

ORIGINAL

Relación del estudio dinámico de la resonancia magnética de mama con características biológicas e histopatológicas de los carcinomas mamarios

Victor Martínez Irigoyen^{a,*}, Maria del Carmen Carreira Gómez^b,
Miguel Chiva de Agustin^b, Amalia Moreno Torres^c y Jose Schneider Fontán^d

^a Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid, España

^b Servicio de Diagnóstico por Imagen, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid, España

^c Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid, España

^d Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España

Recibido el 3 de diciembre de 2011; aceptado el 23 de marzo de 2012

Disponible en Internet el 26 de noviembre de 2012

PALABRAS CLAVE

Estudio dinámico de resonancia magnética de mama;
Carcinoma invasivo mamario;
Factores pronósticos, biológicos e histopatológicos

KEYWORDS

Dynamic magnetic resonance imaging;
Invasive breast cancer;

Resumen

Objetivo: Evaluar la posible relación entre parámetros cinéticos de captación del contraste paramagnético del estudio dinámico de la RM de mama y características histopatológicas y moleculares de los carcinomas mamarios.

Material y métodos: Estudio observacional longitudinal retrospectivo analítico de una serie de casos. Se revisaron un total de 309 pacientes diagnosticadas de carcinoma de mama invasivo en el Hospital de Fuenlabrada entre abril de 2004 y enero de 2009.

Resultados: Cuanto más elevada es la captación de contraste en el «primer minuto» y más bajo es el tiempo en alcanzar el pico de máxima captación en las curvas de intensidad de señal-tiempo, mayor será el grado histológico y el Ki-67 de los carcinomas invasivos mamarios.
Conclusiones: Se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre las variables del estudio cinético de la RM de mama y el grado histológico y la determinación de Ki-67.

© 2011 SESPM. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Relation between dynamic magnetic resonance imaging with biological and histopathological prognostic factors of invasive breast cancer

Abstract

Objective: To evaluate the relationship between kinetic parameters in dynamic contrast-enhanced magnetic resonance with biological and histopathological prognostic factors of invasive breast cancer.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: vmisalmean@hotmail.com (V. Martínez Irigoyen).

Biological and histopathological prognostic factors

Materials and methods: Observational, longitudinal, analytical and retrospective study. Three hundred and nine patients with invasive breast cancer diagnosis were evaluated at Fuenlabrada Hospital between april 2004 and january 2009.

Results: We found that the higher the saturation in the first minute, and the lower the time to peak in the time-intensity curves, the higher was the histological grade and Ki-67 labelling index of the invasive breast cancers.

Conclusion: Significant correlations were found between variables of the kinetic MRI study with histological grade and Ki-67.

© 2011 SESPM. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Introducción

La resonancia magnética (RM) de mama es una técnica que se ha introducido en los últimos años en la práctica clínica del estudio mamario, y que tiene su principal indicación en el estudio preoperatorio de las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama. Debe considerarse la realización de una RM en pacientes con carcinoma de mama que sean candidatas a cirugía conservadora, y aquellas con parénquima mamario denso donde la mamografía tiene una menor sensibilidad. La RM de mama puede aportar información relevante que afectaría al manejo clínico de la paciente, como detección de focos en la mama contralateral, evidencia de multifocalidad o multicentricidad y definición de volúmenes tumorales mayores de lo esperado. Estos datos pueden ser fundamentales para planificar la cantidad de tejido que debe ser incluido en la tumorectomía o para sugerir la necesidad de realizar una mastectomía, afectando de manera significativa al tratamiento global de las pacientes¹⁻⁵. Diferentes estudios han tratado también de establecer si estos hallazgos adicionales encontrados en la RM de mama preoperatoria tendrán un impacto en la tasa de reintervenciones y en las recidivas de las pacientes⁶⁻⁸.

La RM de mama se basa fundamentalmente en su capacidad para evaluar aspectos dinámicos morfológicos y cinéticos de la captación de contraste paramagnético por parte de la lesión mamaria. Esta capacidad depende principalmente de la vascularización de la lesión. Es sabido que los tumores malignos muestran característicamente una vascularización anormal, en cuanto a la densidad de los vasos sanguíneos y también en relación con las características morfológicas de esos vasos neoformados. Esta neovascularización depende, a su vez, de las interacciones entre los diversos factores biológicos e histopatológicos que influyen en el crecimiento tumoral⁹.

