa tiene la opción de solapar las imágenes, por lo tanto, para una mayor facilidad en la determinación de la ROI en el mapa de ADC, se ha buscado el corte correspondiente en esta secuencia de imágenes al corte donde se ha localizado la lesión en DWI y se ha solapado el mapa de ADC con los mapas de WASHIN y WASHOUT. Esto es de gran utilidad en aquellas lesiones que no

CARACTERIZACIÓN DE NUEVOS BIOMARCADORES EN IMAGEN POR RESONANCIA MAGNÉTICA DE MAMA SIN CONTRASTE

son fácilmente localizables solamente con el mapa de ADC, que no es lo que ocurre en el caso de ejemplo. En la Figura 12 se muestra el mapa de ADC y la lesión en la mama derecha de un color más oscuro. Además, para la misma lesión se han dibujado distintas ROIs en diferentes cortes del mapa de ADC para así comprobar que el valor de ADC es similar, véase la Figura 13.

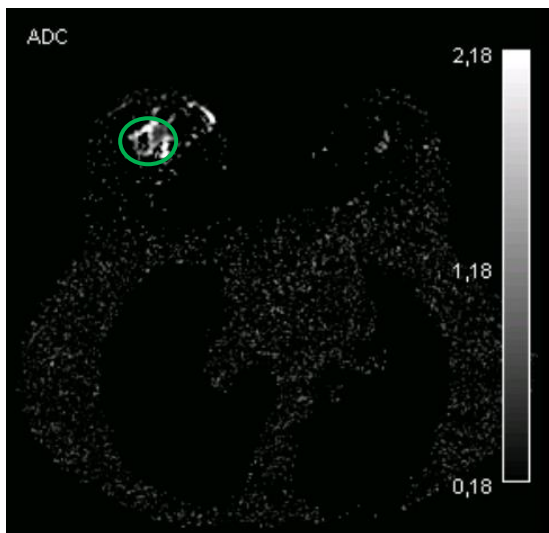


Figura 12. Mapa de ADC, donde se identifica la lesión en la mama derecha con un tono más oscuro

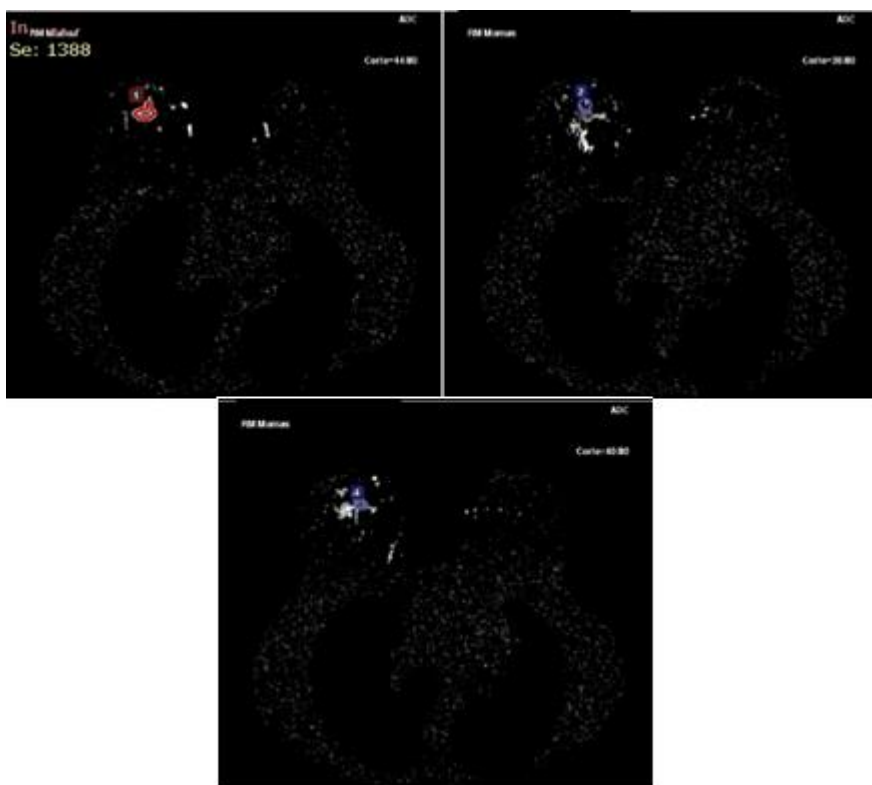


Figura 13. ROIs dibujadas en el mapa de ADC, donde cada subfigura representa un corte del mapa de ADC diferente

CARACTERIZACIÓN DE NUEVOS BIOMARCADORES EN IMAGEN POR RESONANCIA MAGNÉTICA DE MAMA SIN CONTRASTE

También es posible observar la lesión en las imágenes obtenidas con la técnica IVIM pero con mayor dificultad, como se muestra en la Figura 14.

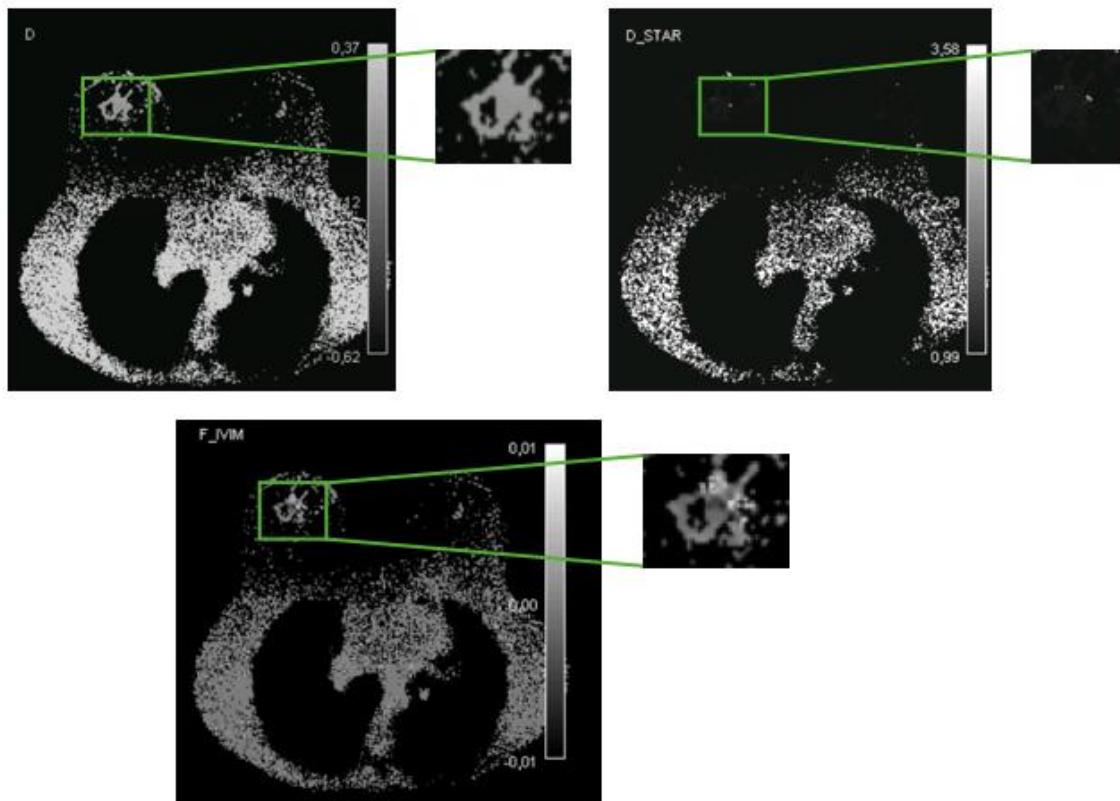


Figura 14. Parámetros obtenidos con IVIM: D , D^* y f

Además, se han obtenido las curvas de lavado para cada ROI (Figura 15) y se ha comprobado si el tumor era maligno o benigno, teniendo en cuenta así mismo lo indicado en el informe por el doctor.

