

Curvas dinámicas de perfusión y espectroscopia en correlación con el grado histológico tumoral (Scarff-Bloom-Richardson) en pacientes con carcinoma ductal invasivo

Maribel Serralde-Vázquez,* Julia Martín-Ramos,** Félix Redondo-Santos,** Guadalupe Guerrero-Avenidaño***

RESUMEN

Introducción: La resonancia magnética (RM) es un estudio para valorar la multicentricidad y multifocalidad del carcinoma, así como el componente invasivo de las lesiones y su seguimiento postratamiento. La espectroscopia protónica por resonancia magnética (ERM ^1H), que cuantifica la concentración de colina, junto con la realización de curvas dinámicas de perfusión, aporta información acerca de la benignidad o malignidad de las lesiones y eleva la especificidad de la resonancia. La escala histológica de Scarf Bloom Richardson (SBR) se utiliza como factor pronóstico predictor de la supervivencia de los pacientes con cáncer de mama debido a que se le ha relacionado con el riesgo de recurrencia de los tumores y con mayor frecuencia de metástasis.

Material y métodos: Estudio retrospectivo, descriptivo, realizado en el área de Imagenología Mamaria del Hospital General de México a 46 pacientes, entre 31 y 74 años de edad, con diagnóstico histopatológico de carcinoma ductal invasivo entre el primero de marzo de 2009 y el 24 de julio de 2012. A estas pacientes se les cuantificó la integral de colina así como las curvas dinámicas de perfusión de los tumores con un método estandarizado ERM ^1H y se clasificó la gradación histológica de magnitud con la escala de SBR modificada por Elston.

Resultados: Se encontraron, en 42 (95.5 %) de las 44 mujeres estudiadas, picos de colina mayores a 2.38 ppm (valor máximo observado: 453 ppm) y, en dos pacientes, ningún rastro de colina. En cuanto a las curvas de perfusión las de tipo III se obtuvieron en 22 pacientes (50%), tipo II en 11 (25%) y tipo I en 5 pacientes (11.3%). En la clasificación tumoral de SBR se obtuvieron 21 lesiones con grado II (47.7%); 15 con grado I (34.09%) y ocho como grado III (18.2%).

Discusión: Este estudio muestra que no hubo una relación directa entre el valor de colina obtenido y el grado histológico tumoral; es decir, un valor elevado no precisamente correlaciona con un grado histológico mayor y viceversa. Por otro lado, las curvas de perfusión tampoco se correlacionan con el grado de diferenciación tumoral. Sin embargo, al encontrarse mayoritariamente curvas tipo III y picos positivos de colina en las lesiones estudiadas podemos decir que la utilización, en conjunto, de estos

ABSTRACT

Introduction. Magnetic resonance (MR) is a study used to evaluate the multicentricity and multifocality of carcinoma, as well as the invasive component of lesions and their post-treatment monitoring. Proton magnetic resonance spectroscopy (^1H -MRS), which quantifies the concentration of choline, combined with plotting of dynamic perfusion curves, provides information on the benignancy or malignancy of lesions and raises the specificity of resonance. The Scarf Bloom Richardson (SBR) histologic scale is used as a predictive and prognostic factor of survival in patients with breast cancer because it has been associated with the risk of tumor recurrence and greater frequency of metastasis.

Material and methods. A retrospective, descriptive study, conducted in the Hospital General de Mexico Breast Imaging Area in 46 patients, between 31 and 74 years of age, with histopathological diagnosis of invasive ductal carcinoma between March 1, 2009, and July 24, 2012. For these patients, the integral of choline was quantified and dynamic perfusion curves were plotted for the tumors with a standardized ^1H -MRS method and the histologic grade of magnitude was rated on the SBR scale modified by Elston.

Results. Choline peaks above 2.38 ppm (maximum value observed: 453 ppm) were found in 42 (95.5 %) of the 44 women studied, and no trace of choline in two patients. As regards perfusion curves, type III curves were obtained in 22 patients (50%), type II in 11 (25%), and type I in 5 patients (11.3%). In the SBR tumor scores, 21 lesions were rated grade II (47.7%); 15 grade I (34.09%), and eight grade III (18.2%).