La proteína Ki-67 es un marcador de proliferación celular y diferentes estudios han mostrado que el porcentaje de células positivas para Ki-67 permite estratificar pacientes en grupos de mejor o peor pronóstico^{10,11}. Para determinar el grado histológico, se tiene en consideración, entre otras cosas, el número de figuras mitóticas incluidas en un área determinada del tumor, siendo esta una manera exacta de estimar la proliferación celular del mismo. El grado histológico es un factor determinante para el pronóstico¹².

En base a lo expuesto anteriormente, el objetivo principal de nuestro estudio fue evaluar la posible relación entre parámetros cinéticos de captación de contraste paramagnético del estudio dinámico de la RM de mama y las características histopatológicas y biológicas de los carcinomas mamarios que influyen en el crecimiento tumoral, como

son el grado histológico y la determinación del Ki-67 de los mismos.

Material y métodos

Se realizó un estudio observacional longitudinal retrospectivo analítico. El periodo revisado fue de 4 años y 9 meses, comprendido entre abril de 2004 y enero de 2009. Se incluyeron en el estudio mujeres diagnosticadas y tratadas de un carcinoma invasivo de mama en el Hospital Universitario de Fuenlabrada, procedentes del programa de cribado poblacional de cáncer de mama o de las consultas de atención especializada de dicho hospital. Se revisaron un total de 309 pacientes consecutivas diagnosticadas de carcinoma de mama invasivo. En el protocolo diagnóstico del Hospital de Fuenlabrada se incluye la realización de una RM de mama para la estadificación prequirúrgica de las pacientes diagnosticadas de carcinoma de mama. No se incluyeron en el estudio las pacientes con diagnóstico anatomopatológico de carcinoma *in situ*, ni microinfiltrante.

La descripción de las variables del estudio cinético de la RM de mama incluidas en el estudio fue:

Captación de contraste en el «primer minuto» (o primera secuencia poscontraste): se obtiene de manera visual de las curvas de intensidad de señal-tiempo, en la primera secuencia poscontraste, calculando el porcentaje de captación sobre el valor máximo (fig. 1). Se recogió en la base de datos con un valor numérico entre 0 y 100. En las lesiones malignas, la captación de señal en la fase precoz suele ser rápida, alcanzando velozmente y dentro del «primer minuto» (o primera secuencia poscontraste) el 80% o más de su valor máximo¹³. A esta captación de contraste en el «primer minuto» con respecto al valor máximo de captación es a lo que algunos autores denominan también *saturation*¹⁴, y viene determinada por la fórmula $Si1/Simax$.

Time to peak (ttp) o tiempo en alcanzar el pico máximo de captación: es el tiempo transcurrido en alcanzar la señal de máxima intensidad tras la administración del contraste^{13,14}. Se obtiene de manera visual de las curvas de intensidad de señal-tiempo (fig. 1). Se recogió en la base de datos de la siguiente manera:

1. El pico máximo de captación se alcanza en el «primer minuto» (o primera secuencia poscontraste).
2. El pico máximo de captación se alcanza en el «segundo minuto» (o segunda secuencia poscontraste).
3. El pico máximo de captación se alcanza en el «tercer minuto» (o tercera secuencia poscontraste).

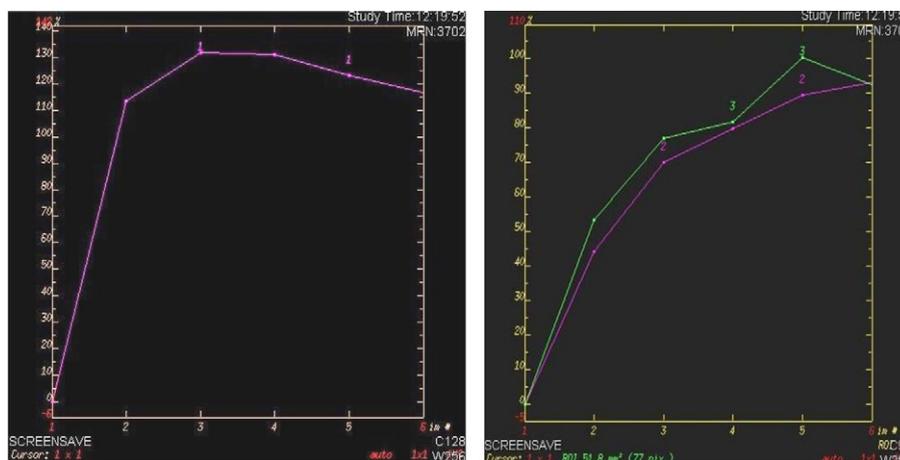


Figura 1 Curvas de intensidad de señal-tiempo.