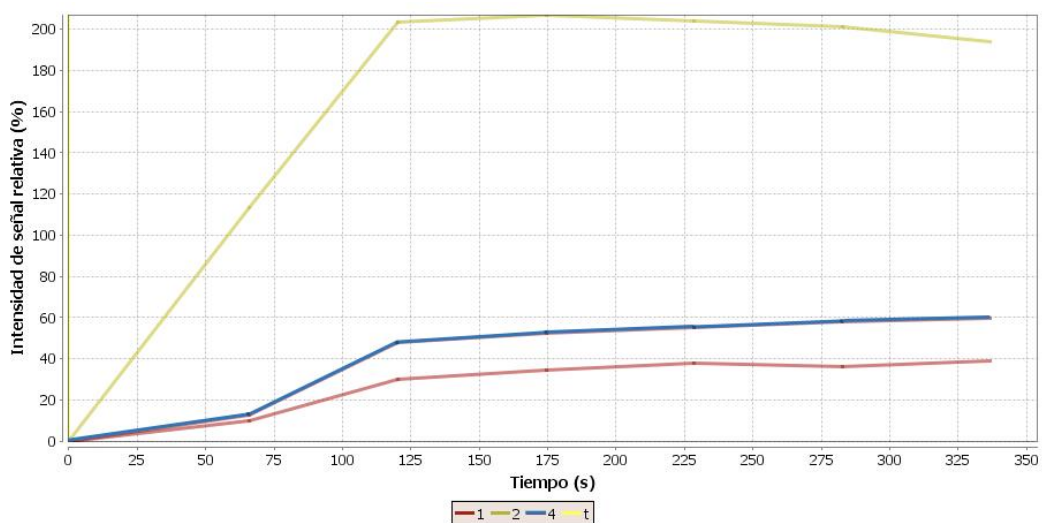


Figura 15. Curvas de lavado para las distintas ROIs identificadas

CARACTERIZACIÓN DE NUEVOS BIOMARCADORES EN IMAGEN POR RESONANCIA MAGNÉTICA DE MAMA SIN CONTRASTE

Por lo tanto, se indican en la Tabla 1 los valores de ADC obtenidos para cada ROI y su tipo de curva, de forma que se ha podido identificar el tumor como sospechoso de malignidad.

Edad	ROI	ADC ($\cdot 10^{-3}$ mm ² /s)	D ($\cdot 10^{-3}$ mm ² /s)	D* ($\cdot 10^{-3}$ mm ² /s)	f (%)	Superficie (mm ²)	Tipo de curva
61	1	0,96	0,09	1,13	0	183,14	2
	2	0,74	0,08	1,05	0	75,32	2
	4	1,09	0,08	1,07	0	54,65	2

Tabla 1. Resultados obtenidos para el caso de ejemplo

Así pues, se ha procedido de igual manera para el total de 43 casos que se han usado para determinar un valor de ADC a partir del cual consideraremos la lesión como maligna.

4.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados de los valores de ADC obtenidos en la parte de análisis de las imágenes de los 43 casos para la obtención del valor umbral de ADC se han recogido en un documento Excel, en conjunto con la información de la edad de cada paciente, la superficie que ocupa la lesión en el corte donde se ha trazado la ROI y los valores de los parámetros de IVIM: D, D* y f.

En primer lugar, con el programa *GraphPad* se ha realizado un test para analizar la distribución de los datos de cada uno de los cuatro parámetros, concretamente se han aplicado las pruebas de normalidad D'Agostino-Pearson, Shapiro-Wilk y Kolmogorov-Smirnov.

Una vez conocida la distribución de cada parámetro, para saber si los parámetros son significativamente diferentes en general y entre sí (ADC vs. D, ADC vs. D*, ADC vs. f, D vs. D*, D vs. f, D* vs. f), se ha aplicado la prueba de Friedman.

Seguidamente, se ha hecho una comparación dentro de cada parámetro entre los valores de las lesiones benignas vs. malignas para comprobar si presentan diferencias estadísticamente significativas. Se ha aplicado una prueba distinta dependiendo de su distribución: si el parámetro a analizar ha presentado una distribución normal se ha empleado la prueba t de Student ($p < 0,05$); si el parámetro ha presentado una distribución no normal se ha aplicado la prueba U de Mann-Whitney ($p < 0,05$).

Por último, con el parámetro o los parámetros que han resultado ser estadísticamente significativos, se ha empleado la curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*, Característica Operativa del Receptor), la sensibilidad, la especificidad y el área bajo la curva ROC (AUC, *Area Under Curve*).

CARACTERIZACIÓN DE NUEVOS BIOMARCADORES EN IMAGEN POR RESONANCIA MAGNÉTICA DE MAMA SIN CONTRASTE

De esta forma, se han obtenido el parámetro o los parámetros más adecuados a la hora de evaluar la benignidad o malignidad de las lesiones, los cuales se han usado en el posterior análisis 'a ciegas'.

4.3. VALIDACIÓN

Para este análisis se explica el procedimiento para un caso, ya que se sigue el mismo método para el total de los 18 analizados en esta parte.

De manera similar al análisis de imágenes para obtener el valor de ADC, se siguen los mismos pasos indicados hasta el punto donde se cargan las imágenes obtenidas para la opción de *Análisis*. A continuación, con el software *Pacs CareStream* se ha observado la serie de difusión DWI AXIAL para encontrar dónde está situado el tumor. Como se ha comentado anteriormente, las lesiones en esta serie deberían verse con una mayor intensidad de señal que las otras partes del tejido de la mama, por lo tanto, se ha tenido esto en cuenta a la hora de observar las imágenes. Se comprueba que ocurre esto con el caso de ejemplo, como se observa en la Figura 16.



Figura 16. Serie DWI AXIAL, donde se observa la lesión en la mama izquierda con una señal hiperintensa

Una vez localizada la lesión, se ha vuelto al *Análisis* de *Olea Sphere* para dibujar las ROIs en el mapa de ADC. Generalmente, si la lesión se trata de un tumor, ésta debería aparecer más oscura en el mapa de ADC. Así pues, como se observa en la Figura 17, la lesión de este sujeto probablemente no sea un tumor, ya que aparece de color blanco.