Discussion. This study shows that there was not a direct relationship between the choline value obtained and the histologic tumor grade; in other words, a high value does not precisely correlate with a higher histologic grade and vice-versa. On the other hand, perfusion curves are also not correlated with the degree of tumor differentiation. However, having found mostly type III curves and positive choline peaks in the lesions studied, we can say that the combined use of these two parameters raises the sensitivity of magnetic resonance and of the established morphological criteria.

dos parámetros eleva la sensibilidad de la resonancia magnética además de los criterios morfológicos establecidos.

Conclusión: Si bien los parámetros actuales de la resonancia magnética son efectivos en el estudio del cáncer de mama se necesitan investigar nuevos parámetros de imagen que sirvan como marcadores pronóstico para establecer el mejor tratamiento a seguir o modificar uno ya existente.

Palabras clave: resonancia magnética de mama, espectroscopia de mama, curvas de perfusión, carcinoma intraductal.

Conclusion. Although the current parameters of magnetic resonance are effective in studying breast cancer, we need to investigate new parameters that serve as prognostic image markers to establish the best treatment to follow or modify an existing treatment.

Key words: breast magnetic resonance, breast spectroscopy, perfusion curves, intraductal carcinoma.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es un problema de salud pública a escalas nacional e internacional. Afecta por igual tanto a países desarrollados como a países en vías de desarrollo y se ha observado un aumento paulatino en su frecuencia en los últimos años. Actualmente es el tipo de cáncer más frecuente en México convirtiéndose, en 2006, en la segunda causa de muerte en mujeres de 30 a 54 años de edad. 60% de las mujeres que mueren tienen entre 30 y 59 años de edad.¹ Se han realizado grandes avances en cuanto a su diagnóstico y tratamiento, principalmente en el área de la detección temprana con la realización de estudios de detección oportuna de cáncer en todas las mujeres, y más recientemente en el ámbito del seguimiento al tratamiento.

La resonancia magnética es un estudio utilizado como herramienta auxiliar en el diagnóstico del cáncer de mama debido a su alta sensibilidad; sin embargo, posee una especificidad limitada que puede ser aumentada al realizar el estudio con medios de contraste, con la elaboración de curvas dinámicas (intensidad/tiempo) y con espectroscopia para la cuantificación de la colina.²⁻⁷

La resonancia magnética está indicada para evaluar la multicentricidad y la multifocalidad de la enfermedad, así como el componente invasivo de las lesiones y, en

algunas ocasiones, en el seguimiento postratamiento en la valoración de recidivas.⁵⁻¹⁰

La espectroscopia protónica por resonancia magnética (ERM ¹H) es un método no invasivo que proporciona información sobre metabolitos activos en el tumor. En el estudio de la patología mamaria esta prueba está basada en la cuantificación de los niveles de colina y es utilizada como marcador de malignidad. Hay dos técnicas: univoxel y multivoxel; el uso de ésta última ofrece ventaja sobre el primero al poder evaluar varias zonas del tumor a la vez, sobre todo si éste es heterogéneo. La utilidad de la espectroscopia univoxel puede limitarse ya que el resultado depende de una adecuada elección del sitio en el que se realizará la medición y esto va a depender de la experiencia del operador. Si se elige una región (*region of interest*, ROI) en tejido sano o graso, en zonas de necrosis o tejido inflamatorio puede producirse un rango de error. Estas limitantes disminuyen con el uso de espectroscopia multivoxel.^{5-7,10}

La realización de curvas dinámicas de perfusión de las lesiones proporciona información acerca de su vascularidad y de su comportamiento cinético; el análisis se realiza de acuerdo con el *Breast Imaging Report and Database System* (BI-RADS).¹¹ Las curvas dinámicas se clasifican en tres tipos (I, II y III) de acuerdo con el comportamiento del medio de contraste en las dos fases que presenta: *temprana*, que registra el comportamiento de la intensidad de la señal durante los primeros 90 segundos después de la aplicación del medio de contraste y la *tardía*, hasta dos minutos después de la aplicación del medio de contraste. La clasificación de las curvas se realiza valorando la morfología resultante de las curvas intensidad/tiempo obtenidas graficar las dos fases mencionadas.^{2,10}

En la curva tipo I o persistente la intensidad de la señal se incrementa después de la fase inicial y comúnmente se

* Servicio de Radiología e Imagen
** Servicio de Imagen Mamaria
*** Servicio de Radiología Intervencionista
Hospital General de México, Dr. Balmis 148, Col. Doctores, 06726, México, D. F.

