



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
PROGRAMA UNICO DE ESPECIALIZACIONES MEDICAS
HOSPITAL MEDICA SUR**

**SIGNOS RADIOLÓGICOS ASOCIADOS A ESTIRPE HISTOPATOLÓGICA Y
MOLECULAR EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA**

**TESIS
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN IMAGENOLÓGÍA DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA**

**PRESENTA:
MARIANA LEAL GARCÍA**

**TUTORA:
DRA. LILIAN MONICA NAVARRO GARCIA
PROFESORA ADJUNTA AL CURSO DE IMAGENOLÓGÍA DIAGNÓSTICA Y
TERAPÉUTICA EN MEDICA SUR**

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX., OCTUBRE 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INVESTIGADORES

Investigador responsable: Dra. Lilian Mónica Navarro García.

Radióloga especialista en Imagen e Intervención en Mama, adscrita al servicio de Imagenología Diagnóstica y Terapéutica en el Hospital Médica Sur.

Investigador principal: Dra. Mariana Leal García.

Residente de la especialidad en Imagenología Diagnóstica y Terapéutica en el Hospital Médica Sur.

Colaborador: Dr. William Alberto Herrera Azarcoya.

Residente de la especialidad en Imagenología Diagnóstica y Terapéutica en el Hospital Médica Sur.

SEDE

Departamento de Imagenología Diagnóstica y Terapéutica del Hospital Médica Sur.

INDICE

I.	Antecedentes	4
II.	Marco de Referencia	6
III.	Planteamiento del Problema	8
IV.	Justificación	9
V.	Objetivos	9
VI.	Hipótesis	10
VII.	Diseño	10
VIII.	Material y Métodos	11
IX.	Validación de Datos	19
X.	Consideraciones Éticas y Protección de Datos	20
XI.	Descripción de Procedimientos	21
XII.	Resultados	23
XIII.	Discusión	33
XIV.	Conclusiones	35
XV.	Referencias	36

ANTECEDENTES

El carcinoma mamario es el resultado del crecimiento descontrolado y maligno de las células localizadas en el tejido mamario, en la mayoría de los casos, originado a partir del epitelio de los conductos o lobulillos mamarios (1). Esta patología representa una de las entidades oncológicas más frecuentes a nivel nacional y mundial, y ha mostrado un incremento gradual en incidencia y mortalidad a través del tiempo. Desde el 2018, el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) publicó en su comunicado número 61 que en México el cáncer de mama representaba la principal causa de muerte por tumores malignos en mujeres de 20 años y más, con tasas de mortalidad que mostraban tendencia al aumento, ya que en el periodo comprendido entre 2011 y 2016, las muertes incrementaron de 13.9 a 16.1 por cada 100,000 habitantes (2). Actualmente y de acuerdo con las estadísticas publicadas por el Globocan 2020, el cáncer de mama es el tipo de cáncer con primer lugar en incidencia y el quinto lugar en mortalidad a nivel mundial, así como primer lugar en ambos rubros específicamente para México (3) (4).

Se han identificado una gran variedad de factores de riesgo asociados al cáncer de mama, clasificados en, no modificables y modificables. Dentro de los primeros se encuentran la raza, siendo mayormente afectadas las mujeres hispanas y africanas, por ser diagnosticadas en etapas avanzadas o tener estirpes más agresivas, antecedentes familiares de primer grado positivos para cáncer de mama y variantes genéticas involucradas en la reparación del ADN con baja, moderada y alta penetrancia, incluidas las mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2. Los factores modificables incluyen la obesidad, inactividad física, consumo de alcohol, uso de hormonas exógenas y algunos factores reproductivos como no haber amamantado, nuliparidad o primer embarazo a término a edad avanzada (5).

Conocer las manifestaciones clínicas del cáncer de mama toma un papel muy importante en su estudio, ya que desafortunadamente en México, hasta el 52% de los casos son detectados en etapas avanzadas, lo que reduce las opciones de tratamiento y oscurece el pronóstico (6). Y aunque típicamente inicia su presentación con la presencia de una masa o nódulo palpable (7), existen otras

formas de manifestaciones menos frecuentes, como la secreción del pezón unilateral, piel enrojecida, inflamada o con aumento de la temperatura local, inversión del pezón, engrosamiento cutáneo, entre otros.

Ante la importancia epidemiológica y problema de salud pública que implica el cáncer de mama, la Sociedad Americana de Cáncer recomienda iniciar el tamizaje con mastografía anual en mujeres a partir de los 40 hasta los 69 años de edad, y continuarlo siempre que cuenten con buen estado de salud y tengan una esperanza de vida de 10 años o más (8). Actualmente la mastografía digital representa el método de imagen más importante para el tamizaje y diagnóstico de cáncer de mama, tiene sensibilidad de 71-96% en mamas predominantemente grasas, especificidad del 55 a 98% y una tasa de falsos negativos que va del 10 al 30% (9). Los principales hallazgos radiológicos de sospecha, que a través de este método se detectan incluyen la presencia de nódulos espiculados, microcalcificaciones amorfas, groseras heterogéneas, finas pleomorfas y finas lineales ramificadas; es importante también la distribución que estas adopten considerando a las de tipo lineal, segmentaria y las nuevas agrupadas como las de mayor sospecha, así como la presencia de distorsión de la arquitectura y las linfadenopatías axilares, orientan a una clasificación de riesgo alta. (10). Y es gracias a las características de estos hallazgos que, en función de su morfología, distribución o comportamiento a través del tiempo, resultan útiles para predecir la probabilidad de malignidad.