En la imagen de la izquierda, curva de intensidad de señal-tiempo típica de lesión maligna, con una captación en el «primer minuto» del 87% sobre el valor máximo de captación y un ttp en la segunda secuencia poscontraste. En la imagen de la derecha, curvas típicas de lesiones benignas, con una captación en el «primer minuto» en torno al 50% del valor máximo de captación y un ttp en la cuarta y quinta secuencias poscontraste.

4. El pico máximo de captación se alcanza en el «cuarto o quinto minuto» (o cuarta o quinta secuencia poscontraste).

Técnica empleada para la resonancia magnética de mama

La imagen de la RM de mama se efectuó con un equipo superconductor de 1,5 Tesla (Echospeed Signa®; General Electric Medica Systems, Milwaukee, Wisconsin, EE. UU.), utilizando una bobina de mama bilateral (*phased-array multicoil*) y colocando a la paciente en decúbito prono. El protocolo de imagen consiste primero en un localizador con 3 planos que provee imágenes sagitales, axiales y coronales. A continuación, se realiza una secuencia *fast spin echo* potenciada en T2 orientada en el plano axial o menos frecuentemente coronal, con un tiempo de repetición de 5.400 ms, tiempo de eco de 85 ms, matriz de adquisición de 320 × 256 (frecuencia/fase) y número de excitaciones (NEX) de 3. Asimismo, se estableció una dirección de la frecuencia de anterior/posterior (A/P), con supresión espectral de la grasa, autocentro de la frecuencia en el agua, campo de visión (FOV) de 330-380 mm, grosor de corte/intervalo de 4/1 mm, para un total de 20 cortes y una duración de 5 min y 32 seg. Posteriormente, se realiza el estudio dinámico con una secuencia en eco de gradiente (*fast spoiled gradient-echo*) en T1, tridimensional (3D), en el plano axial y en algún caso coronal, ángulo de 10°, matriz de 448 × 224 (frecuencia/fase) y un NEX de 1. Asimismo, para esta técnica se establece una dirección de la frecuencia de A/P, autocentro de la frecuencia en el agua, FOV de 360-480 mm y un grosor de corte/intervalo de 2/0 mm. Se realizan aproximadamente 68-80 cortes, siendo la duración de cada secuencia de alrededor de 90 seg y realizándose 5 o 6 secuencias, una sin contraste y las otras 4 o 5 tras la administración por vía intravenosa del contraste (se utilizan 4 secuencias poscontraste, sobre todo al principio del estudio, hasta estandarizar la técnica en 5 secuencias poscontraste). Se

realiza también una secuencia de imágenes de alta resolución en el plano sagital, 3D, grosor corte/intervalo de 1,5/0 mm, que se utiliza principalmente para el estudio morfológico de la lesión.

Antes de introducir a la paciente en el imán, se toma un acceso venoso que generalmente es antecubital, administrándose gadolinio-DTPA (Magnevist-Manograf®, Juste SAQF, Schering AG, Berlín, Alemania), a una dosis de 0,2 mmol/kg de peso en bolo, seguido de 20 ml de suero salino. Después de la primera secuencia de la RM dinámica, y tras el inicio de la inyección de suero, se lanzaron las siguientes 4-5 secuencias. El tiempo total de inyección fue aproximadamente de 10 seg. La duración aproximada total del estudio es de unos 30 min.

Después del estudio dinámico se realiza la sustracción. Para ello se sustraen las imágenes de las series poscontraste de la primera sin contraste, píxel por píxel en un *Advantage Windows Workstation* (General Electric Medical Systems), y se identifican las lesiones que se realzan. Además, se obtienen imágenes paramétricas o fisiológicas en las que la intensidad de la captación se gradúa en colores. También se realizan imágenes de máxima intensidad de proyección en las secuencias sustraídas para el estudio de las captaciones que, además, permiten diferenciar pequeñas lesiones de estructuras vasculares.