Correspondencia: Dra. Maribel Serralde Vázquez. Correo Electrónico: marseva_26@yahoo.com.mx

Recibido para publicación: 22 de noviembre de 2012
Aceptado para publicación: 20 de enero de 2013

relaciona con benignidad. En la curva tipo II o plana hay incremento en la intensidad de la señal con formación de meseta u horizontalización de la curva. En la tipo III o de lavado se observa declinación rápida de la intensidad de la señal después de los primeros 90 segundos, esta curva se encuentra con frecuencia en el cáncer de mama y cuando se identifica es considerada marcador de malignidad, se considera que este patrón es producido por las derivaciones arteriovenosas formadas en el interior del tumor por los vasos de neoformación.^{2,11-13}

El grado histológico se utiliza actualmente como factor pronóstico predictor de la supervivencia de los pacientes con cáncer de mama debido a que se ha relacionado con el riesgo de recurrencia de los tumores y mayor frecuencia de metástasis. Los parámetros histológicos utilizados para valoración son los de Scarff-Bloom-Richardson modificados (cuadro I).

Cuadro I. Parámetros de Scarff-Bloom-Richardson modificados¹⁴

Parámetro	Puntos
1. Formación de túbulos	
Mayor o igual a 75%	1
10-75%	2
Menor de 10%	3
2. Pleomorfismo nuclear	
Variación escasa en relación a núcleo normal	1
Variación moderada en relación a núcleo normal	2
Variación marcada en relación a núcleo normal	3
3. Mitosis (40×)	
0-9 mitosis por 10 campos	1
10-19 mitosis por 10 campos	2
Más de 20 por 10 campos	3

Con base en los parámetros del cuadro I se asignan puntos a cada una de las características, la suma obtenida puede ser de tres a nueve puntos y el grado histológico se asigna de la siguiente manera:¹⁴

Grado I: tumores bien diferenciados con puntaje de 3 a 5

Grado II: moderadamente diferenciados con puntaje entre 6 y 7

Grado III: poco diferenciados con puntaje de 8 y 9

En éste trabajo pretendimos determinar la relación entre las curvas de perfusión, la espectroscopia protónica por

resonancia magnética (ERM ¹H) y el grado histológico (Scarff-Bloom-Richardson) en pacientes con lesiones mamarias y reporte histopatológico de carcinoma ductal invasivo. Se trató también de averiguar si realizar la ERM ¹H y curvas dinámicas de perfusión a las pacientes con cáncer de mama puede ser de utilidad como factor pronóstico de la supervivencia.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo, descriptivo, de 46 pacientes entre 31 y 74 años de edad en el área de Imagenología Mamaria del Hospital General de México en el período comprendido entre el primero de marzo de 2009 y el 24 de julio de 2012. Se incluyeron pacientes del sexo femenino con diagnóstico histopatológico de carcinoma ductal invasivo.

Inicialmente a las pacientes se les realizó estudio mamario integral (mastografía y ultrasonido con elastografía). Los hallazgos morfológicos de las lesiones se clasificaron de acuerdo con el BI-RADS del colegio Americano de Radiología como 4 o 5 (moderada y alta sospecha de malignidad, respectivamente). Dado el grado de sospecha de malignidad se les practicó biopsia percutánea con aguja gruesa de corte (14G) guiada por ultrasonido. Una vez confirmado el diagnóstico histopatológico de carcinoma ductal invasivo (CDI) se incluyó a las pacientes en el protocolo de estudio.

El grado histológico tumoral de las lesiones fue clasificado en I, II y III de acuerdo con el método de Scarff-Bloom-Richardson modificado, lo anterior fue valorado en el Servicio de Patología del hospital y recopilado de los reportes entregados.

Los estudios de resonancia se realizaron con un equipo Magnetom Avanto (Siemens® Medical Solutions, Erlangen, Alemania) de 1.5 Tesla con antena de superficie. Se realizaron secuencias *Eco spin*, T1 simple, T2 y T1 contrastada posterior a la aplicación de 0.1 mmol/kg de peso de gadolinio (Magnevist Bayer Shering Pharma®) en los planos axial, sagital y coronal. Mediante los datos obtenidos se realizó grafica de la relación intensidad/tiempo en los sitios de las lesiones que presentaron reforzamiento.