CARACTERIZACIÓN DE NUEVOS BIOMARCADORES EN IMAGEN POR RESONANCIA MAGNÉTICA DE MAMA SIN CONTRASTE

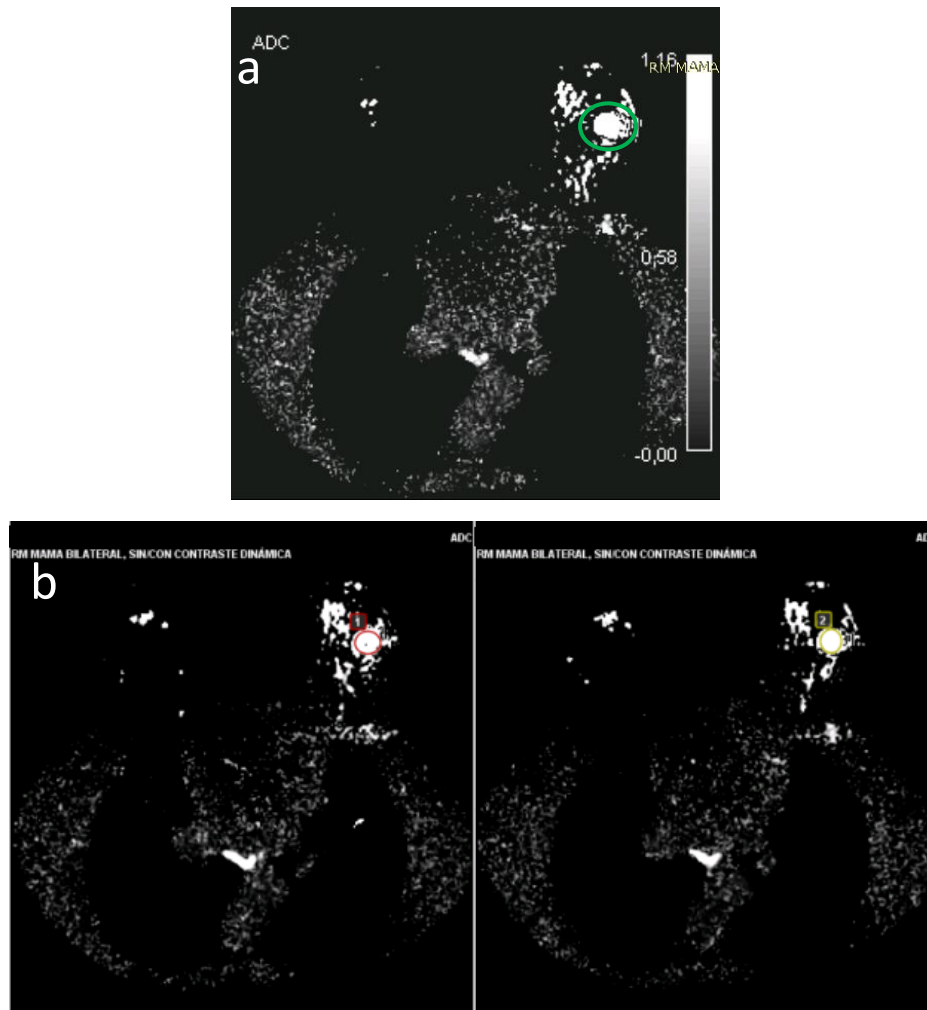


Figura 17. Mapas de ADC. a: mapa de ADC con lesión en mama izquierda. b: ROIs 1 y 2 dibujadas sobre la posición de la lesión

Asimismo, se muestra en la Figura 18 la lesión para los parámetros de IVIM, que como se ha comentado anteriormente, la lesión es más difícil de distinguir con sólo estas imágenes si no se tiene la guía de la serie de difusión y del mapa ADC.

CARACTERIZACIÓN DE NUEVOS BIOMARCADORES EN IMAGEN POR RESONANCIA MAGNÉTICA DE MAMA SIN CONTRASTE

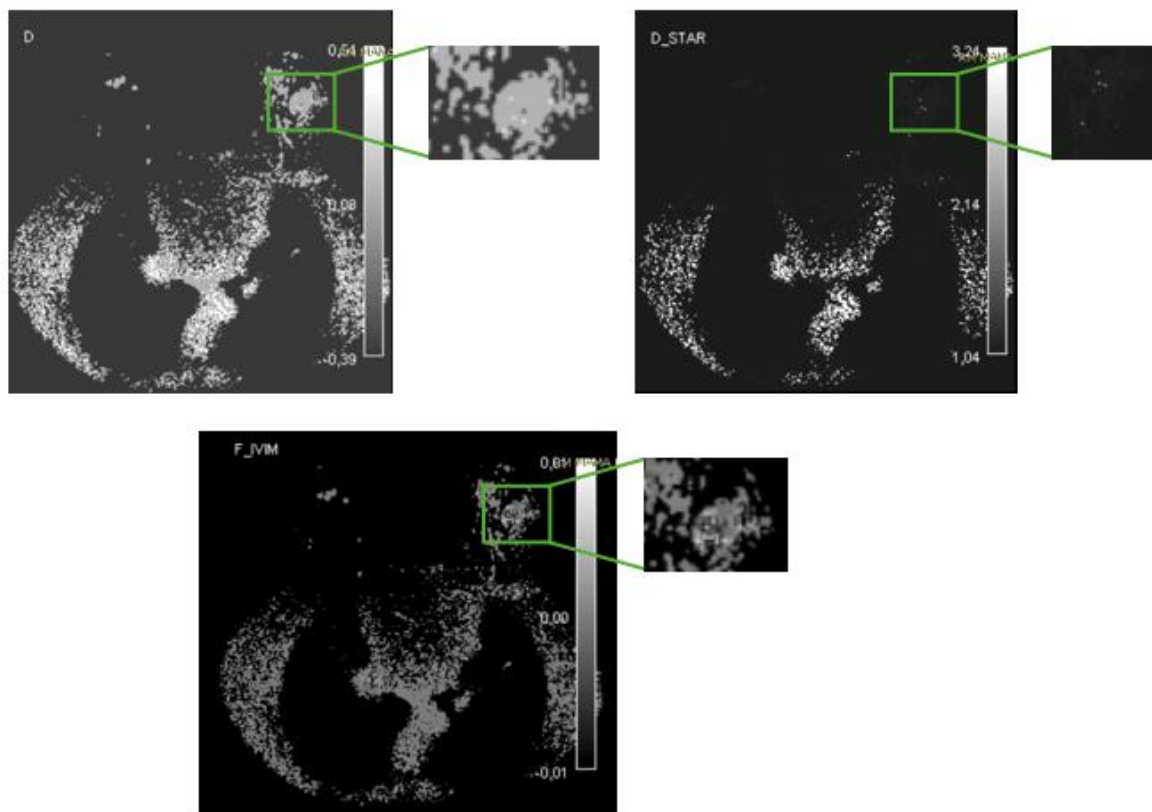


Figura 18. Parámetros obtenidos con IVIM: D, D* y f

Los valores de ADC obtenidos para ambas ROIs son los indicados en la Tabla 2. En algunas pacientes se ha decidido trazar más de una ROI en distintos cortes o distintas zonas de la lesión ya que el programa *Olea Sphere* ofrece distintas opciones de selección de la ROI, una automática u otra con un trazado circular, por lo que en algunas ocasiones dependiendo de cual de estas opciones se empleara la delimitación de la lesión no era muy aproximada y se necesitaba complementar con otra ROI. Además, en otros casos se ha realizado así con el fin de obtener más valores de los distintos parámetros e intentar conseguir una mejor aproximación a la hora de obtener los resultados. Asimismo, una misma paciente podía presentar más de una lesión por lo que se ha tenido que trazar varias ROIs.

Edad	ROI	ADC ($\cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	D ($\cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	D* ($\cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	f (%)	Superficie (mm^2)
68	1	2,41	0,15	1,12	0	224,51
	2	2,58	0,12	1,08	0	187,75

Tabla 2. Resultados obtenidos para el caso de ejemplo

CARACTERIZACIÓN DE NUEVOS BIOMARCADORES EN IMAGEN POR RESONANCIA MAGNÉTICA DE MAMA SIN CONTRASTE

Con todo esto, se ha comprobado que el valor de ADC que tiene la lesión es superior al definido como umbral de tumor maligno, cuyo valor se definirá en el apartado de Resultados. Por lo tanto, se ha identificado la lesión como benigna. Para corroborar que es así, se lee el informe redactado por el radiólogo, que se muestra en la Figura 19.

<p>DATOS DEL PACIENTE Nombre: Apellidos: F.Nacimiento: F.Realización: 30/10/2019 Médico solicitante: Centro solicitante: Exploración solicitada: RMN DINAMICA MAMAS Y AXILAS A1910300053</p>	<p>Área de captación inflamatoria en topografía de la piel de CSE de mama izquierda, entendemos que en relación con el área de la punción. Otros: Ganglios axilares de aspecto benigno.</p> <p>Conclusión: Hematoma en mama izquierda. No lesiones sospechosas de malignidad. Valorar control tras resolución del hematoma.</p>
---	---

RM MAMA BILATERAL, SIN/CON CONTRASTE DINÁMICA

Información clínica:
Alta sospecha de malignidad es del todo la biopsia negativa.

Técnica:
Estudio realizado con secuencias morfológicas en planos axiales y sagitales, y estudio dinámico contraste en planos axiales, según protocolo.