Tradicionalmente la clasificación histológica divide al cáncer de mama en in situ e invasivo, el carcinoma in situ a su vez se subclasifica en ductal y lobulillar, en base a el patrón de crecimiento y características celulares. De estos, el carcinoma ductal in situ es el más frecuente y se subclasifica en 5 subtipos más, por las características arquitectónicas del tumor en comedo, cribiforme, micropapilar, papilar y sólido (11). Por otro lado, en los carcinomas invasores, que son un grupo muy amplio y heterogéneo de subtipos histológicos, los principales tipos son los infiltrantes ductales, lobulillares, mucinosos o también llamados coloides, tubulares, medulares y papilares. Y de estos el ductal infiltrante representa el subtipo más común de los carcinomas invasivos y se subclasifica según el nivel de pleomorfismo celular, índice

mitótico y formación de túbulos glandulares en bien diferenciado, moderadamente diferenciado y pobremente diferenciado. (12)

Si bien, la clasificación histológica ha sido una herramienta valiosa durante mucho tiempo, la reciente identificación y clasificación de los subtipos moleculares agrega valor al pronóstico específico al paciente, el riesgo de recurrencia, la probabilidad de respuesta completa y terapias dirigidas. Para esta clasificación se analizaron los patrones de expresión genética del tejido mamario normal y de tumores malignos, generando “perfiles moleculares” que mostraron las diferentes características de composición celular, tasa de crecimiento y vías específicas de señalización intracelular de cada tipo de tumor, permitiendo clasificarlos en 4 grupos: tipo luminal, tipo basaloide, ERBB2 y parecidos a la mama normal, el luminal es a su vez subclasificado en luminal A y luminal B (13).

Se les llamó así a los carcinomas luminares porque expresan genes que normalmente se encuentran en las células luminales del epitelio mamario, y su subclasificación se basa en la positividad que manifiesten ante diferentes tipos de receptores; los luminal A son aquellos tumores altamente positivos a receptores de estrógenos y negativos a HER2, son tumores bien diferenciados con bajo índice de proliferación celular, los luminal B tienen positividad débil a receptores de estrógenos y a HER2, y tienen alto índice de proliferación celular. Los de tipo basaloide son negativos a receptores hormonales y a HER2 y los ERBB2 son negativos a receptores hormonales con amplificación del gen HER2; estos últimos dos representan los carcinomas de peor pronóstico. (14)

MARCO DE REFERENCIA

La asociación de los signos radiológicos y la estirpe histopatológica y/o molecular es de gran utilidad para el radiólogo ya que le permite hacer un diagnóstico temprano e intervenir de manera oportuna, así como para el médico a cargo para proporcionar y orientar el tratamiento hacia uno específico. La búsqueda de conocer esta relación existe desde hace algunas décadas; en 2013 la Academia de

Radiología estudio a 26 pacientes con diagnóstico histológico de Carcinoma Lobulillar in situ (CLIS), de estos el 90% tenía alteración mamográfica y 15% alteración ultrasonográfica, las microcalcificaciones fueron vistas en 80% de los casos y las más comunes eran de tipo amorfas agrupadas, mientras que los hallazgos ultrasonográficos correspondieron a nódulos hipoecoicos, avasculares, con sombra acústica posterior (15).

En 2010, la Revista Europea de Radiología publicó un estudio en el que se estudiaron 245 pacientes con cáncer de mama triple negativo, en él se reportó que 49% iniciaron con la presencia de un nódulo por mastografía y 22% como una zona de asimetría focal, siendo poco asociado a microcalcificaciones, por ultrasonido el hallazgo más frecuente fueron los nódulos de márgenes bien circunscritos (57%) e hipoecoicos (57%). De entre los tres tipos de cánceres de mama, los ER negativos / PR negativos / HER2 positivos tenían con mayor frecuencia calcificaciones asociadas (79%) en la mamografía y se describieron como lesiones sin masa. (16)

En otro estudio realizado Nubila et al. y publicado por la revista The Breast en 2006, se estudiaron 233 mujeres menores de 35 años con cáncer de mama, reportando de manera global que en el 70% de los casos la estirpe histológica correspondía a carcinoma ductal infiltrante, que al momento del diagnóstico el 92.9% tenían una masa palpable con diámetro promedio de 29.3 mm, el 53% tenía una mastografía con reporte de un nódulo sin calcificaciones y 21.5% un nódulo con calcificaciones, y el análisis de la asociación radiológica e histopatológica concluyo que hubo correlación estadística significativa entre la expresión de RP y un resultado ecográfico de sospecha de malignidad y de la expresión de HER2 con la presencia de microcalcificaciones. (17).

Wang et al. en su estudio retrospectivo con 152 pacientes encontró que las microcalcificaciones eran más comunes en los carcinomas con sobreexpresión de HER-2 con una prevalencia del 61.6% en comparación a aquellos sin HER-2 con un 35.4%(18), de igual forma Seo et al. encontró asociación mamográfica entre las microcalcificaciones y la sobreexpresión de HER-2 en 498 pacientes (19). Y la revista Radiology en 2008 publica un estudio donde analiza 56 mujeres con cáncer

de mama sin metástasis a distancia y reporta que al comparar los tumores ER-negativos y HER-2 negativos, los tumores ER-negativos y HER-2 positivos tenían más probabilidades de tener márgenes espiculados (56% frente a 15%), estar asociados con calcificaciones (65% frente a 21%) y ser detectados en un mayor estadio del cáncer (74% vs 57%) (20).

Por lo tanto, como se ha mencionado antes, conocer la gama de signos por imagen en el cáncer de mama y su relación con la estirpe histológica y fenotipo molecular, puede ayudar a perfeccionar el abordaje oportuno, predecir con mayor precisión el resultado y facilitar la evaluación pronóstica del paciente.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de mama forma parte del grupo de enfermedades neoplásicas de mayor prevalencia a nivel mundial, así como un factor muy importante de morbi-mortalidad en México, debido al retraso en el diagnóstico que eventualmente lleva al retraso en el inicio del tratamiento. Como se describió previamente, se trata de una entidad altamente heterogénea, desde el punto de vista radiológico, histopatológico y molecular, y estas características determinan su comportamiento y pronóstico.

Sin duda, los estudios de imagen representan uno de los pilares diagnósticos en esta patología, ya que representan una aproximación inicial no invasiva y permiten guiar las decisiones posteriores. Si bien, hasta ahora se conocen algunos signos radiográficos que se asocian a malignidad, no está completamente dilucidado qué signos radiográficos sugieren o pueden diferenciar entre estirpes histopatológicas o moleculares. De descubrirse una asociación, este conocimiento tendría un impacto mayor en la toma de decisiones encaminadas al diagnóstico oportuno y orientado, que permitiría tratamientos oportunos y desenlaces favorables en esta patología tan prevalente en nuestro medio y globalmente.

Es por ello que nos hacemos la siguiente pregunta de investigación.

¿Existe asociación entre los signos radiológicos con la estirpe histopatológica y molecular en pacientes con cáncer de mama?

