





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

Dr. Aquiles Rafael Ayala Ruiz.  
Jefe de Enseñanza del Centro Médico ABC.

Dr. Marco Antonio Téliz Meneses.  
Profesor Titular del Curso de Especialización de  
Imagenología Diagnóstica y Terapéutica.  
Jefe del Departamento de Radiología e Imagen.  
Campus Observatorio.

Dr. Manuel Guerrero Hernández.  
Profesor Adjunto del Curso de Especialización de  
Imagenología Diagnóstica y Terapéutica.

Dra. Paola González Balboa.  
Sinodal.  
Médico Adscrito de  
Imagenología Diagnóstica y Terapéutica.

Dra. Laura Margarita Sánchez García.  
Sinodal.  
Médico Adscrito de  
Imagenología Diagnóstica y Terapéutica.

Dr. Rafael Choza Chenhalls.  
Sinodal.  
Jefe del Departamento de Radiología e Imagen  
Campus Santa Fe.

Dra. Natalia Montoya Mendoza.  
Sinodal.  
Médico Adscrito de  
Imagenología Diagnóstica y Terapéutica.

## ÍNDICE

I. Marco teórico .....	4
II. Planteamiento del problema .....	16
III. Pregunta de investigación .....	17
IV. Justificación .....	17
V. Objetivos .....	18
VI. Metodología .....	18
VII. Recursos .....	20
VIII. Consideraciones éticas .....	20
IX. Resultados .....	20
X. Discusión .....	22
XI. Conclusiones .....	27
XII. Referencias bibliográficas .....	28

## I. MARCO TEÓRICO.

Aunque no se cuenta con datos confiables respecto al riesgo de la mujer mexicana para desarrollar cáncer de mama, en México esta patología es la principal causa de muerte en mujeres por tumores malignos. En el año 2015 fue responsable de 6,273 muertes de mujeres, al comparar con cifras del 2010 se incrementó un 19% y respecto al 2005 el incremento fue de 32%. La tasa de mortalidad en el 2013 fue del 14 por cada 100,000 mujeres, la cual se incrementa con la edad hasta llegar a 63 por cada 100,000 en el grupo de 80 años y más.<sup>1,2</sup>

Al igual que en Estados Unidos, en México el cáncer de mama representa la principal causa de tumores malignos en mujeres<sup>2,3</sup>. La probabilidad de desarrollar cáncer mamario invasivo en la mujer norteamericana varía según la edad desde el 1.9% (1 de cada 53 mujeres) de los 0-49 años hasta el 6.7% (1 de cada 15 mujeres) en el grupo de 70 años y más. La probabilidad para desarrollar cáncer para todas las edades es del 12.3% (1 de cada 8 mujeres)<sup>3</sup>. La incidencia reportada del 2007 al 2011 en el grupo de mujeres hispanas fue de 91.6 por cada 100,000 y la mortalidad fue de 14 por cada 100,000 mujeres<sup>3,4</sup>, lo cual concuerda con la tasa de mortalidad reportadas por INEGI en el 2013.

Los factores de riesgo establecidos para desarrollar cáncer de mama se dividen en cuatro principales grupos<sup>3,5</sup>: 1) Biológicos (no modificables). Sexo femenino, envejecimiento, antecedente personal o familiar de cáncer de mama en madre, hijas o hermanas, antecedentes de hallazgos de hiperplasia ductal atípica, cicatriz radial o carcinoma lobulillar "in situ" por biopsia. Vida menstrual mayor a 40 años (menarca antes de los 12 años y menopausia después de los 52 años). Densidad mamaria. Ser portadora de los genes *BRCA1* o *BRCA2*. 2) Ambientales. Exposición a radiaciones ionizantes. 3) Relacionados a la historia reproductiva. Nuligesta, primer embarazo a

término después de los 30 años de edad, terapia hormonal en la perimenopausia o posmenopausia por más de 5 años. 4) Relacionados al estilo de vida (modificables). Alimentación rica en carbohidratos y baja en fibra. Dieta rica en grasas, obesidad, sedentarismo, consumo de alcohol mayor a 15 g/día y tabaquismo.