Se realizó espectroscopia protónica por resonancia magnética (ERM ¹H) univoxel seleccionando una ROI en la lesión y otra en un sitio de referencia. El punto de corte se determinó en una concentración de colina integral mayor a 1.03 mmol/kg, por arriba de las 3.2 ppm.

RESULTADOS

Se revisaron en total 44 estudios de resonancia magnética de mama; las pacientes tenían un rango de edad de 31 a 74 años con un promedio de 50.2 años. El tamaño de la muestra se encontró dentro del rango mínimo para el análisis estadístico confiable de la información. A todas las pacientes se les realizó ERM ¹H encontrando picos de colina mayores a 2.38 en 42 (95.5%) pacientes, siendo el valor máximo encontrado de 453. Sólo en dos pacientes la colina integral fue negativa (4.5%).

A 38 pacientes se les realizaron curvas dinámicas de perfusión encontrando 22 pacientes con curvas tipo III (57%); 11 pacientes con curvas tipo II (28.9%) y 5 pacientes con curvas tipo I (13.1%). En 6 pacientes no se obtuvo curva dinámica (13.6%).

En cuanto al grado histológico 21 de las lesiones se clasificaron con grado II de acuerdo con el puntaje de SBR (47.7%), 15 como grado I (34.09%) y 8 como grado III (18.2%).

En 15 de las lesiones clasificadas en grado histológico I se obtuvieron picos de colina por arriba del promedio en ocho pacientes y, por debajo del mismo, en siete.

Las curvas obtenidas fueron tipo III en siete lesiones (46.7%); tipo II en cuatro (26.7%); tipo I en uno (6.7%) y en 3 lesiones no se obtuvieron curvas (20%) (Cuadro II).

Cuadro II: Valores de colina y tipos de curva obtenidos en lesiones con grado histológico I

Estudio	Pico de colina	Tipo de curva
1	131	II
2	260	III
3	137	III
4	235	III
5	117	III
6	43.3	III
7	148	III
8	130	II
9	103	III
10	178	I
11	76	II
12	46.5	II
13	11.6	-
14	200	-
15	0	-

En 21 lesiones clasificadas en grado histológico II se encontraron picos de colina por arriba del promedio en ocho pacientes y en 13 estuvieron por debajo de éste. Las curvas obtenidas fueron tipo III en 11 lesiones (52.4%); tipo II en 6 lesiones (28.6 %); tipo I en tres (14.3%) y en un paciente no se obtuvo curva (4.7%) (Cuadro III).

Cuadro III: Valores de Colina y tipos de curva obtenidos en lesiones con grado histológico II

Estudio	Pico de colina	Tipo de curva
1	123	III
2	36.5	III
3	13	I
4	12.5	II
5	40.9	III
6	9.38	III
7	126	III
8	68.6	III
9	12.6	III
10	180	III
11	0	II
12	134	II
13	147	I
14	453	III
15	238	I
16	425	II
17	165	III
18	123	II
19	328	III
20	44.3	-
21	105	II

En ocho lesiones clasificadas en grado histológico III se obtuvieron picos de colina por arriba del promedio en 3 pacientes y en 5 se encontraron por debajo de él. Las curvas obtenidas fueron tipo III en cuatro lesiones (50%); tipo II en una lesión (12.5%); tipo I en una sola lesión (12.5%) y en 2 lesiones no se obtuvieron curvas (25%) (Cuadro IV).

Los datos fueron analizados estadísticamente aplicando χ^2 . Se obtuvo una $p = 1.41$ ($p < 5.99$ con $\alpha = 0.05$ a 2 grados de libertad) para el pico de colina en relación con el grado histológico tumoral. Con ello se demostró que no existía correlación entre esas dos variables (Cuadro V).