JUSTIFICACION

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en mujeres a nivel nacional y mundial. En México representa la primera causa de muerte por cáncer en mujeres de 20 años o más, con una tasa de mortalidad de 17 defunciones por cada 100,000 mujeres, así como tasa de incidencia que ha mostrado incremento año tras año, que hasta el 2019 reportaba 35.2 casos nuevos por cada 100,000 mujeres de 20 años o más.

Es por esto que resulta de gran importancia, agregar todos los conocimientos que nos permitan llegar al diagnóstico de la manera más oportuna y orientada posible. El alcance de los estudios de imagen con los que contamos, así como los avances histopatológicos y moleculares nos permitirá obtener los datos necesarios para relacionar los hallazgos y recopilar aquellos que posteriormente podrán ser aplicados para evitar el retraso diagnóstico y mal pronóstico.

OBJETIVOS

Objetivo principal

- Asociar los signos radiológicos con la estirpe histopatológica y molecular en pacientes con cáncer de mama.

Objetivos secundarios

- Determinar los valores de sensibilidad y especificidad, así como valores predictivos para cada signo.

- Asociar clasificación BIRADS y la estirpe histopatológica en pacientes con cáncer de mama.
- Asociar el tamaño del tumor al momento del diagnóstico y la estirpe histopatológica y molecular.
- Asociar la presencia de ganglios linfáticos regionales al momento del diagnóstico y la estirpe histopatológica y molecular.
- Identificar los signos radiológicos más asociados a cada estirpe histológica y molecular.
- Describir los signos radiológicos más frecuentes en la muestra.

HIPOTESIS

Hipótesis nula (H0)

No existe asociación entre los signos radiológicos con la estirpe histopatológica y molecular en pacientes con cáncer de mama.

Hipótesis alterna (H1)

Existe asociación entre los signos radiológicos con la estirpe histopatológica y molecular en pacientes con cáncer de mama.

DISEÑO

- Manipulación por el investigador: Observacional
- Grupo de comparación: Comparativo
- Seguimiento: Transversal
- Asignación de la maniobra: No aleatorio
- Evaluación: Ciego
- Participación del investigador: Observacional
- Recolección de datos: Retrolectivo
- Diseño: Transversal

MATERIALES Y MÉTODO

Universo de estudio:

Expedientes de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama que cuenten con estudio de imagen, reporte histopatológico y molecular del Hospital Médica Sur.

Tamaño de la muestra:

Muestra calculada con el programa Epi-Info, CDC Atlanta y Organización Panamericana de la Salud, basado en el estudio de Naseem y cols. (Mammographic microcalcifications and breast cancer tumorigenesis: a radiologic-pathologic analysis. Naseem et al. BMC Cancer (2015) 15:307)

Intervalo de Confianza (IC)	95%
Poder o fuerza	80%
Relación no expuestos: expuestos	1:1
% de evento esperado en el grupo no expuesto	40.9%
Ajuste por método de Fleiss	
n para grupo no expuesto:	33
n para grupo expuesto:	33
n=	66

Muestreo:

No probabilístico de inclusión consecutiva

Criterios de selección:

Criterios de inclusión

- Expedientes de pacientes femeninas mayores de 18 años de edad con diagnóstico confirmado de cáncer de mama por medio de estudio histopatológico.
- Expedientes de pacientes completos y que reporten todas las variables de estudio.
- Reporte de la estirpe histopatológica específica.
- Expedientes de pacientes que cuenten con mastografía y ultrasonido mamario.
- Expedientes de pacientes que cuenten con estudio molecular.

Criterios de exclusión

- Expedientes de pacientes cuyos estudios de imagen no estén disponibles para la revisión de signos radiológicos.
- Expedientes de pacientes con otro diagnóstico adicional al cáncer de mama que pueda modificar los hallazgos radiográficos (Otra patología de mama adicional, metástasis a mama de otro órgano)
- Expedientes de pacientes que cuenten con estudio histopatológico con reporte inespecífico o indeterminado.

Criterios de eliminación

- Al tratarse de un estudio transversal sin seguimiento, el estudio no cuenta con criterios de eliminación.

Definición de variables

Independientes.		Dependientes.	
Variable	Escala (intervalo, ordinal, nominal)	Variable	Escala (intervalo, ordinal, nominal)
Edad	Cuantitativa discreta	BIRADS	Ordinal
Motivo del estudio	Cualitativa nominal politómica	Tipo de cáncer (Histología)	Cualitativa nominal politómica
Diabetes	Cualitativa nominal dicotómica	Clasificación molecular	Cualitativa nominal politómica
Hipertensión	Cualitativa nominal dicotómica		
Historia familiar de cáncer	Cualitativa nominal dicotómica		

Independientes.		Independientes.	
Mastografía		Ultrasonido	
Variable	Escala (intervalo, ordinal, nominal)	Variable	Escala (intervalo, ordinal, nominal)
Tamaño del nódulo	Cuantitativa continua	Tamaño del nódulo	Cuantitativa continua
Características del nódulo	Cualitativa nominal politómica	Características del nódulo	Cualitativa nominal politómica
Microcalcificaciones	Cualitativa nominal dicotómica	Orientación del nódulo	Cualitativa nominal politómica
Características de las microcalcificaciones	Cualitativa nominal politómica	Características acústicas	Cualitativa nominal politómica
Distribución de las microcalcificaciones	Cualitativa nominal politómica	Características Doppler del nódulo	Cualitativa nominal politómica
Otros hallazgos	Cualitativa nominal politómica	Calcificaciones	Cualitativa nominal politómica
Adenopatías axilares	Cualitativa nominal dicotómica	Distorsión de la arquitectura	Cualitativa nominal dicotómica
		Adenopatías axilares	Cualitativa nominal dicotómica

Diagrama de flujo



Hoja de captura de datos

NÚMERO DE IDENTIFICACIÓN DEL EXPEDIENTE DEL PACIENTE: _____
FECHA: _____

SOCIODEMOGRÁFICAS

1. Edad: ____ (Número de años)
2. Motivo del estudio:
Chequeo ____ Nódulo ____ Dolor ____ Hinchazón ____ Lesión cutánea ____ Secreción del pezón ____
3. Diabetes Mellitus: Si ____ No ____
4. Hipertensión arterial: Si ____ No ____
5. Cáncer de mama en la familia: Si ____ No ____