Informe:
Tejido fibroglandular: irregular, disperso, ocupando la porción retroareolar y cuadrantes externos, sobre tejido graso relleno, tipo B de la ACR.
Realce parenquimatoso de fondo leve de aspecto simétrico.

Lesiones:
Colección líquida, compatible con hematoma bien delimitado, localizado en topografía de línea intercuadrántica externa de la porción medio glandular de mama izquierda, suponemos que secundario a la biopsia. Está rodeado de tejido de aspecto inflamatorio, no apreciando signos concluyentes de la existencia de malignidad.

Dr/a. Especialista en Radiodiagnóstico
 Nº de colegiado:

Informe Validado / Doctor

Figura 19. Informe correspondiente al ejemplo

De esta forma, se ha comprobado que los resultados obtenidos con la serie de difusión y el valor de ADC son correctos, ya que no se trata de una lesión maligna sino, que como indica el informe, probablemente sea un hematoma.

5. RESULTADOS

5.1. RESULTADOS DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La aplicación de los métodos estadísticos nombrados anteriormente en su respectivo apartado se ha realizado con el objetivo de discernir cuál de los parámetros elegidos es más estadísticamente significativo. Se muestran a continuación los resultados obtenidos.

En primer lugar, se recogen en la Tabla 3 las medias de los valores de las lesiones benignas y malignas para cada uno de los parámetros.

	ADC ($\cdot 10^{-3}$ mm ² /s)	D ($\cdot 10^{-3}$ mm ² /s)	D* ($\cdot 10^{-3}$ mm ² /s)	f (%)
Media de las lesiones benignas	1,4140 \pm 0,4146	0,2432 \pm 0,3761	1,2280 \pm 0,3464	0,0039 \pm 0,0174
Media de las lesiones malignas	0,9878 \pm 0,3566	0,1784 \pm 0,1298	1,1930 \pm 0,2439	0,0005 \pm 0,0021

Tabla 3. Medias de los valores de ADC, D, D* y f en lesiones benignas y lesiones malignas

En el caso de las pruebas empleadas para conocer la distribución de los parámetros, el único parámetro que ha pasado el test de normalidad ha sido el ADC con el test de D'Agostino & Pearson ($p=0,05$), mientras que de acuerdo a las pruebas de Shapiro-Wilk y Kolmogorov-Smirnov no ha presentado una distribución normal. El resto de parámetros no han presentado una distribución normal en ninguno de los tests. Se presenta en la Tabla 4 una comparativa entre los distintos tests.

		ADC	D	D*	f
Test D'Agostino & Pearson	Valor p	0,0519	<0,0001	<0,0001	<0,0001
	¿Ha pasado el test de normalidad? ($\alpha=0,05$)	Sí	No	No	No
Test Shapiro-Wilk	Valor p	0,0147	<0,0001	<0,0001	<0,0001
	¿Ha pasado el test de normalidad? ($\alpha=0,05$)	No	No	No	No
Test Kolmogorov-Smirnov	Valor p	0,0054	<0,0001	<0,0001	<0,0001
	¿Ha pasado el test de normalidad? ($\alpha=0,05$)	No	No	No	No

Tabla 4. Comparativa entre las distintas pruebas de distribución normal aplicadas a los valores de los parámetros

CARACTERIZACIÓN DE NUEVOS BIOMARCADORES EN IMAGEN POR RESONANCIA MAGNÉTICA DE MAMA SIN CONTRASTE

Después, para saber si existen diferencias significativas entre parámetros se ha hecho la prueba de Friedman considerando todos los parámetros (ADC, D, D* y f), con la cual se ha obtenido que los parámetros entre sí son significativamente diferentes ($p < 0,0001$). Posteriormente en el análisis comparativo entre pares de parámetros (ADC vs. D, ADC vs. D*, ADC vs. f, D vs. D*, D vs. f, D* vs. f), se ha logrado una diferencia significativa en todas las comparaciones excepto en la comparación entre el ADC y D*.

En la comparación de los datos de benignidad y malignidad de cada parámetro se ha aplicado la prueba U de Mann-Whitney a D, D* y f, mientras que al ADC se le ha aplicado la prueba t de Student ya que con la prueba de D'Agostino & Pearson ha presentado una distribución normal, y también la de Mann-Whitney debido a que los tests de normalidad de Shapiro-Wilk y Kolmogorov-Smirnov han determinado que no tiene una distribución normal. Se presentan los resultados obtenidos con estas pruebas en la Tabla 5.

	ADC		D	D*	f
	Prueba t de Student	Prueba U de Mann-Whitney			
Valor p	<0,0001	<0,0001	0,5725	0,6554	0,0017
¿Significativamente diferentes? ($p < 0.05$)	Sí	Sí	No	No	Sí

Tabla 5. Resultados tras los análisis de diferencias estadísticamente significativas entre lesiones benignas y malignas dentro del mismo parámetro

- Los valores de D de las lesiones benignas y las malignas han resultado no ser significativamente diferentes ($p=0,5725$).
- De igual manera, los valores de D* para ambos tipos de lesiones no son significativamente diferentes ($p=0,6554$).
- Los valores de benignidad y malignidad del parámetro f sí que son significativamente diferentes ($p=0,0017$).
- En el caso del ADC, se puede observar en la Tabla 4 que se ha obtenido el mismo valor de p para ambas pruebas ($p < 0,0001$) y además los valores de las lesiones benignas y malignas han resultado ser significativamente diferentes.

Finalmente, se ha utilizado la curva ROC para conocer la especificidad y la sensibilidad que ofrece cada parámetro. La sensibilidad de un análisis es la capacidad que tiene de determinar correctamente los casos que padecen la enfermedad, en este caso, que sea un tumor maligno. La especificidad de un análisis hace referencia a la capacidad del análisis de diagnosticar correctamente aquellos casos que no están enfermos, para este trabajo serán las lesiones benignas. Se muestran a continuación en la Figura 20 las curvas ROC obtenidas para cada parámetro.