En cuanto a la relación entre la curva dinámica de perfusión y el grado histológico tumoral, el valor de χ^2 obtenido fue $p = 2.248$

Cuadro IV. Valores de colina y tipos de curva obtenidos en lesiones con grado histológico III

Estudio	Pico de colina	Tipo de curva
1	32.4	I
2	334	III
3	67.9	III
4	2.38	III
5	56.9	III
6	152	II
7	278	-
8	28.5	-

Cuadro V. Correlación entre pico de colina y grado histológico

Pico de colina		Grado histológico			Total
		I	II	III	
Por debajo del promedio	Frecuencia observada	7	13	5	25
	Frecuencia esperada	8.5	11.9	4.5	
Por arriba del promedio	Frecuencia observada	8	8	3	19
	Frecuencia esperada	6.4	9.06	3.4	
Total		15	21	8	44

($p < 9.48$ con $\alpha = 0.05$ a 4 grados de libertad) con lo quedó demostrada la ausencia de correlación (Cuadro VI).

DISCUSIÓN

El grado histológico tumoral de SBR modificado proporciona información pronóstica en relación con la diferenciación tumoral. De tal manera que, entre menos diferenciado sea el tumor, la tasa de mitosis (como la angiogénesis) será mayor, lo que eleva el grado tumoral y resulta en peor pronóstico con una tasa de recidiva aún mayor a pesar del tratamiento.

En relación con lo anterior se podría inferir que la colina se podría encontrar más elevada mientras mayor fuera el grado histológico tumoral. Sin embargo, lo observado en este estudio demuestra que no existe correlación directa (estadística) entre el valor de colina y el grado histológico tumoral; es decir, un valor elevado de colina no necesariamente provendrá de un grado histológico mayor o viceversa (imagen 1). Estos resultados son semejantes a

Cuadro VI. Correlación entre la curva de perfusión dinámica y el grado histológico

Tipo de curva		Grado histológico			Total
		I	II	III	
I	Frecuencia observada	1	3	1	5
	Frecuencia esperada	1.6	2.6	0.8	
II	Frecuencia observada	4	6	1	11
	Frecuencia esperada	3.5	5.8	1.7	
III	Frecuencia observada	7	11	4	22
	Frecuencia esperada	6.9	11.6	3.5	
Total		12	20	6	38

los ya consignados por Flores y sus colaboradores³ aunque, en su estudio, la muestra no fue representativa.

De manera análoga, se podría deducir que los tumores con grado histológico mayor, por su capacidad de angiogénesis, tendrían curvas tipo III y tipo II, pero lo observado en este estudio (imagen 2) fue que, aunque la mayoría de las lesiones con grado histológico III mostraron curvas tipo III no hubo significación estadística; es decir, que el tipo de curvas tampoco se relacionan con el grado de diferenciación tumoral.

Finalmente se encontró, al igual que en el trabajo de Sánchez-Lamothe y sus colaboradores,² que un gran porcentaje de lesiones, sin importar su grado histológico, muestran curvas tipo III y en segundo lugar tipo II. De igual manera se observó colina en todas las lesiones, lo que confirma lo ya publicado por diversos autores:^{6,7,10} esta proteína es un marcador tumoral. Sin embargo, lo interesante de nuestros resultados es que dicho marcador es independiente del grado histológico de las lesiones (imagen 3).

Por lo tanto, al encontrar con mayor frecuencia curvas tipos II y III y picos de colina positivos podemos decir que la utilización de estos parámetros, conjuntamente, aumentan la sensibilidad de la resonancia magnética de mama.

CONCLUSIONES

Actualmente la resonancia magnética es una modalidad de imagen muy importante en el estudio de la glándula