MASTOGRAFÍA

6. Tamaño del nódulo en mm ____
7. Características del nódulo:
Irregular ____ Microlobulado ____ Indefinido ____ Espiculado ____ Hiperdenso
8. Microcalcificaciones:
Amorfas ____ Groseras heterogéneas ____ Finas pleomorfas ____ Lineales finas
9. Distribución de microcalcificaciones:
Agrupadas ____ Lineal ____ Segmentaria ____
10. Otros hallazgos:
Distorsión de la arquitectura ____ Asimetría en desarrollo ____ Conducto dilatado solitario ____
Retracción cutánea ____ Retracción del pezón ____ Engrosamiento cutáneo ____
11. Adenopatías axilares Si ____ No ____

ULTRASONIDO

12. Tamaño del nódulo en mm ____
13. Características del nódulo:
Irregular ____ Microlobulado ____ Indefinido ____ Espiculado ____ Angulado ____
14. Orientación del nódulo
Paralelo ____ Antiparalelo ____
15. Características acústicas
Reforzamiento acústico posterior ____ sombra acústica posterior ____
16. Características Doppler del nódulo
Vascularidad ausente ____ Vascularidad interna ____ Vascularidad anular
17. Calcificaciones
Intranodulares ____ Extra nodulares ____ Intraductales ____
18. Distorsión de la arquitectura Si ____ No ____
19. Presencia o ausencia de adenopatías axilares Si ____ No ____

DIAGNÓSTICO

BIRADS _____

Tipo de cáncer:

- Carcinoma ductal in situ
- Carcinoma invasivo
- Carcinoma lobulillar invasivo
- Otros

Por clasificación molecular:

- Basal
- Luminal A
- Luminal B
- HER-2

Calendario

Actividades	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre
Revisión bibliográfica	■							
Elaboración de protocolo			■					
Obtención de la información						■		
Procesamiento y análisis de datos							■	
Elaboración de informe final								■
Divulgación de los resultados								■

Recursos

Recursos humanos

- Investigador: Mariana Leal García
Actividad asignada: Revisión bibliográfica, recolección de datos, crear la base de datos y reporte de resultados
Número de horas por semana que dedicará a la investigación: 14 a 20 hrs.
- Investigador: Lilian Mónica Navarro García
Actividad asignada: Revisor de todos los pasos, reportes y resultados
Número de horas por semana que dedicará a la investigación: 10 hrs.
- Investigador: William Alberto Herrera Azarcoya
Actividad asignada: Revisor de reportes.
Número de horas por semana que dedicará a la investigación: 10 hrs.

Recursos materiales

Los recursos que se requiere adquirir son: equipo de cómputo para interpretación, laptop, programa de microsoft word, excel y powerpoint, lápices, plumas, hojas en blanco y libretas.

Recursos financieros

No se utilizarán recursos financiados. Los recursos se obtendrán del área de Imagenología de Médica Sur y personales de cada investigador.

VALIDACION DE DATOS

La normalidad de la distribución de las variables cuantitativas de interés se establecerá con la prueba de Kolmogorov-Smirnov o Shapiro-Wilks, se optará por un análisis estadístico de distribución libre (medianas) o medias en función de la simetría. La dispersión de la muestra se hará con rangos o desviación estándar en función de la normalidad. Para variables cualitativas se emplearán proporciones.

Para la estadística inferencial se utilizará la prueba T de Student para las variables escalares de muestras independientes. Para determinar asociación y correlación se empleará el coeficiente de correlación Phi para dicotómicas. La comparación de medianas independientes se realizará con la prueba U de Mann-Whitney. La prueba Chi² se utilizará para la comparación de proporciones de las variables categóricas dicotómicas. Se considera significativo un valor de $p < 0.05$.

Los datos se procesarán con el programa SPSS versión 25.0 de IBM para el Sistema operativo MacOs High Sierra.

Presentación de resultados

La presentación de los resultados se hará de la siguiente manera:

- Redacción de los resultados para la estadística descriptiva e inferencial con medidas de tendencia central, dispersión, medidas de certeza e intervalos de confianza cuando aplique.
- Tablas

CONSIDERACIONES ÉTICAS Y PROTECCION DE DATOS

Según definición de la Ley General de Salud en el capítulo de Investigación, es un estudio de riesgo menor al mínimo que requiere la revisión de expedientes clínicos.

El uso de consentimiento informado no es aplicable debido a que no habrá intervención o interacción con el paciente.

Los datos personales en los expedientes de los pacientes, como nombre y número de identificación, serán confidenciales asignándoles una clave de al menos cuatro dígitos conformado por el año de la biopsia asociado a otros dígitos que indicarán el número en la lista de casos. Los datos sociodemográficos serán útiles para la determinación estadística y no se usarán ni almacenarán otros datos personales.

La elaboración de este protocolo de investigación está realizada bajo la normatividad vigente que a continuación se enuncia:

- Declaración Universal De Los Derechos Humanos (ONU, 1948).
- Código de Nuremberg (1947).
- Declaración de Helsinki (2010).
- Código Internacional De Ética Médica (Sidney 1968).
- Declaración de Ginebra Relativa al Juramento De Fidelidad Profesional del Médico (Sidney 1968).
- Declaración sobre los Derechos del Paciente (Bali 1995).
- Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación en Salud en México (1983-1988 en el Plan Nacional de Desarrollo).
- Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos título primero, capítulo I De las Garantías Individuales.
- International Conference on Harmonization (ICH) of Good clinical practice (GCP) (2013).

DESCRIPCION DE PROCEDIMIENTOS

Se elegirán como candidatas a participar en el estudio los expedientes de pacientes con cáncer de mama que sean valoradas en el Hospital Médica Sur que cumplan todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión. Se obtendrán los expedientes clínicos de estas pacientes en búsqueda de las variables de interés y se incluirán aquellas que cumplan con el registro de todas éstas. Las pacientes se incluirán en forma consecutiva hasta obtener el tamaño de muestra calculado.

Las pacientes incluidas deberán contar con estudio histopatológico que reporte la variante histopatológica y estudio genético. Las pacientes deberán contar con mastografía y ultrasonido de mama al momento del diagnóstico. Ambos estudios serán valorados por un médico radiólogo especialista en patología de mama que determinará y cotejará si existe o no la presencia de los siguientes hallazgos radiológicos en la mastografía.