El grado de realce (aumento de señal de intensidad antes y tras la administración de contraste) se calcula en una región de interés, que se coloca en la zona de la lesión donde el realce es más rápido e intenso y cuyo tamaño es siempre superior a 3 píxels, obteniéndose entonces las curvas de intensidad de señal-tiempo en la estación de trabajo.

La descripción de las variables anatomopatológicas de los tumores incluidas en el estudio fue:

Ki-67: el porcentaje de núcleos celulares que expresan Ki-67 se obtuvo del informe de la inmunohistoquímica (IHQ). Se recogió en la base de datos con el valor numérico del porcentaje asignado en el informe de la IHQ.

Grado histológico: se obtuvo del informe anatomopatológico, que agrupa los grados histológicos según el sistema

de clasificación de Nottingham (modificación de Elston-Ellis del sistema de Scarff-Bloom-Richardson)¹⁵. Se recogió en la base de datos de la siguiente manera:

1. Grado 1: bien diferenciado, 3-5 puntos.
2. Grado 2: moderadamente diferenciado, 6-7 puntos.
3. Grado 3: pobremente diferenciado, 8-9 puntos.

Aspectos técnicos del estudio anatomopatológico

En cuanto al estudio histopatológico convencional, todas las muestras tisulares correspondientes a los carcinomas invasivos fueron fijadas durante al menos 24 h en formaldehído al 10%, tamponado con tampón fosfato, pH 7,0, estabilizado con metanol. Posteriormente, las muestras fueron deshidratadas mediante pases sucesivos por etanol a concentraciones crecientes hasta el 99,5% y, finalmente, se aclararon en xilol y se incluyeron en parafina. Las secciones histológicas se realizaron según los procedimientos habituales y fueron teñidas con hematoxilina-eosina para su estudio histológico convencional.

Las técnicas de IHQ se realizaron sobre cortes representativos del tumor principal. En los casos en los que se realiza un tratamiento quimioterápico neoadyuvante previo a la cirugía, o en los casos no subsidiarios de esta, la valoración IHQ se llevó a cabo sobre la biopsia previa obtenida mediante biopsia con aguja gruesa de 14 G o una biopsia de piel si se trataba de un carcinoma localmente avanzado.

La tinción IHQ se realizó sobre cortes de 3 μ de los bloques de parafina. Para ello, las muestras tisulares fueron previamente desparafinadas en estufa a 60 °C durante toda la noche y, tras 2 pases de 10-15 min en xilol, se hidrataron por pases sucesivos en etanol a concentración decreciente y agua desionizada.

El inmunoteñidor Dako Autostainer Plus (Dako, Glostrup, Dinamarca) fue usado para realizar las inmunotinciones sobre las secciones histológicas. El anticuerpo primario, la dilución y el tiempo de incubación empleado para Ki-67 fue: Anti Ki-67 (Dako) a 1:100, 30 min.

Para realizar la recuperación antigénica, las secciones fueron tratadas al baño maría, incluidas en una solución de buffer Tris/EDTA a pH 9 (Target Retrieval Solution, Dako) a 99 °C durante 30 min. La actividad de las peroxidasas endógenas fue bloqueada incubando los cortes de tejido en una solución bloqueante de peroxidasas (Dako Real™) durante 5 min. El kit y el sistema de detección de las muestras tisulares utilizado fue el EnVision™ peroxidasa/DAB, Rabbit/Mouse (Dako, Glostrup, Dinamarca).

Análisis estadístico

Se realizó en primer lugar un análisis descriptivo de las variables recogidas en el estudio, utilizando el programa SPSS® versión 15.0. Se utilizó posteriormente el programa GraphPad Prism® para evaluar mediante correlaciones bivariadas la posible relación entre las variables del estudio cinético de la RM de mama y las variables del estudio anatomopatológico, empleando fundamentalmente como medida de asociación el coeficiente de correlación de Spearman (*rs*).