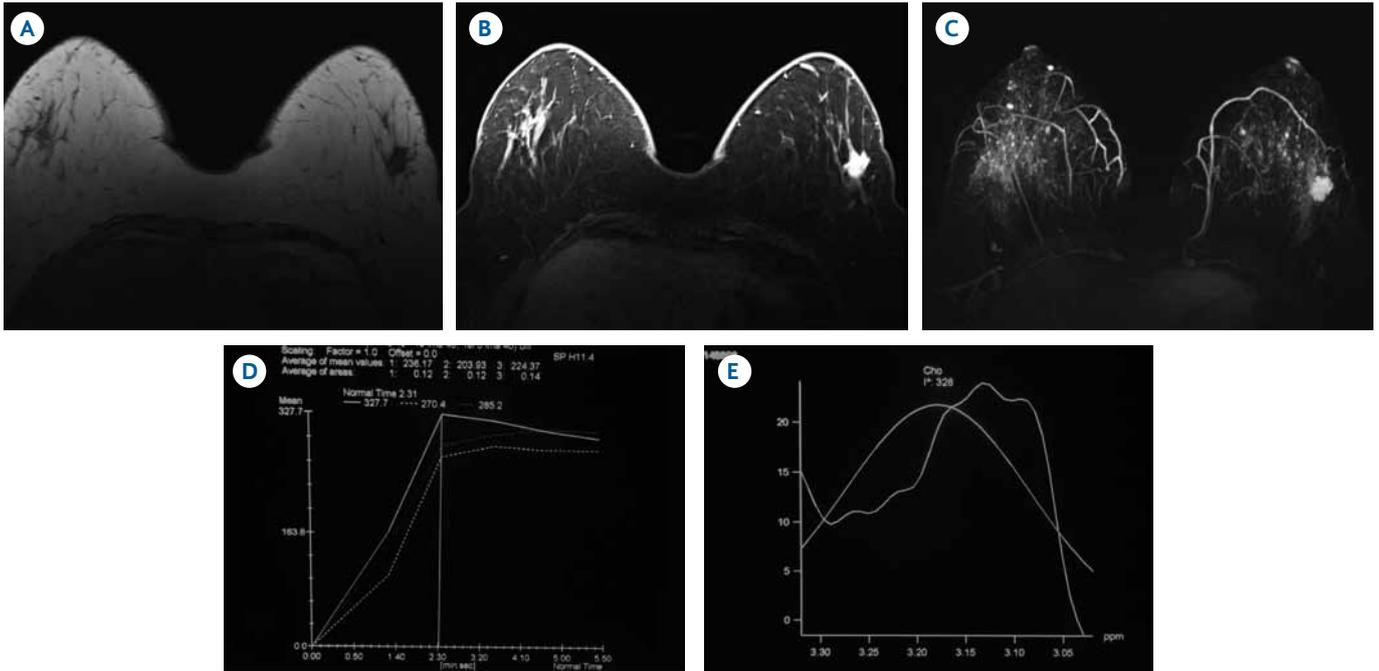


Imagen 1. Resonancia magnética de mama. Mujer de 58 años de edad con carcinoma ductal invasivo en el cuadrante inferior externo de mama izquierda. **A)** Imagen potenciada en T1 en la que se observa lesión hipointensa de bordes espiculados. **B)** T1 con supresión grasa y medio de contraste intravenoso: muestra reforzamiento intenso. **C)** Resonancia magnética, proyección de máxima intensidad (PMI) de la lesión con medio de contraste. **D)** La curva de perfusión obtenida fue tipo III. **E)** Pico de colina de 328; la lesión se clasificó como grado II (SBR de 6 puntos).