1. *Tamaño del nódulo en mm*

2. *Características del nódulo:*

- *irregular/microlobulado/indefinido/espículado/hiperdenso*

3. *Microcalcificaciones:*

- *amorfas/groseras heterogéneas/finas pleomorfas/lineales finas*

4. *Distribución de microcalcificaciones:*

- *agrupadas/lineal/segmentaria*

5. *Otros hallazgos:*

- *distorsión de la arquitectura/asimetría en desarrollo/conducto dilatado solitario/retracción cutánea/retracción del pezón/engrosamiento cutáneo*

6. *Presencia o ausencia de adenopatías axilares*

El mismo radiólogo evaluará los ultrasonidos de mama de las pacientes en búsqueda de los siguientes hallazgos:

1. *Tamaño del nódulo en mm*
2. *Características del nódulo*
 - *irregular/indefinido/angulado/microlobulado/espiculado*
3. *Orientación del nódulo*
 - *paralelo/antiparalelo*
4. *Características acústicas*
 - *reforzamiento acústico posterior/sombra acústica posterior*
5. *Características Doppler del nódulo*
 - *vascularidad ausente/vascularidad interna/vascularidad anula*
6. *Calcificaciones*
 - *intranodulares / extra nodulares / intraductales*
7. *Distorsión de la arquitectura*
8. *Presencia o ausencia de adenopatías axilares*

El radiólogo estará cegado para la evaluación de estos estudios, por lo tanto, no tendrá acceso a los datos del expediente del paciente o su historia previa para evitar su sesgo. El mismo radiólogo será el evaluador de todos los estudios incluidos en este protocolo. El evaluador completará un documento de evaluación en físico que incluye todas las variables a evaluar. Cada documento contará con un número de identificación como parte del cegamiento. A los expedientes de pacientes se les asignará un número en forma ascendente para su identificación. El ciego podrá romperse una vez que el evaluador haya completado el formato y la información registrada no podrá ser cambiada a posteriori.

Los datos serán vaciados en una base de datos electrónica y será posteriormente exportada a un paquete de datos estadístico para su análisis.

RESULTADOS

Se incluyeron 66 pacientes en el estudio y son los que se muestran en el análisis estadístico. La prueba de normalidad de kolmogorov smirnov mostró una distribución normal de la población.

La media de edad de la muestra fue de 56.7 años (DE 13.7). El motivo de consulta más frecuente fue la presencia de un nódulo con el 56.1% de los casos (n=37), seguido del chequeo general con el 37.9% de los casos (n=25). Respecto a los comórbidos, el 4.5% de los pacientes presentó diabetes (n=3), 9.1% hipertensión (n=6). El 21.2% de los pacientes tenían historia familiar de cáncer (n=14).

El BIRADS más frecuente fue el 5 con el 57.6% de la muestra (n=38) seguido del 4C con el 30.3% (n=20). El tipo de cáncer más común fue el invasivo con el 83.3% (n=55) y la clasificación molecular más frecuente fue Luminal A con el 40.9% de los casos (n=27), seguido de luminal B con el 36.4% de los casos (n=24). La media de tamaño de la tumoración fue de 19.7 (DE 11.4).

Los hallazgos a la mastografía se enlistan en la tabla 1.

TABLA 1. Hallazgos encontrados en la mastografía.

Hallazgo	n	%
NÓDULO		
Irregular	18	27.3
Microlobulado	3	4.5
Indefinido	11	16.7
Espiculado	15	22.7
Hiperdenso	19	28.8

MICROCALCIFICACIONES		
Amorfas	7	10.6
Groseras	2	3
Pleomorfas	10	15.2
Lineales finas	5	7.6
DISTRIBUCIÓN		
Agrupadas	14	21.2
Lineal	2	3
Segmentaria	5	7.6
OTROS		
Distorsión	12	18.2
Asimetría	7	10.6
Conducto dilatado	1	1.5
Retracción cutánea	5	7.6
Retracción del pezón	6	9.1
Engrosamiento cutáneo	8	12.1
Adenopatías	21	31.8

Los hallazgos al ultrasonido se muestran en la tabla 2.

TABLA 2. Hallazgos encontrados en el USG.

Hallazgo	n	%
NÓDULO		
Irregular	50	75.8
Microlobulado	9	13.6
Indefinido	9	13.6
Espiculado	28	42.4
Angulado	19	28.8
ORIENTACIÓN		
Paralela	33	50
Antiparalela	33	50
REFORZAMIENTO		
Reforzamiento acústico	18	27.3
Sombra acústica	45	68.2
DOPPLER		
Ausente	32	48.5
Interna	21	31.8
Anular	11	16.7

CALCIFICACIONES		
Intranodulares	10	15.2
Extranodulares	1	1.5
Intraductales	0	0
OTROS		
Distorsión	23	34.8
Adenopatías	19	28.8

Respecto a los signos en la mastografía, el nódulo microlobulado fue el único que mostró diferencias estadísticamente significativas entre grupos ($p=0.045$). Respecto a las microcalcificaciones en la mastografía, las groseras fueron las únicas con una diferencia estadísticamente significativa entre grupos ($p=0.007$). La distribución y otros signos no mostraron asociarse a un tipo específico histológico. Los signos mastográficos divididos por grupo histopatológico se enlistan en la tabla 3.

TABLA 3. Hallazgos encontrados en la mastografía divididos por grupo histopatológico.