Resultados

De los 309 carcinomas de mama invasivos diagnosticados y tratados en el Hospital de Fuenlabrada entre abril de 2004 y enero de 2009, en 237 (76,6%) se efectuó una RM de mama de estadificación prequirúrgica. Las principales causas de su no realización fueron: a) la prueba no fue solicitada por parte de los facultativos sin reflejarse el motivo en la historia clínica; b) edad avanzada y pluripatología de la paciente; c) no tolerancia de la paciente a la prueba por claustrofobia o imposibilidad de realizarla por tamaño/obesidad de la paciente, y d) la paciente fue diagnosticada de un carcinoma metastático antes de la realización de la RM.

De los 237 carcinomas invasivos mamarios en los que se realizó una RM de mama de estadificación prequirúrgica, en 43 no fue posible valorar las curvas de intensidad de señal-tiempo. Las principales causas por las que no fue posible su valoración fueron: a) no se realizaron curvas de intensidad de señal-tiempo en el estudio, sin quedar reflejado el motivo en el informe de la RM; b) se produjeron problemas técnicos durante la realización del estudio que impidieron la obtención de curvas de intensidad de señal-tiempo homogéneas, y c) en el momento de la realización de la RM ya se había realizado una biopsia de mama previa con exéresis total del tumor, por lo que no era posible la obtención de curvas de intensidad de señal-tiempo.

De las 194 pacientes en las que fue posible evaluar las curvas de intensidad de señal-tiempo, en 3 no fue posible recoger el grado histológico ni el Ki-67. Las principales características de las pacientes finalmente incluidas para el estudio fueron las siguientes: la media de edad fue de 52,82 años con una desviación estándar de 10,821; el 52,1% de las pacientes eran menopáusicas; el tipo histológico más frecuente fue el carcinoma ductal infiltrante (82,8%), seguido del lobulillar infiltrante (5,2%) y el carcinoma tubular (4,2%); el 73,2% de los tumores se encontraban en estadios I o II. La distribución del grado histológico y del Ki-67 viene reflejada en la [tabla 1](#).

En cuanto a la posible asociación entre las variables del estudio cinético de la RM de mama y las variables del análisis anatomopatológico, encontramos en nuestro estudio correlaciones significativas entre ttp y Ki-67 y entre ttp y el grado histológico, de modo que cuanto menor fue el ttp, mayor fue el Ki-67 y el grado histológico de los tumores. El coeficiente *rs* entre el ttp con Ki-67 y el grado histológico fue de -0,411 y -0,3672 respectivamente, lo que indica una correlación moderada en ambos casos ([tabla 2](#)).

Del mismo modo, encontramos en nuestro estudio correlaciones significativas entre la captación de contraste en el «primer minuto» con Ki-67 y el grado histológico. Así, cuanto mayor fue la captación de contraste en el «primer minuto», mayor fue el Ki-67 y el grado histológico de los tumores. El *rs* para la captación de contraste en el «primer minuto» con Ki-67 y el grado histológico fue de 0,4221 y 0,3878 respectivamente, lo que indica también una correlación moderada en ambos casos ([tabla 3](#)).

Discusión

Existen pocos artículos publicados en la literatura que hayan estudiado la posible asociación entre variables del estudio

Tabla 1 Distribución del grado histológico y Ki-67 de las pacientes

Grado histológico	Total pacientes: 191	32,5% son grado I	34% son grado II	33,5% son grado III
Ki-67	Total pacientes: 191	Media: 26,03 (DE 22,117)	Mediana: 20	Rango: 97 (1-98)

Tabla 2 Asociación entre ttp con Ki-67 y grado histológico

	Nº de parejas con ttp	Spearman (<i>rs</i>)	IC 95%	Valor de p (bilateral)
Ki-67	191	-0,4110	-0,5256 a -0,2817	p < 0,0001
Grado histológico	191	-0,3672	-0,4872 a -0,2335	p < 0,0001

Tabla 3 Asociación entre captación en el «primer minuto» con Ki-67 y grado histológico