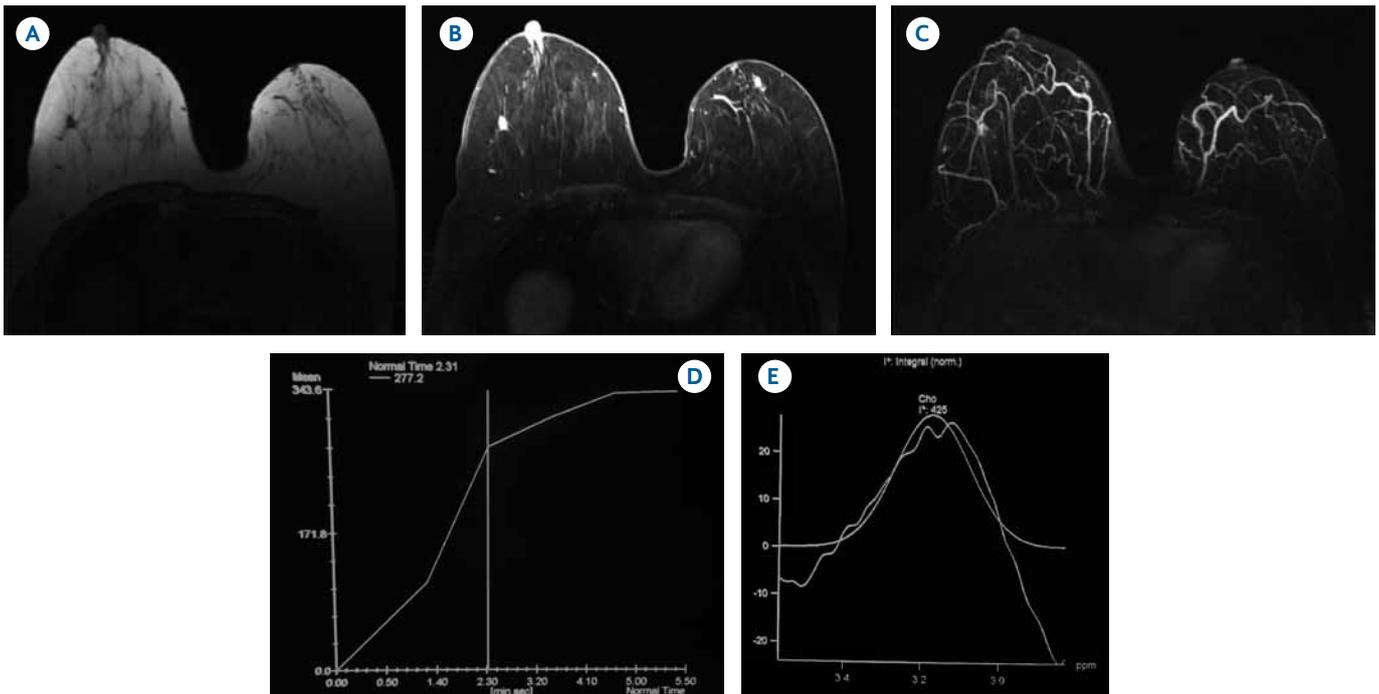


Imagen 2. Resonancia magnética de mama. Mujer de 57 años de edad con carcinoma ductal invasivo en el cuadrante superior externo de mama derecha. **A)** Imagen potenciada en T1 en la que se observa lesión hipointensa de bordes espiculados **B)** En T1 con supresión grasa y medio de contraste intravenoso muestra reforzamiento intenso. **C)** Resonancia magnética, proyección de máxima intensidad (PMI) de la lesión con medio de contraste. **D)** La curva de perfusión obtenida fue tipo II. **E)** Pico de colina de 425; la lesión se clasificó como grado II (SBR de 6 puntos).

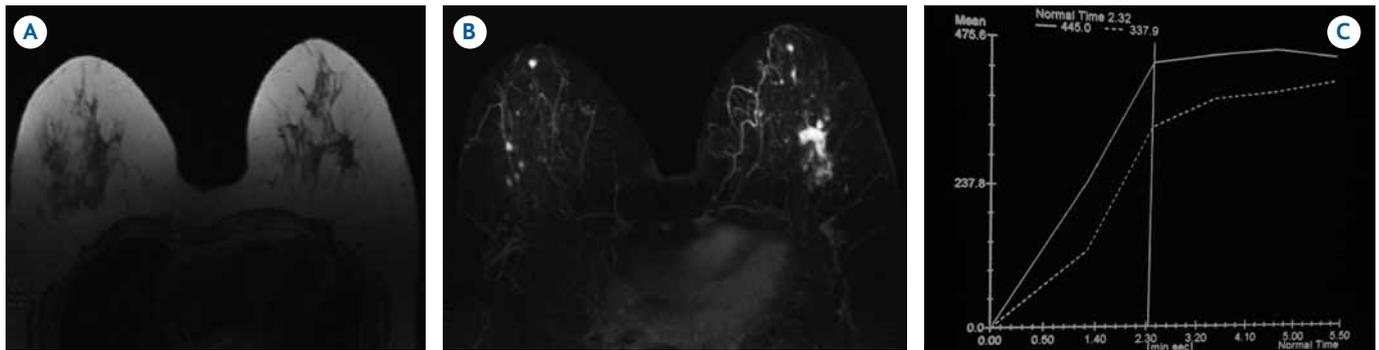


Imagen 3. Resonancia magnética de mama. Mujer de 48 años de edad con tumor en el cuadrante inferior externo de mama izquierda. **A)** Imagen potenciada en T1 en la que se observa lesión hipointensa de bordes espiculados asociada con distorsión de la arquitectura. **B)** Resonancia magnética, proyección de máxima intensidad (PMI) de la lesión. **C)** La curva de perfusión obtenida fue tipo II con grado histológico tumoral II. En este caso la espectroscopia resultó negativa (colina con valor 0).