CARACTERIZACIÓN DE NUEVOS BIOMARCADORES EN IMAGEN POR RESONANCIA MAGNÉTICA DE MAMA SIN CONTRASTE

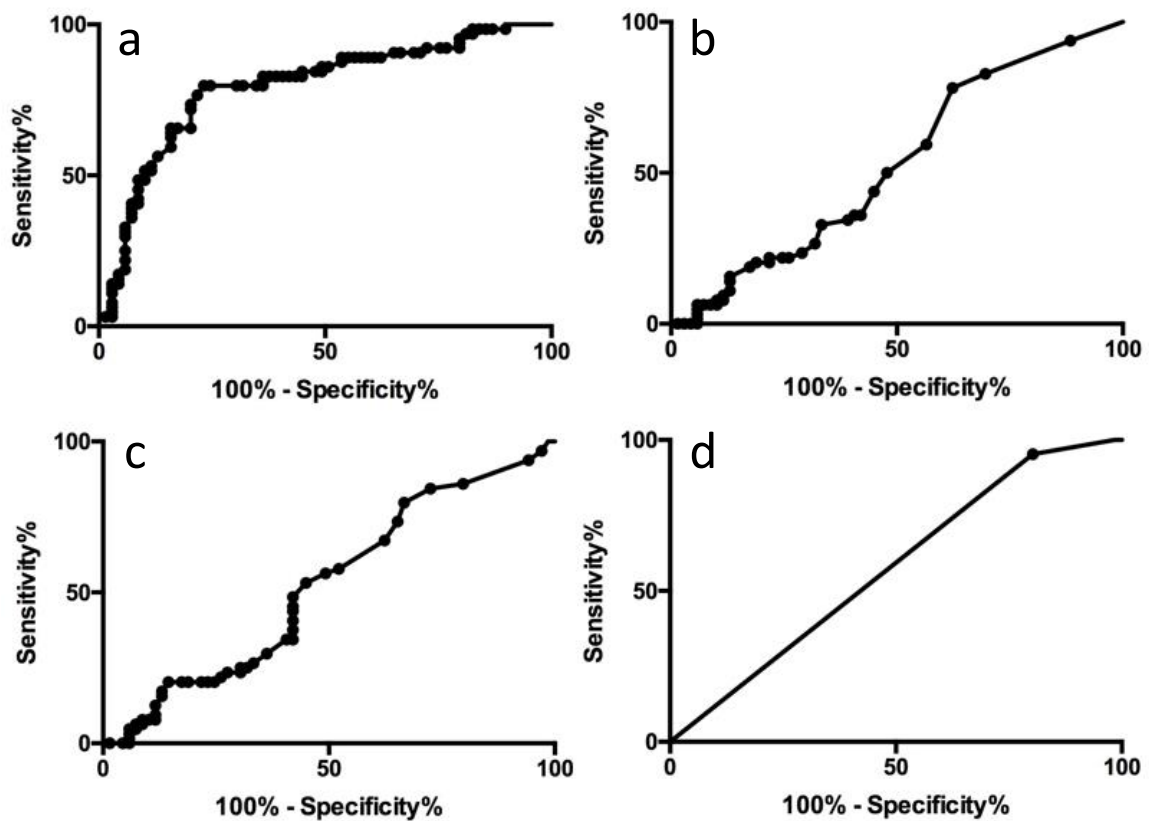


Figura 20. a: curva ROC de ADC. b: curva ROC de D. c: curva ROC de D*. d: curva ROC de f

Una curva ROC sin capacidad de discriminación es aquella que coincide con la línea de no discriminación, es decir, la línea que divide en dos mitades iguales el cuadrado del área, la cual tiene un valor de AUC=0,50. Por lo tanto, conforme va aumentando el valor de AUC, también lo hará la capacidad discriminativa del análisis diagnóstico [21]. Así pues, conociendo esta información y observando las curvas de cada parámetro y sus respectivos valores de AUC (Tabla 6), se ha determinado que el parámetro ADC es el más adecuado a la hora de distinguir entre tumores benignos y malignos.

	ADC	D	D*	f
AUC	0,79	0,53	0,52	0,57

Tabla 6. Valores de AUC de ADC, D, D* y f

Por último, se ha calculado el punto de corte de ADC empleando el índice de Youden, por lo que aquel punto de corte que presente el mayor índice de Youden será el que determine la sensibilidad y la especificidad conjunta más alta. El índice de Youden se calcula según la siguiente fórmula: $(sensibilidad + especificidad - 1)$ [21].

CARACTERIZACIÓN DE NUEVOS BIOMARCADORES EN IMAGEN POR RESONANCIA MAGNÉTICA DE MAMA SIN CONTRASTE

Así pues, el punto de corte obtenido para el ADC es $<1,125 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, con el cual los tumores malignos se podrían diagnosticar con una sensibilidad del 79,69% y una especificidad del 76,81%.

A continuación, se muestran algunos del apartado de Validación que se han considerado de interés, con el fin de mostrar las ventajas e inconvenientes que presentan los resultados obtenidos.

5.2. RESULTADOS DE UN CASO DE TUMOR CONSIDERADO MALIGNO

Siguiendo el procedimiento que se ha indicado en el apartado de Metodología, se muestran a continuación las imágenes de la serie DWI (Figura 21) y del mapa obtenido de ADC (Figura 22), marcando las ROIs escogidas:



Figura 21. Corte de la serie DWI, donde se ha redondeado la lesión

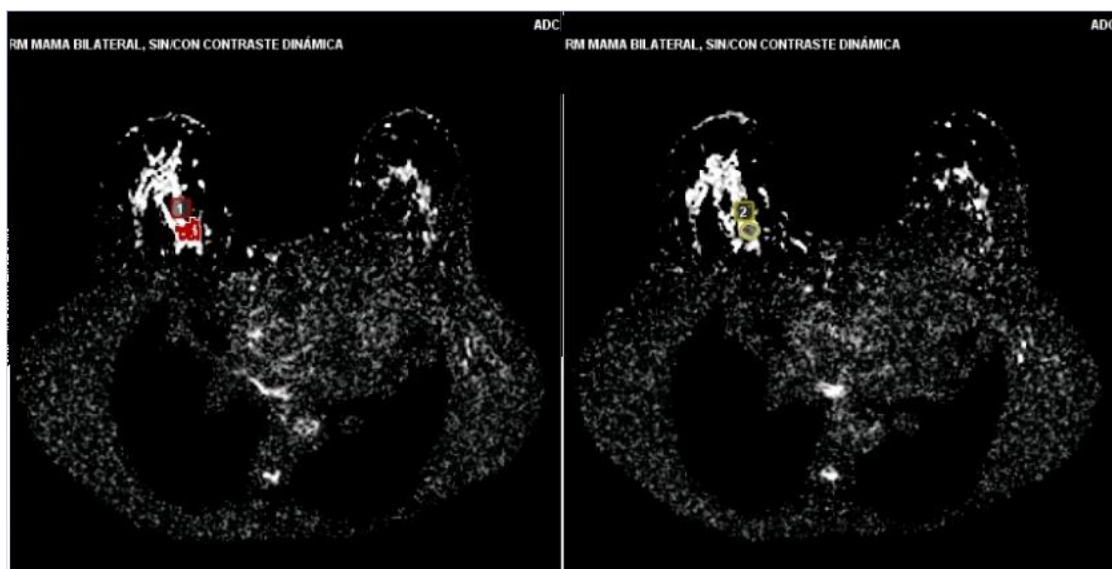


Figura 22. Cortes del mapa de ADC obtenido con Olea Sphere, donde están marcadas las ROIs

CARACTERIZACIÓN DE NUEVOS BIOMARCADORES EN IMAGEN POR RESONANCIA MAGNÉTICA DE MAMA SIN CONTRASTE

Como se observa en Figura 21, la lesión en la serie DWI se distingue correctamente y aparece con una mayor intensidad de señal en comparación con los otros tejidos. En la Figura 22, las ROIs considerados tienen una menor señal, por lo que esto ya nos indica que seguramente se trate un tumor maligno, lo que se comprueba con los valores de ADC obtenidos que son menores al que hemos obtenido como indicador de malignidad, que se muestran en la Tabla 7:

Edad	ROI	ADC ($\cdot 10^{-3}$ mm ² /s)	Superficie (mm ²)
56	1	0,7	100,12
	2	0,74	102,94

Tabla 7. Resultados obtenidos para el caso de tumor considerado maligno

Por lo tanto, este es un claro ejemplo en el que la secuencia de difusión nos aportaría una información válida, con una sensibilidad y especificidad aceptables para establecer un diagnóstico.