	Nº de parejas con «pminuto»	Spearman (<i>rs</i>)	IC 95%	Valor de p (bilateral)
Ki-67	191	0,4221	0,2941 a 0,5352	p < 0,0001
Grado histológico	191	0,3878	0,2562 a 0,5053	p < 0,0001

cinético de la RM de mama y las características biológicas de los carcinomas invasivos de mama. En un estudio sobre 61 pacientes, Szabó et al.¹⁶ encontraron por un lado asociación entre un ttp bajo y tumores con sobreexpresión de c-erb-B2 y con RE negativos, y por otro, encontraron asociación entre las curvas de intensidad de señal-tiempo tipo III con carcinomas invasivos con Ki-67 positivo. En otro estudio, Lee et al.¹⁷, sobre un total de 194 pacientes, encontraron una correlación significativa entre las curvas de intensidad de señal-tiempo tipo III y carcinomas invasivos con Ki-67 positivo. Sin embargo, Fischer et al.¹⁸ y Teifke et al.¹⁹, sobre un total de 190 y 83 carcinomas mamarios, no encontraron correlaciones significativas entre ninguna de las variables del estudio cinético de la RM de mama que emplearon y las características biológicas de los carcinomas estudiados. Conviene señalar que estos 2 últimos trabajos incluyen en su serie carcinomas intraductales, a diferencia de nuestro estudio y los de Szabó et al.¹⁶ y Lee et al.¹⁷, pudiendo ser este uno de los motivos de las diferencias encontradas. Los resultados de nuestro trabajo están, por tanto, más en consonancia con los obtenidos por Szabó et al. y Lee et al., en cuanto que hallamos correlaciones significativas entre nuestras variables del estudio cinético y tumores con Ki-67 más elevado.

Fueron Stomper et al.²⁰ los primeros que estudiaron, sobre un total de 22 carcinomas infiltrantes de mama, la posible asociación entre características histopatológicas de los carcinomas de mama invasivos y determinadas variables del estudio cinético de la RM de mama, no encontrando correlaciones significativas entre ellas. Ello probablemente se debiera al escaso número de pacientes incluidos en el estudio. Posteriormente se han publicado varios trabajos en los que sí se encontró asociación entre variables del estudio cinético de la RM de mama y características histopatológicas de los carcinomas de mama invasivos. Así, Fischer et al.¹⁸, Tuncbilek et al.²¹ y Mussurakis et al.²², sobre un total de 190, 55 y 53 carcinomas mamarios, encontraron correlaciones

significativas entre determinadas variables del estudio cinético de la RM de mama y el grado histológico y el estado ganglionar axilar. Szabó et al.¹⁶ y Lee et al.¹⁷ encontraron correlaciones significativas entre las variables del estudio cinético de la RM de mama y el tamaño tumoral de los carcinomas invasivos mamarios estudiados. Si comparamos estos estudios con los resultados de nuestro trabajo, se observa una concordancia en cuanto a que en todos ellos las correlaciones más fuertes de las variables del estudio cinético de la RM de mama preoperatoria son con el grado histológico de los tumores. Por tanto, en base a nuestros resultados y a lo expuesto anteriormente, el estudio dinámico de la RM de mama puede aportarnos información complementaria en el cáncer de mama, pudiendo contribuir a una mejor caracterización del mismo previamente a su tratamiento primario definitivo.

En conclusión, en nuestro estudio se encontró una asociación estadísticamente significativa entre las variables del estudio cinético de la RM de mama con el Ki-67 y el grado histológico de los carcinomas mamarios, de manera que cuanto más elevada es la captación de contraste en el «primer minuto» y más bajo es el tiempo en alcanzar el ttp en las curvas de intensidad de señal-tiempo, mayor será el Ki-67 y el grado histológico de los carcinomas invasivos mamarios.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Fischer U, Kopka L, Grabbe E. Breast carcinoma: effect of preoperative contrast-enhanced MR imaging on the therapeutic approach. *Radiology*. 1999;213:881-8.
2. Schelfout K, van Goethem M, Kersschot E, Colpaert C, Schelfout AM, Leyman P, et al. Contrast-enhanced MR imaging of