mamaria y sus indicaciones están claramente establecidas. Se trata del mejor método para descartar multifocalidad, multicentricidad y bilateralidad en las mujeres con diagnóstico de cáncer de mama.⁵⁻¹⁰

Se ha observado e identificado claramente la utilidad de la resonancia magnética como el mejor método para el diagnóstico de recidiva tumoral y para la evaluación de la respuesta al tratamiento neoadyuvante en los trabajos realizados por diversos autores.¹⁵ También ha demostrado ser una buena modalidad de imagen en las mujeres con riesgo de padecer cáncer de mama, sobre todo aquéllas con genes BRCA1 y BRCA2.

Finalmente, si bien los parámetros actuales de la resonancia magnética son efectivos en el estudio del cáncer de mama, aún están en proceso de investigación nuevos marcadores moleculares y farmacocinéticas de imagen que puedan servir como parámetros de pronóstico y para establecer o modificar el tratamiento.

Referencias

1. Prevención, Tamizaje y Referencia oportuna de casos sospechosos de cáncer de mama en el primer nivel de atención. México: Secretaría de Salud, diciembre del 2011.
2. Sánchez E, Lamothe M, Redondo F, Martín J. Curvas dinámicas por resonancia magnética de mama en pacientes del hospital general de México con categorías BIRADS 4 y 5 del CAR con su estirpe histológica. *An Radiol Mex* 2010;9(1):45-52.
3. Flores B, Rodríguez C, Martín J, Fomperosa A, Redondo F. Correlación en la cuantificación de colina mediante espectroscopia en pacientes con carcinoma ductal invasivo y el grado histológico. *An Radiol Mex* 2010;9(2):85-91.
4. Morris A, Liberman L. Breast MRI. Primera Edición. Ed. Springer 2005;79-135.
5. Yeung DK, Cheung HS, Tse GM. Human breast lesions: characterization with contrast-enhanced in vivo proton MR spectroscopy—initial results. *Radiology* 2001;220:40-46.
6. Kvistad KA, Bakken IJ, Gribbestad IS, et al. Characterization of neoplastic and normal human breast tissues with in vivo (1) H MR spectroscopy. *J Magn Reson Imaging* 1999;10:159-164.
7. Gribbestad IS, Singstad TE, Nilsen G, et al. In vivo 1H MRS of normal breast and breast tumors using a dedicated double breast coil. *J Magn Reson Imaging* 1998;8:1191-1197
8. Escribano F, Sentís M. Aplicaciones clínicas de la resonancia magnética en el cáncer de mama. Parte I. *Rev. Senología Patología de mama*, 2009;22(2):65-74.
9. Escribano F, Sentís M. Aplicaciones clínicas de la resonancia magnética en cáncer de mama. Parte II. *Rev. Senología Patología de mama*, 2009;22(3):100-106.
10. Bartella L. Proton (1H) MR Spectroscopy of the Breast. *Radiographics* 2007;27(Suppl 1):S241-52.
11. American College of Radiology. Mammography. Breast Imaging Reporting and Data System, Breast Imaging Atlas, 4th Ed. Reston, VA: American College of Radiology, 2003.
12. Mann M, Kuh CK. Breast MRI: guidelines from the European Society of Breast Imaging *Eur Radiol* 2008;18:1307-1318.
13. Wernwe A. Kaiser Signs in MR Mammography. 1st ed. Ed. Springer 2007.
14. Pérez Sánchez VM, Vela Chávez TA, Mora Tiscareño A. Diagnóstico Histopatológico y Factores Pronóstico en Cáncer Infiltrante de Glándula Mamaria Departamento de Patología Post-Mortem y Tumores Mamarios. Instituto Nacional de Cancerología. *Cancerología* 2008;3:7-17.
15. Bartella L. Proton MR Spectroscopy with Choline Peak as Malignancy Marker Improves Positive Predictive Value For Breast Cancer Diagnosis. *Radiology* 2006;3:239.