5.3. RESULTADOS DE UN CASO DE LESIÓN CONSIDERADA BENIGNA

Se ha procedido de manera similar que al anterior caso, se muestra en las siguientes figuras los resultados, en la Figura 23 aparece la lesión en la secuencia de difusión y en la Figura 24 las ROIs dibujadas sobre la lesión en distintos cortes del mapa de ADC:



Figura 23. Corte de la serie DWI con la lesión señalada

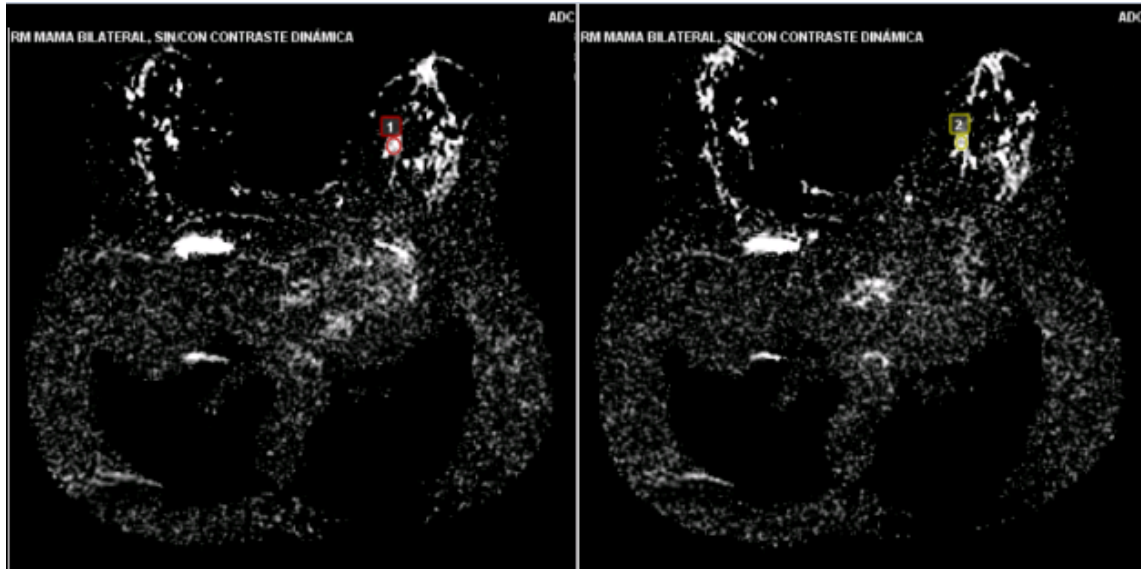


Figura 24. Cortes del mapa de ADC obtenido con Olea Sphere, donde están marcadas las ROIs

Se aprecia en la imagen de la Figura 23 la lesión que tiene una intensidad de señal mayor al resto de los tejidos de la mama, esto se debe a que restringe la difusión. Por otra parte, en la Figura 24, la lesión aparece también con mayor intensidad de señal, por lo que esto ya nos indica que probablemente sea benigna.

En la Tabla 8 se presentan los valores de ADC para esta lesión, y como se esperaba, estos son mayores al valor de corte de ADC determinado, por lo tanto, se puede considerar que se trata de una lesión benigna.

Edad	ROI	ADC ($\cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	Superficie (mm^2)
62	1	1,21	63,51
	2	1,23	45,78

Tabla 8. Resultados obtenidos para el caso de lesión considerada benigna

5.4. RESULTADOS DE UN CASO NO VALORABLE CON LA SECUENCIA DE DIFUSIÓN

En este caso, las imágenes de la secuencia de difusión y las obtenidas con *Olea Sphere* del mapa de ADC no han sido suficientes para determinar dónde estaba situada la lesión, por esta razón se ha utilizado de apoyo la serie WASHOUT para localizarla, como se ve en la Figura 25. Una vez se ha conocido su posición, se ha superpuesto el mapa de ADC (Figura 26), de forma que se ha dibujado la ROI y se ha obtenido su valor de ADC (Tabla 9).

Este problema puede deberse al tamaño de la lesión, ya que en comparación con otras analizadas tiene menores dimensiones, por lo que puede hacer que no sea apreciable en la serie de difusión y se confunda con el resto de tejidos de la mama.

CARACTERIZACIÓN DE NUEVOS BIOMARCADORES EN IMAGEN POR RESONANCIA MAGNÉTICA DE MAMA SIN CONTRASTE

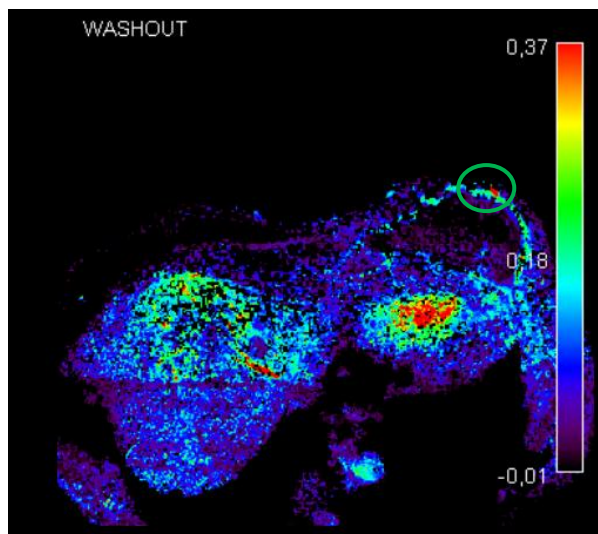


Figura 25. Corte de la serie WASHOUT donde se encuentra la lesión, con una mayor intensidad de señal

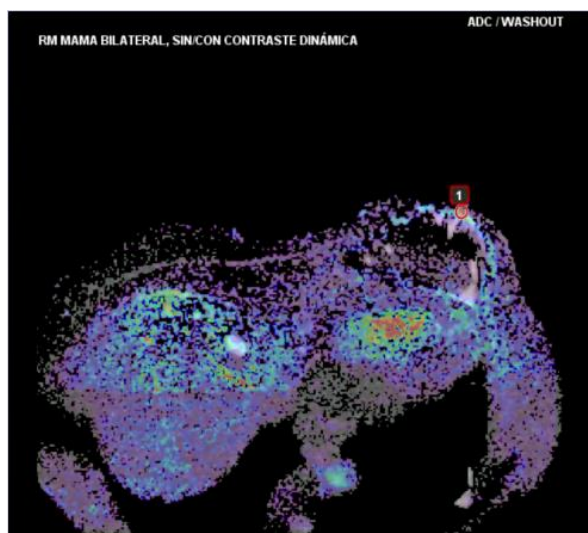


Figura 26. Captura de la superposición del mapa de ADC con la serie WASHOUT, con la ROI situada en la lesión

Edad	ROI	ADC ($\cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	Superficie (mm^2)
57	1	0,94	36,92

Tabla 9. Resultados obtenidos para el caso no valorable con la secuencia DWI

6. CONCLUSIONES

En este trabajo se ha hecho un análisis de las imágenes de las pacientes con el fin de identificar las lesiones y los valores de los parámetros de ADC, D, D* y f utilizando la secuencia dinámica con administración de contraste, la secuencia de difusión, el informe y las imágenes de interés tomadas por el radiólogo y las posteriores series obtenidas con *Olea Sphere*. Después se ha realizado un análisis estadístico con los valores recogidos para determinar qué parámetro era el más estadísticamente significativo para clasificar las lesiones en benignas o malignas, con el que se ha obtenido que el ADC es el más adecuado con un valor de $<1,125 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (sensibilidad 79,69%, especificidad 76,81%). Por último, se ha llevado a cabo una validación utilizando la secuencia de difusión y su procesado en *Olea Sphere* para verificar que el valor umbral elegido era válido.

Se ha demostrado que la difusión aporta una información valiosa acerca de la benignidad/malignidad del tumor, su localización y su especificidad, por lo que es conveniente la realización habitual de esta adquisición a la hora de realizar las pruebas de diagnóstico de resonancia magnética de mamas, ya que esta toma de imágenes no alarga demasiado el tiempo del examen. Sin embargo, hay que tener en cuenta que no siempre se observa la lesión en esta secuencia o puede llegar a haber una confusión entre un tejido sano con lesión maligna, ya sea por su tamaño, por el tipo de lesión o por la posición de la misma. Por lo tanto, si se trata de un primer diagnóstico sería conveniente realizar el protocolo usual con la administración del medio de contraste.

7. LÍNEAS FUTURAS

En este proyecto se han usado las imágenes de 61 pacientes por lo que sería interesante hacerlo en un tamaño de muestra mayor, de forma que los valores de los parámetros se ajustarían mejor y se conseguiría una mayor precisión a la hora de distinguir entre lesiones malignas y benignas, y tal vez se obtendría otro parámetro que resultara estadísticamente significativo en unión con el ADC.