- breast lesions and effect on treatment. *Eur J Surg Oncol*. 2004;30:501–7.
3. Mumtaz H, Hall-Craggs MA, Davidson T, Walmsley K, Thurell W, Kissin MW, et al. Staging of symptomatic primary breast cancer with MR imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 1997;169:417–24.
 4. Tillman G, Orel S, Schnall M, Schultz D, Tan J, Solin L. Effect of breast magnetic resonance imaging on the clinical management of women with early-stage breast carcinoma. *J Clin Oncol*. 2002;20:3413–23.
 5. Bedrosian I, Mick R, Orel SG, Schnall M, Reynolds C, Spitz FR, et al. Changes in the surgical management of patients with breast carcinoma based on preoperative magnetic resonance imaging. *Cancer*. 2003;98:468–73.
 6. Fischer U, Zachariae O, Baum F, von Heyden D, Funke M, Liersch T. The influence of preoperative MRI of the breast on recurrence rate in patients with breast cancer. *Eur Radiol*. 2004;14:1725–31.
 7. Solin LJ, Orel S, Hwang WT, Harris EE, Schnall MD. Relationship of breast magnetic resonance imaging to outcome after breast conservation treatment with radiation for women with early-stage invasive breast carcinoma or ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol*. 2008;26:386–91.
 8. Turnbull LW, Brown SR, Olivier C, Harvey I, Brown J, Drew P, et al. Multicentre randomised controlled trial examining the cost-effectiveness of contrast-enhanced high field magnetic resonance imaging in women with primary breast cancer scheduled for wide local excision (COMICE). *Health Technol Assess*. 2010;14:1–182.
 9. Gribbestad IS, Gjesdal KI, Nilsen G, Lundgren S, Hjelstuen MHB, Jackson A. An introduction to dynamic contrast enhanced MRI in oncology. En: Jackson A, Buckley DL, Parker GJM, editores. *Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in oncology*. 1ª ed. New York: Springer; 2005.
 10. Brown RW, Allred DC, Clark GM, Osborne CK, Hilsenbeck SG. Prognostic value of Ki-67 compared to S phase fraction in axillary node-negative breast cancer. *Clin Cancer Res*. 1996;2:585–92.
 11. Molino A, Micciolo R, Turazza M, Bonetti F, Piubello Q, Bonetti A, et al. Ki-67 immunostaining in 322 primary breast cancers: association with clinical and pathological variables and prognosis. *Int J Cancer*. 1997;74:433–7.
 12. Clark GM. Prognostic and predictive factors for breast cancer. *Breast Cancer*. 1995;2:79–89.
 13. Morris EA, Liberman L, editores. *Breast MRI: diagnosis and intervention*. 1ª ed. New York: Springer; 2005.
 14. Heywang-Köbrunner SH, Bick U, Bradley WG, Boné B, Casselman J, Coulthard A, et al. International investigation of breast MRI results of a multicentre study (11 sites) concerning diagnostic parameters for contrast-enhanced MRI based on 519 histopathologically correlated lesions. *Eur Radiol*. 2001;11:531–46.
 15. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1991;19:403–10.
 16. Szabó BK, Aspelin P, Kristoffersen Wiberg M, Tot T, Boné B. Invasive breast cancer: correlation of dynamic MR features with prognostic factors. *Eur Radiol*. 2003;13:2425–35.
 17. Lee SH, Cho N, Kim SJ, Cha JH, Cho KS, Ko ES, et al. Correlation between high resolution dynamic MR features and prognostic factors in breast cancer. *Korean J Radiol*. 2008;9:10–8.
 18. Fischer U, Kopka L, Brinck U, Korabiowska M, Schauer A, Grabbe E. Prognostic value of contrast-enhanced MR mammography in patients with breast cancer. *Eur Radiol*. 1997;7:1002–5.
 19. Teifke A, Behr O, Schmidt M, Victor A, Vomweg TW, Thelen M, et al. Dynamic MR imaging of breast lesions: correlation with microvessel distribution pattern and histologic characteristics of prognosis. *Radiology*. 2006;239:351–60.
 20. Stomper PC, Herman S, Klippenstein DL, Winston JS, Edge SB, Arredondo MA, et al. Suspect breast lesions: findings at dynamic gadolinium-enhanced MR imaging correlated with mammographic and pathologic features. *Radiology*. 1995;197:387–95.
 21. Tuncbilek N, Karakas HM, Okten OO. Dynamic magnetic resonance imaging in determining histopathological prognostic factors of invasive breast cancers. *Eur J Radiol*. 2005;53:199–205.
 22. Mussurakis S, Buckley DL, Horsman A. Dynamic MR imaging of invasive breast cancer: correlation with tumor grade and other histological factors. *Br J Radiol*. 1997;70:446–51.