Hallazgo	Carcinoma ductal	Carcinoma lobulillar	Carcinoma invasivo	p
NÓDULO, n (%)				
Irregular	0 (0)	1 (12.5)	17 (30.9)	0.305
Microlobulado	1 (33.3)	0 (0)	2 (3.6)	0.045
Indefinido	0 (0)	2 (25)	9 (16.4)	0.605
Espiculado	0 (0)	1 (12.5)	14 (25.5)	0.451

Hiperdenso	1 (33.3)	2 (25)	16 (29.1)	0.957
MICROCALCIFICACIONES, n (%)				
Amorfas	0 (0)	1 (12.5)	6 (10.9)	0.822
Groseras	1 (33.3)	0 (0)	1 (1.8)	0.007
Pleomorfas	1 (33.3)	1 (12.5)	8 (14.5)	0.660
Lineales finas	1 (33.3)	0 (0)	4 (7.3)	0.173
DISTRIBUCIÓN, n (%)				
Agrupadas	1 (33.)	2 (25)	11 (20)	0.827
Lineal	0 (0)	0 (0)	2 (3.6)	0.814
Segmentaria	1 (33.3)	0 (0)	4 (7.3)	0.173
OTROS, n (%)				
Distorsión	1 (33.3)	2 (25)	9 (16.4)	0.659
Asimetría	0 (0)	2 (25)	5 (9.1)	0.327
Conducto dilatado	0 (0)	0 (0)	1 (1.8)	0.903
Retracción cutánea	0 (0)	0 (0)	5 (9.1)	0.582
Retracción del pezón	0 (0)	1 (12.5)	5 (9.1)	0.814
Engrosamiento cutáneo	0 (0)	0 (0)	8 (14.5)	0.402
Adenopatías	0 (0)	1 (12.5)	20 (36.4)	0.192

Ninguno de los hallazgos al ultrasonido mostró diferencias entre grupos histopatológicos. Los hallazgos por ultrasonido se muestran en la tabla 4.

TABLA 4. Hallazgos encontrados en el ultrasonido divididos por grupo histopatológico.

Hallazgo	Carcinoma ductal	Carcinoma lobulillar	Carcinoma invasivo	p
NÓDULO, n (%)				
Irregular	1 (33.3)	6 (75)	43 (78.2)	0.21
Microlobulado	0 (0)	1 (12.5)	8 (14.5)	0.771
Indefinido	0 (0)	2 (25)	7 (12.7)	0.499
Espiculado	0 (0)	3 (37.5)	25 (45.5)	0.287
Angulado	0 (0)	1 (12.5)	18 (32.7)	0.264
ORIENTACIÓN, n (%)				
Paralela	0 (0)	5 (62.5)	28 (50.9)	0.172
Antiparalela	1 (33.3)	4 (50)	27 (49.1)	0.865
REFORZAMIENTO, n (%)				
Reforzamiento acústico	0 (0)	1 (12.5)	17 (30.9)	0.305
Sombra acústica	1 (33.3)	7 (87.5)	37 (67.3)	0.215
DOPPLER, n (%)				
Ausente	1 (33.3)	4 (50)	27 (49.1)	0.865
Interna	0 (0)	2 (25)	19 (34.5)	0.415
Anular	0 (0)	2 (25)	9 (16.4)	0.605
CALCIFICACIONES, n (%)				

Intranodulares	0 (0)	0 (0)	10 (18.2)	0.308
Extranodulares	0 (0)	0 (0)	1 (1.8)	0.903
Intraductales	0 (0)	0 (0)	0 (0)	*
OTROS, n (%)				
Distorsión	2 (66.7)	4 (50)	17 (30.9)	0.283
Adenopatías	0 (0)	0 (0)	19 (34.5)	0.069

El conducto dilatado mostró una asociación estadísticamente significativa con la clasificación molecular basal ($p=0.036$). Las adenopatías por mastografía se asociaron al HER-2 y basal ($p=0.001$). Las características a la mastografía divididas por grupo se muestran en la tabla 5.

TABLA 5. Hallazgos encontrados en la mastografía divididos por grupo molecular.

Hallazgo	Basal	Luminal A	Luminal B	HER-2	p
NÓDULO, n (%)					
Irregular	3 (42.9)	5 (18.5)	7 (29.2)	3 (37.5)	0.500
Microlobulado	0 (0)	0 (0)	3 (12.5)	0 (0)	0.139
Indefinido	3 (42.9)	3 (11.1)	4 (16.7)	1 (12.5)	0.245
Espiculado	0 (0)	5 (18.5)	6 (25)	4 (50)	0.122
Hiperdenso	2 (28.6)	7 (25.9)	7 (29.2)	3 (37.5)	0.939

MICROCALCIFICACIONES, n (%)					
Amorfas	2 (28.6)	3 (11.1)	1 (4.2)	1 (12.5)	0.325
Groseras	0 (0)	0 (0)	1 (4.2)	1 (12.5)	0.307
Pleomorfas	0 (0)	2 (7.4)	7 (29.2)	1 (12.5)	0.101
Lineales finas	1 (14.3)	0 (0)	3 (12.5)	1 (12.5)	0.287
DISTRIBUCIÓN, n (%)					
Agrupadas	2 (28.6)	5 (18.5)	5 (20.8)	2 (25)	0.937
Lineal	0 (0)	0 (0)	2 (8.3)	0 (0)	0.307
Segmentaria	0 (0)	0 (0)	3 (12.5)	2 (25)	0.069
OTROS, n (%)					
Distorsión	1 (14.3)	5 (18.5)	4 (16.7)	2 (25)	0.948
Asimetría	2 (28.6)	3 (11.1)	1 (4.2)	1 (12.5)	0.325
Conducto dilatado	1 (14.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.036
Retracción cutánea	1 (14.3)	0 (0)	3 (12.5)	1 (12.5)	0.287
Retracción del pezón	1 (14.3)	2 (7.4)	2 (8.3)	1 (12.5)	0.930
Engrosamiento cutáneo	1 (14.3)	1 (3.7)	5 (20.8)	1 (12.5)	0.316
Adenopatías	5 (71.4)	3 (11.1)	7 (29.2)	6 (75)	0.001

Finalmente, el nódulo microlobulado mostró una asociación estadísticamente significativa con el grupo molecular basal ($p=0.004$). Por otra parte, la sombra acústica mostró una asociación con el Luminal A y B ($p=0.003$). De la misma manera

las adenopatías por ultrasonido se asociaron a HER-2 y basal ($p=0.001$). Las características al ultrasonido por grupo molecular se muestran en la tabla 6.

TABLA 6. Hallazgos encontrados en el ultrasonido divididos por grupo molecular.