Además, se podría llegar a distinguir entre tipos de cáncer (carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobulillar invasivo, etc.), de lesión (hematoma, edema, ganglio, etc.) o de tejido, como se ha podido ver que ya se ha logrado en la diversa literatura consultada.

Otro aspecto a tener en cuenta es que todas las imágenes se han tomado en la misma máquina, por lo que una mejora que podría aplicarse es analizar imágenes adquiridas en equipos de resonancia magnética diferentes y obtener valores válidos para los distintos equipos.

Así pues, la aplicación de la secuencia de difusión por sí sola sería de gran utilidad en la práctica clínica habitual de los tratamientos con quimioterapia porque el fármaco que se le suministra a las pacientes es muy tóxico y costoso. Con esto se conseguiría llevar un seguimiento de la respuesta al tratamiento observando cómo evoluciona el tumor.

8. BIBLIOGRAFÍA

- [1] Rodríguez Cuevas SA, García MC. Epidemiología del cáncer de mama. *Ginecol Obstet Mex.* 2006;74(11):585-93.
- [2] Romero Figueroa MDS, Santillán Arreygue L, Olvera Hernández PC, Morales Sánchez MÁ, Ramírez Mendiola VL. Frecuencia de factores de riesgo de cáncer de mama. *Ginecol Obstet Mex.* 2008;76(11):667-72.
- [3] Mellado Rodríguez M, Osa Labrador AM. Breast cancer screening: Current status. *Radiol (English Ed [Internet].* 2013;55(4):305-14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rxeng.2012.05.007>
- [4] Sardanelli F, Giuseppetti GM, Panizza P, Bazzocchi M, Fausto A, Simonetti G, et al. Sensitivity of MRI versus mammography for detecting foci of multifocal, multicentric breast cancer in fatty and dense breasts using the whole-breast pathologic examination as a gold standard. *Am J Roentgenol.* 2004;183(4):1149-57.
- [5] Macéa JR, Fregnani JHTG. Anatomy of the thoracic wall, axilla and breast. *Int J Morphol.* 2006;24(4):691-704.
- [6] Ramsay DT, Kent JC, Hartmann RA, Hartmann PE. Anatomy of the lactating human breast redefined with ultrasound imaging. *J Anat.* 2005;206(6):525-34.
- [7] Médica SE de R. *Radiología Esencial.* Panamericana EM, editor. 2010. 480 p.
- [8] Liberman L, Menell JH. Breast imaging reporting and data system (BI-RADS). *Radiol Clin North Am.* 2002;40(3):409-30.
- [9] Nogueira March JL. Resonancia nuclear magnética. *Actas Urol Esp.* 1984;8(5):343-4.
- [10] Pardell X. Resonancia Magnética - Apuntes de Electromedicina Xavier Pardell [Internet]. [citado 10 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.pardell.es/resonancia-magnetica.html>
- [11] Camps Herrero J. Breast magnetic resonance imaging: State of the art and clinical applications. *Radiologia.* 2011;53(1):27-38.
- [12] Camps J, Sentis M, Ricart V, Martínez-Rubio C, Lloret M, Torregrosa A, et al. Utilidad de la resonancia magnética en la evaluación local del cáncer de mama: impacto en el cambio de actitud terapéutica en una serie prospectiva de 338 pacientes. *Rev senol patol Mamar (Ed impr).* 2007;(June 2014):53-66.
- [13] Guerrero-Avenidaño G. Curvas dinámicas de perfusión y espectroscopia en correlación con el grado histológico tumoral (Scarff- Bloom-Richardson) en pacientes con carcinoma ductal invasivo. *An Radiol México.* 2013;12(1):14-20.
- [14] Cheng L, Li X. Breast magnetic resonance imaging: kinetic curve assessment. *Gland Surg.* 2013;2(1):50-503.
- [15] Carrasco Muñoz S, Calles Blanco C, Marcin J, Fernández Álvarez C, Lafuente Martínez J. Contrastes basados en gadolinio utilizados en resonancia magnética. *Radiologia.* 2014;56(S1):21-8.
- [16] Barceló J, Vilanova JC, Albanell J, Ferrer J, Castañer F, Viejo N, et al. Resonancia magnética de mama: Utilidad de la difusión para diferenciar entre lesiones benignas y malignas. *Radiologia.* 2009;51(5):469-76.
- [17] Liu C, Liang C, Liu Z, Zhang S, Huang B. Intravoxel incoherent motion (IVIM) in evaluation of

CARACTERIZACIÓN DE NUEVOS BIOMARCADORES EN IMAGEN POR RESONANCIA MAGNÉTICA DE MAMA SIN CONTRASTE

- breast lesions:Comparison with conventional DWI. *Eur J Radiol.* 2013;82(12):782-9.
- [18] lima M, Honda M, Sigmund EE, Ohno Kishimoto A, Kataoka M, Togashi K. Diffusion MRI of the breast: Current status and future directions. *J Magn Reson Imaging.* 2019;1-21.
- [19] Le Bihan, Denis, Breton, Eric, Lallemand, Denis, Aubin, Marie-Louise, Vignaud, Jacqueline, Laval-Jeantet M. Separation of Diffusion and Perfusion in Intravoxel Incoherent Motion MR Imaging. 1988;566-7.
- [20] Soffia P. Difusión por resonancia magnética: bases y aplicaciones oncológicas en órganos extracraneanos. *Rev chil radiol.* 2009;15(1).
- [21] Cerda J, Cifuentes L. Using ROC curves in clinical investigation. Theoretical and practical issues. *Rev Chil Infectol.* 2012;29(2):138-41.

PRESUPUESTO

CARACTERIZACIÓN DE NUEVOS BIOMARCADORES EN IMAGEN POR RESONANCIA MAGNÉTICA DE MAMA SIN CONTRASTE

AUTOR: ÁNGELA LLOPIS HERNÁNDEZ

TUTOR: DAVID MORATAL PÉREZ

COTUTORES: JUAN ANTONIO ROMERO MARTÍN

JOSÉ MANUEL SANTABÁRBARA GÓMEZ

CURSO 2019/2020

ÍNDICE DEL PRESUPUESTO

1.	CUADRO DE PRECIOS DE MANO DE OBRA	1
2.	CUADRO DE PRECIOS MATERIALES	1
3.	CUADRO DE PRECIOS DESCOMPUESTOS.....	2
4.	CUADRO DE PRECIOS UNITARIOS.....	2
5.	CUADRO DE PRESUPUESTOS PARCIALES.....	3
6.	PRESUPUESTO DE EJECUCIÓN POR CONTRATA	4

CARACTERIZACIÓN DE NUEVOS BIOMARCADORES EN IMAGEN POR RESONANCIA MAGNÉTICA DE MAMA SIN CONTRASTE

1. CUADRO DE PRECIOS DE MANO DE OBRA

En esta sección se calcula el coste aproximado por la realización de este trabajo, por lo que se tendrá en cuenta la mano de obra realizada por el ingeniero biomédico como tutor, el ingeniero biomédico como cotutor, el estudiante de ingeniería biomédica como autor del proyecto y el radiólogo.

Para el cálculo del coste de cada uno de los componentes se ha tenido en cuenta que la jornada laboral media consta de 8 horas al día. Además, se considera que el salario base del ingeniero biomédico (tutor) es de 45.000 euros anuales, el del ingeniero biomédico (cotutor) es de 20.000 euros anuales y el del radiólogo alrededor de los 60.000 euros anuales. El salario del estudiante de ingeniería biomédica se ha aplicado en base al convenio de prácticas de la UPV del que disfrutaba con ERESA-Ascires Grupo Biomédico, que corresponde aproximadamente a 5.000 euros anuales.