México ha experimentado un proceso de transición demográfica acelerado, la pirámide poblacional se ha modificado secundario a múltiples factores sociales, políticos, económicos, etcétera. En la actualidad el grupo de mujeres mayores a 35 años representa el 40% del total de mujeres, siendo que en 1970 representaba el 23% del total de mujeres mexicanas. La tendencia es que la población continúe envejeciendo y por ende se incrementa la proporción de mujeres en riesgo. Por lo anterior es crucial un programa de detección oportuna ya que, según la Norma Oficial Mexicana Para la prevención, Diagnóstico, Tratamiento, Control y Vigilancia Epidemiológica del Cáncer de Mama (NOM-041-SSA2-2011) un programa de tamizaje organizado y realizado de manera óptima tiene el potencial de reducir entre el 20 y 40% la tasa de mortalidad y la carga de la enfermedad en la población en riesgo<sup>5</sup>.

### **Anatomía.**

El estudio de la anatomía mamaria es crucial para comprender la génesis del cáncer. La mama es una glándula exocrina que se compone de 15 a 20 lóbulos/segmentos que drenan a través de su propio conducto al pezón. Los dos tercios superiores de la glándula se encuentran encima del músculo pectoral mayor, las porciones laterales descansan sobre el músculo serrato anterior y el borde inferior sobre el oblicuo externo. La cola de Spence se refiere a la extensión de la mama a la axila. La glándula mamaria se compone de tejido glandular (unidad lobulillar ductal terminal, ductos), estroma (grasa, tejido conectivo, ligamentos de Cooper, vasos sanguíneos, linfáticos y nervios), piel (grosor variable de 0.5 – 2 mm) y complejo areola pezón. Para su estudio,

la mama se divide en tres zonas/espacios los cuales contienen estructuras características: 1) Premamario. Se delimita anterior por la piel y posterior por la fascia mamaria anterior. Contiene grasa, vasos sanguíneos y los ligamentos de Cooper. 2) Mamario. Se localiza entre las fascias mamarias anterior y posterior. Contiene la mayoría del tejido glandular, cantidad variable de grasa y tejido conectivo. 3) Retromamario. Delimitado por la fascia mamaria posterior y la pared abdominal. Contiene grasa y ligamentos suspensorios posteriores que se encargan de anclar la mama a la pared torácica<sup>6</sup>.

### **Clasificación patológica y fenotipo inmunohistoquímico.**

El cáncer de mama se clasifica en invasivo e “in situ”, según si las células malignas traspasan la membrana basal o no.

- El carcinoma “in situ” puede ser ductal o lobulillar dependiendo de la estructura anatómica involucrada, en el carcinoma ductal in situ (CDIS) las células tumorales se encuentran en el sistema ductal lactífero extralobulillar. El carcinoma lobulillar in situ (CLIS) no es considerado un carcinoma propiamente, sino una lesión atípica de riesgo.

- El cáncer de mama infiltrante se estratifica según la escala TNM (apéndice 1) y se clasifica en tres etapas: temprana (I, IIa, IIb), localmente avanzada (IIIa, IIIb y IIIc) y avanzada (IV). Los carcinomas infiltrantes representan el mayor porcentaje de cánceres en la glándula mamaria. El tipo más común de carcinoma invasor es el ductal no especificado de otra manera, o “not otherwise specified”(NOS), que representa el 60-80% del total, seguido del carcinoma lobulillar invasor, que constituye el 15%, y otros menos frecuentes, como los tipos medular, mucinoso, papilar y tubular.

La clasificación tradicional del cáncer de mama se basaba únicamente en el tamaño del tumor, el grado de invasión local y la presencia o ausencia de adenopatía axilar, actualmente la clasificación se enfoca en características histopatológicas de las células tumorales que permiten la identificación de

subgrupos con diferente pronóstico y respuesta a terapia sistémica. Para fines clínicos, actualmente el cancer de mama se divide en 2 grupos principales y 4 subtipos, de acuerdo a la expresión positiva o negativa de receptores hormonales, para estrógeno (ER) o para progesterona (PR), y/o el origen de las células epiteliales. Cuando las células tumorales manifiestan características similares a las células epiteliales que recubren los conductos lactíferos, se conocen como tumores luminales. Por otro lado, cuando las células cancerígenas expresan características más similares a las células mioepiteliales, también conocidas como células basales, que recubren la superficie interna de la membrana basal, el cáncer se cataloga dentro del subgrupo basal. Los tumores luminales característicamente muestran receptores hormonales positivos, los tumores luminal A se definen por receptores ER positivos y por ser de bajo grado histológico y los luminal B, también son ER positivo, pero suelen ser de alto grado histológico. Por otra parte, el grupo de receptores hormonales negativos tiene 2 subtipos, los que presentan sobreexpresión de HER2 y los de tipo basal. Los HER2 positivo muestran amplificación y alta expresión del gen HER2 y por último, los tipo basal que son negativos para receptores de ER y PR, que no muestran amplificación de HER2(-) y que además, muestran sobreexpresión de ciertos oncogenes. Esta clasificación brinda información pronóstica y terapéutica de gran importancia, los receptores para ER son útiles para predecir la respuesta a tratamiento endócrino como la administración de tamoxifeno o la supresión ovárica, y la presencia de receptores para HER2 permite la administración de terapia dirigida con anticuerpos monoclonales contra HER2, como el trastuzumab.