Hallazgo	Basal	Luminal A	Luminal B	HER-2	p
NÓDULO, n (%)					
Irregular	5 (71.4)	22 (81.5)	18 (75)	5 (62.5)	0.723
Microlobulado	4 (57.1)	2 (7.4)	3 (12.5)	0 (0)	0.004
Indefinido	2 (28.6)	3 (11.1)	3 (12.5)	1 (12.5)	0.681
Espiculado	0 (0)	14 (51.9)	9 (37.5)	5 (62.5)	0.053
Angulado	2 (28.6)	8 (29.6)	8 (33.3)	1 (12.5)	0.732
ORIENTACIÓN, n (%)					
Paralela	5 (71.4)	12 (44.4)	11 (45.8)	5 (62.5)	0.515
Antiparalela	2 (28.6)	16 (59.3)	11 (45.8)	3 (37.5)	0.420
REFORZAMIENTO, n (%)					
Reforzamiento acústico	5 (71.4)	4 (14.8)	5 (20.8)	4 (50)	0.009
Sombra acústica	1 (14.3)	23 (85.2)	17 (70.8)	4 (50)	0.003
DOPPLER, n (%)					
Ausente	2 (28.6)	14 (51.9)	11 (45.8)	5 (62.5)	0.587
Interna	2 (28.6)	8 (29.6)	9 (37.5)	2 (25)	0.891
Anular	3 (42.9)	5 (18.5)	2 (8.3)	1 (12.5)	0.185

CALCIFICACIONES, n (%)					
Intranodulares	1 (14.3)	2 (7.4)	4 (16.7)	3 (37.5)	0.220
Extranodulares	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0.690
Intraductales	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	*
OTROS, n (%)					
Distorsión	1 (14.3)	8 (29.6)	10 (41.7)	4 (50)	0.403
Adenopatías	4 (57.1)	2 (7.4)	7 (29.2)	6 (75)	0.001

Respecto al tamaño del nódulo, no se encontraron diferencias entre los diferentes grupos histopatológicos ($F=0.435$, $p=0.649$). De igual forma no existieron diferencias estadísticamente significativas entre el tamaño y los diferentes grupos moleculares ($F=1.383$, $p=0.256$) (Tablas 7 y 8).

TABLA 7. Tamaño del nódulo distribuido por grupo histopatológico.

Hallazgo	Carcinoma ductal	Carcinoma lobulillar	Carcinoma invasivo	p
Tamaño, media (DE)	13.6	20.13	20	0.649

TABLA 8. Tamaño del nódulo distribuido por grupo molecular.

Hallazgo	Basal	Luminal A	Luminal B	HER-2	p
Tamaño, media (DE)	25.8	16.81	20.88	20.75	0.256

DISCUSIÓN

El cáncer de mama representa la neoplasia maligna más frecuente a nivel mundial, la cual muestra tendencia continua al incremento (3), y que aunado a lo heterogénea que esta condición puede ser, por su variabilidad en comportamiento, respuesta al tratamiento, apariencia morfológica y características moleculares, se ha convertido en una condición con importante peso a nivel social y económico (2).

En la practica actual el inicio del manejo clínico del cáncer de mama, depende de los resultados obtenidos en estudios de histopatología e inmunohistoquímica, que permitirán categorizar la estirpe y clasificación molecular para planear una estrategia de tratamiento específica, predecir el comportamiento de la enfermedad y el pronóstico de cada paciente. Sin embargo, la toma de biospia es un procedimiento invasivo que conlleva riesgos y posibles complicaciones, se debe tener en cuenta de igual manera que el resultado depende del manejo y procesamiento del tejido lo que puede resultar en falsos negativos si esto no fue realizado de manera adecuada y finalmente, que son pruebas generalmente de alto costo y que no están ampliamente disponibles, sobre todo en países en subdesarrollo y vías de desarrollo (21).

Al contar con métodos de imagen no invasivos, como el ultrasonido y mastografía, que aportan datos específicos sobre el riesgo de padecer cáncer de mama, algunos estudios han logrado identificar la relación que existe entre las características radiológicas y los resultados histológicos y moleculares, que a pesar de que no buscan sustituir a estos últimos, aportan información valiosa para el diagnóstico y tratamiento de este padecimiento, sobre todo en situaciones donde no se tiene acceso a los estudios de histopatología e inmunohistoquímica.

En nuestro estudio retrospectivo se analizó la asociación que existe entre los hallazgos de sospecha por ultrasonido y mastografía con los tipos histológicos y subtipos moleculares del cáncer de mama, encontrando de manera coincidente que al igual que la bibliografía consultada, existe correlación significativa entre algunos

de los hallazgos ultrasonográficos, como los márgenes del nódulo, los efectos acústicos posteriores y la presencia o no de adenopatías con el estado de receptores hormonales, así como de algunos hallazgos mastográficos, como los márgenes del nódulo y las microcalcificaciones, con la estirpe histopatológica. Por otro parte, la orientación del nódulo, las características Doppler y el tipo de calcificaciones por ultrasonido, así como la distribución de las microcalcificaciones por mastografía no mostraron ninguna asociación significativa con el tipo de tumor.

Se determinó que los nódulos que por ultrasonido mostraron sombra acústica posterior tenían una relación estadísticamente significativa con los Luminal A y Luminal B, hallazgo similar al reportado por el trabajo hecho por Rashmi et al y Tandon et al (21) (22), quienes reportaron que los tumores con sombra acústica posterior tienen hasta 25 veces más probabilidades de ser positivos a receptores hormonales. La positividad de estos receptores determina un pronóstico favorable debido al bajo índice proliferativo de estos subtipos y a la gran afinidad por su tratamiento específico. Por otro lado, el reforzamiento acústico posterior se vio asociado significativamente al subtipo basal o triple negativo, subtipo más agresivo con rápido crecimiento y necrosis, hallazgo semejante al reportado por Shin et al (23).

Los resultados mencionados son consistentes con los reportados por estudios previos, y adicionalmente en nuestro estudio se observó que la presencia de adenopatías, tanto por ultrasonido como por mastografía estaba significativamente relacionado con los subtipos basal y HER2, esto puede estar asociado al característico crecimiento rápido y comportamiento agresivo de estos subtipos, que conlleva a la rápida diseminación e invasión de las células tumorales a los tejidos adyacentes, vasos sanguíneos y linfáticos (24).

Se observó también que ninguno de los hallazgos ultrasonográficos tuvo relación significativa con la estirpe histológica, únicamente en la mastografía se identificó asociación de los nódulos microlobulados y las calcificaciones groseras heterogeneas con la estirpe ductal.