Número	Código	Descripción	Precio (€/h)	Horas	Total (€)
1	MO.01	Ingeniero Biomédico (tutor)	24,78	10	247,80
2	MO.02	Ingeniero Biomédico (cotutor)	11,01	20	220,26
3	MO.03	Radiólogo	33,04	1	33,04
4	MO.04	Ingeniera Biomédica (estudiante)	5,51	352	1.938,33
				Total	2.439,43

2. CUADRO DE PRECIOS MATERIALES

Para el cálculo de esta parte del presupuesto se tiene en cuenta la amortización del tiempo del que se ha hecho uso del software y el hardware. El software utilizado ha sido *Olea Sphere*, *Pacs CareStream* y *QDoc* proporcionados por Ascires ERESA; para la recogida de datos y la escritura de este trabajo de fin de grado se ha usado Microsoft Office 2016; para el análisis estadístico se ha usado *GraphPad Prism*. Respecto a los equipos utilizados, se ha hecho uso del ordenador proporcionado por ERESA-Ascires Grupo Biomédico para el uso de los distintos programas y de un ordenador personal.

Número	Código	Descripción	Precio (€/mes)	Tiempo de uso (meses)	Total (€)
1	MM.01	Olea Sphere	25.000,00	5	125.000,00
2	MM.02	Qdoc	8.333,33	5	41.666,67
3	MM.03	CareStream	50.000,00	5	250.000,00
4	MM.04	GraphPad Prism	9,17	0,5	4,58
5	MM.05	Microsoft Office 2016	11,25	5	56,25
6	MM.06	Ordenador	125,00	5	625,00
7	MM.07	Ordenador personal	66,67	2	133,33
				Total	417.485,83

3. CUADRO DE PRECIOS DESCOMPUESTOS

Número	Unidad	Descripción	Precio (€/unidad)	Cantidad	Total (€)
1. Descripción y desarrollo del trabajo					
1.1	h	Reunión inicial	41,30	1	41,30
1.2	h	Reunión con radiólogo	38,55	1	38,55
1.3	h	Reuniones de seguimiento	16,52	2	33,04
2. Análisis de las imágenes para la obtención del valor de ADC					
2.1	h	Formación sobre el uso del software	132,54	10	1.325,39
2.2	h	Lectura de informes	17,25	20	345,09
2.3	h	Comprobación de las capturas de las lesiones	75,12	10	751,25
2.4	h	Selección de las ROIs y obtención de valores	40,42	15	606,27
3. Análisis estadístico					
3.1	h	Realización de las pruebas estadísticas	5,61	5	28,06
3.2	h	Evaluación de los resultados	5,61	5	28,06
4. Validación					
4.1	h	Examen de las secuencias de interés	109,85	10	1.098,47
4.2	h	Selección de las ROIs y obtención de valores	40,40	20	808,05
4.3	h	Comprobación del diagnóstico obtenido	86,70	10	866,99
5. Redacción y defensa del TFG					
5.1	h	Redacción de la memoria	5,61	60	336,89
5.2	h	Corrección por parte del tutor	24,78	5	123,90
5.3	h	Preparación de la defensa del TFG	5,61	30	168,44

4. CUADRO DE PRECIOS UNITARIOS

Número	Unidad	Descripción	En cifra (€)	En letra (euros)
1. Descripción y desarrollo del trabajo				
1.1	h	Reunión inicial	41,30	Cuarenta y un euros con treinta céntimos
1.2	h	Reunión con radiólogo	38,55	Treinta y ocho euros con cincuenta y cinco céntimos
1.3	h	Reuniones de seguimiento	33,04	Treinta y tres euros con cuatro céntimos

CARACTERIZACIÓN DE NUEVOS BIOMARCADORES EN IMAGEN POR RESONANCIA MAGNÉTICA DE MAMA SIN CONTRASTE

2. Análisis de las imágenes para la obtención del valor de ADC				
2.1	h	Formación sobre el uso del software	1.325,39	Mil trescientos veinticinco euros con treinta y nueve céntimos
2.2	h	Lectura de informes	345,09	Trescientos cuarenta y cinco euros con nueve céntimos
2.3	h	Comprobación de las capturas de las lesiones	751,25	Setecientos cincuenta y un euros con veinticinco céntimos
2.4	h	Selección de las ROIs y obtención de valores	606,27	Seiscientos seis euros con veintisiete céntimos
3. Análisis estadístico				
3.1	h	Realización de las pruebas estadísticas	28,06	Veintiocho euros con seis céntimos
3.2	h	Evaluación de los resultados	28,06	Veintiocho euros con seis céntimos
4. Validación				
4.1	h	Examen de las secuencias de interés	1.098,47	Mil noventa y ocho euros con cuarenta y siete céntimos
4.2	h	Selección de las ROIs y obtención de valores	808,05	Ochocientos ocho euros con cinco céntimos
4.3	h	Comprobación del diagnóstico obtenido	866,99	Ochocientos sesenta y seis euros con noventa y nueve céntimos
5. Redacción y defensa del TFG				
5.1	h	Redacción de la memoria	336,89	Trescientos treinta y seis euros con ochenta y nueve céntimos
5.2	h	Corrección por parte del tutor	123,90	Ciento veintitrés euros con noventa céntimos
5.3	h	Preparación de la defensa del TFG	168,44	Ciento sesenta y ocho euros con cuarenta y cuatro céntimos

5. CUADRO DE PRESUPUESTOS PARCIALES

Número	Unidad	Descripción	Cantidad	Precio (€)	Total (€)
Presupuesto parcial nº1: Descripción y desarrollo del trabajo					
1.1	h	Reunión inicial	1	41,30	41,30
1.2	h	Reunión con radiólogo	1	38,55	38,55
1.3	h	Reuniones de seguimiento	2	16,52	33,04
Total presupuesto parcial nº1					112,89
Presupuesto parcial nº2: Análisis de las imágenes para la obtención del valor de ADC					
2.1	h	Formación sobre el uso del software	10	132,54	1.325,39
2.2	h	Lectura de informes	20	17,25	345,09
2.3	h	Comprobación de las capturas de las lesiones	10	75,12	751,25
2.4	h	Selección de las ROIs y obtención de valores	15	40,42	606,27

CARACTERIZACIÓN DE NUEVOS BIOMARCADORES EN IMAGEN POR RESONANCIA MAGNÉTICA DE MAMA SIN CONTRASTE

Total presupuesto parcial nº2					3.028,00
Presupuesto parcial nº3: Análisis estadístico					
3.1	h	Realización de las pruebas estadísticas	5	5,61	28,06
3.2	h	Evaluación de los resultados	5	5,61	28,06
Total presupuesto parcial nº3					56,12
Presupuesto parcial nº4: Validación					
4.1	h	Examen de las secuencias de interés	10	109,85	1.098,47
4.2	h	Selección de las ROIs y obtención de valores	20	40,40	808,05
4.3	h	Comprobación del diagnóstico obtenido	10	86,70	866,99
Total presupuesto parcial nº4					2.773,51
Presupuesto parcial nº5: Redacción y defensa del TFG					
5.1	h	Redacción de la memoria	60	5,61	336,89
5.2	h	Corrección por parte del tutor	5	24,78	123,90
5.3	h	Preparación de la defensa del TFG	30	5,61	168,44
Total presupuesto parcial nº5					629,23

6. PRESUPUESTO DE EJECUCIÓN POR CONTRATA

	Importe (€)
1. Descripción y desarrollo del trabajo	112,89
2. Análisis de las imágenes para la obtención del valor de ADC	3.028,00
3. Análisis estadístico	56,12
4. Validación	2.773,51
5. Redacción y defensa del TFG	629,23
Presupuesto de ejecución material	6.599,74
Gastos generales (13%)	857,97
Beneficio de industria (6%)	395,98
Suma	7.853,69
IVA (21%)	1.649,28
Presupuesto de ejecución por contrata	9.502,97

El presupuesto de ejecución por contrata de este proyecto asciende a la cantidad de nueve mil quinientos dos euros con noventa y siete céntimos.