El estudio cuenta con algunas limitaciones; la población estudiada fue menor a la analizada en la bibliografía consultada, sin embargo, consideramos que la muestra fue representativa y los hallazgos más característicos fueron coincidentes con los reportados con estudios de mayor población e impacto. En nuestra muestra el tamaño del nódulo no fue asociado de manera significativa a estirpe ni subtipo molecular, y esto puede deberse a que el 56% de nuestra población acudió a estudio de diagnóstico por la presencia de un nódulo palpable, esto implica que más de la mitad de la población eran pacientes sintomáticas y el tamaño de nódulo en ellas sería de mayor tamaño de manera generalizada y esperada, limitando el escrutinio de un nódulo en estadio temprano (no palpable), para poder asignarlo a un estirpe específica; por lo que contar con una población que se distribuya por igual en el motivo del estudio por tamizaje únicamente, contribuiría a eliminar este sesgo.

CONCLUSIONES

Asociar los signos radiológicos de sospecha por mastografía y ultrasonido a su probable tipo histológico y molecular puede complementar la planeación para el abordaje clínico y terapéutico de las pacientes con alta sospecha de cáncer de mama. Y aun considerando que en nuestro estudio algunas de las variables no fueron significativas para esta asociación, debido a factores que modificaron la población de estudio; asociar los signos radiológicos al posible desenlace histológico y molecular puede aportar información valiosa en los centros diagnósticos y de salud donde no se tenga al alcance el equipo y personal especializado para realizar biopsias y/o estudios anatomopatológicos específicos, ya que el buen valor predictivo de algunos signos radiológicos asegura confiabilidad para orientar al clínico sobre el grado histológico y comportamiento esperado en cada caso.

REFERENCIAS

1. American Cancer Society. About Breast Cancer. Am Cancer Soc Cancer Facts Fig Atlanta, Ga Am Cancer Soc [Internet]. 2017;1–19. Available from: <http://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/about/what-is-breast-cancer.html>
2. INEGI. Estadísticas a propósito del día Mundial contra el Cáncer. Infocancer Mex [Internet]. 2018;1–13. Available from: <http://www.infocancer.org.mx/?c=cancer-cifras&a=estadisticas-2018>
3. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. Estimated number of incident cases and deaths worldwide, both sexes, all ages. Globocan 2020 [Internet]. 2020;800. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/>
4. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209–49.
5. Roberts S, Peyman S, Speirs V. Current and Emerging 3D Models to Study Breast Cancer. Vol. 1152, Advances in Experimental Medicine and Biology. 2019. 413–427 p.
6. DeSantis C, Siegel R, Bandi P, Jemal A. Breast cancer statistics, 2011. CA Cancer J Clin. 2011;61(6):408–18.
7. International T, Epidemiology C, Monica M, Wagner C Von, Abel GA, Mcphail S, et al. Typical and atypical presenting symptoms of breast cancer and their associations with diagnostic intervals : Evidence from a national audit of cancer diagnosis. Cancer Epidemiol [Internet]. 2017;48:140–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.canep.2017.04.010>
8. Michaelson JS, Shih YT, Walter LC, Church TR, Lortet-tieulent J, Andrews K, et al. Breast Cancer Screening for Women at Average Risk 2015 Guideline Update From the American Cancer Society. JAMA - J Am Med Assoc. 2015;314(15):1599–614.
9. Majid AS, De Paredes ES, Doherty RD, Sharma NR, Salvador X. Missed Breast Carcinoma: Pitfalls and Pearls. Radiographics. 2003;23(4):881–95.
10. Patel TA, Puppala M, Ogunti RO, Ensor JE, He T, Shewale JB, et al. Correlating mammographic and pathologic findings in clinical decision support using natural language processing and data mining methods. Cancer. 2017;123(1):114–21.

11. Malhotra GK, Zhao X, Band H, Band V. Histological , molecular and functional subtypes of breast cancers. *Cancer Biol Ther.* 2010;9:55–60.
12. Li CI, Uribe DJ, Daling JR. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. 2005;10:46–52.
13. Weigelt B, Reis-Filho JS. Histological and molecular types of breast cancer: Is there a unifying taxonomy? *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. 2009;6(12):718–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrclinonc.2009.166>
14. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98(19):10869–74.
15. Scoggins M, Krishnamurthy S, Santiago L, Yang W. Lobular Carcinoma In Situ of the Breast. Clinical, Radiological, and Pathological Correlation. *Acad Radiol.* 2013;20(4):463–70.
16. Ko ES, Lee BH, Kim HA, Noh WC, Kim MS, Lee SA. Triple-negative breast cancer: Correlation between imaging and pathological findings. *Eur Radiol.* 2010;20(5):1111–7.
17. Di Nubila B, Cassano E, Urban LABD, Fedele P, Abbate F, Maisonneuve P, et al. Radiological features and pathological-biological correlations in 348 women with breast cancer under 35 years old. *Breast.* 2006;15(6):744–53.
18. Wang X, Chao L, Chen L, Tian B, Ma G, Zang Y, et al. Correlation of mammographic calcifications with HER-2/neu overexpression in primary breast carcinomas. *J Digit Imaging.* 2008;21(2):170–6.
19. Seo BK, Pisano ED, Kuzimak CM, Koomen M, Pavic D, Lee Y, et al. Correlation of HER-2/neu Overexpression With Mammography and Age Distribution in Primary Breast Carcinomas. *Acad Radiol.* 2006;13(10):1211–8.
20. Wang Y, Ikeda DM, Narasimhan B, Longacre TA, Bleicher RJ, Pal S, et al. Estrogen receptor-negative invasive breast cancer: Imaging features of tumors with and without human epidermal growth factor receptor type 2 overexpression. *Radiology.* 2008;246(2):367–75.
21. Rashmi, S., et al. "Predicting the molecular subtype of breast cancer based on mammography and ultrasound findings." *The Indian journal of radiology & imaging* 28.3 (2018): 354.

22. Tandon, Anupama, et al. "Role of Sonography in Predicting the Hormone Receptor Status of Breast Cancer: A Prospective Study." *Journal of Diagnostic Medical Sonography* 34.1 (2018): 3-14.
23. Shin, Hee Jung, et al. "Correlation between mammographic and sonographic findings and prognostic factors in patients with node-negative invasive breast cancer." *The British journal of radiology* 84.997 (2011): 19-30.
24. Guo, Qiang, et al. "Ultrasound features of breast cancer for predicting axillary lymph node metastasis." *Journal of Ultrasound in Medicine* 37.6 (2018): 1354-1353.