En ensayos de inmunohistoquímica se consideran receptores negativos de ER y PR cuando la tinción con inmunoperoxidasa en los núcleos de las células tumorales es menor de 5%. La expresión de HER2 se evalúa por medio de inmunohistoquímica o hibridación fluorescente in situ (FISH), la primera técnica se pondera en una escala de 0 a 3+, en base a la intensidad de la tinción,

siendo 0 y 1+ negativo, 2+ limítrofe y 3+ positivo, y la FISH se evalúa de forma cuantitativa, menos de dos copias del gen HER2 representa un resultado negativo. La determinación de marcadores moleculares debe evaluarse utilizando especímenes de biopsias percutáneas.

Los tumores luminales A se caracterizan por mostrar expresión de receptores para estrógeno y progesterona. Este subgrupo de tumores se reconoce por ser de bajo grado, sin amplificación del protooncogen HER2/neu y con un índice de proliferación Ki-67 bajo. Tienen excelente pronóstico con tasa de supervivencia a 5 años mayor al 80%, además, presentan respuesta óptima a terapia dirigida a receptores hormonales. Afortunadamente, este subtipo es el más común, representando más del 50% de todos los cánceres de mama. Los tumores luminales B también tienen receptores para estrógeno y progesterona pero suelen ser de grado intermedio o alto; tienen mayor expresión de Ki-67, lo que traduce mayor actividad proliferativa. Al igual que los luminales A, se caracterizan por no mostrar amplificación del protooncogen HER2/neu; sin embargo, hasta el 30% de los casos son HER2 positivo. El pronóstico es bueno con tasas de supervivencia a los 5 años del 40%, pero evidentemente menor que el esperado en pacientes luminal A. Cuando existe enfermedad a distancia, es más común el involucro óseo. Los cánceres de tipo luminal se presentan más frecuentemente como masas sólidas, observando microcalcificaciones hasta en el 41% de los casos. En ultrasonido suelen ser masas irregulares u ovaladas con márgenes angulares o microlobulados. Estos tumores son unifocales en el 46% de los casos, multifocales en el 44% y multicéntricos en el 9%.

Existen subtipos de cáncer de mama que presentan expresión de receptores de estrógenos pero no de progesterona y viceversa, este fenotipo de cáncer de mama tienen menor respuesta a tratamiento hormonal (moduladores selectivos de los receptores de estrógeno) y mayores tasas de recurrencia comparado con las pacientes con receptor de estrógeno y de progesterona positivos.

Los tumores enriquecidos con receptores HER2/neu se caracterizan por la sobreexpresión de ERBB2, un gen que codifica uno de los cuatro receptores homólogos de los receptores del factor de crecimiento epidérmico. Estos tumores tienen características que los distinguen de los subtipos luminal y basal. Se reconoce que hasta el 66% de los tumores HER2/neu enriquecidos, realmente expresan HER2/neu, un protooncogen que condiciona mayor agresividad celular y crecimiento acelerado; entre el 30-40% de los casos, también presentan expresión de receptores de ER y PR. En mamografía suelen presentarse como masas con microcalcificaciones o acúmulos de microcalcificaciones pleomórficas; los márgenes de las masas suelen ser espiculados. Estos tumores son de grado intermedio y alto y es frecuente la multifocalidad; cursan con una evolución agresiva, con tasas de supervivencia a 5 años del 31% y altas tasas de recurrencia. Cuando se presenta enfermedad metastásica en estos pacientes, más frecuentemente existe involucro del cerebro. El desarrollo de fármacos dirigidos a HER2, como el trastuzumab, ha resultado en disminución de las tasas de recurrencia y de la mortalidad.

Dentro del subgrupo de los cánceres de mama tipo basal, el representante más común es el tipo triple negativo, el cual representa entre el 10-20% de los cánceres invasivos de mama. Es importante definir las diferencias entre ambos términos, el término triple negativo se basa en ensayos clínicos con negatividad para receptores ER, PR y HER2, por otro lado, el término basal corresponde a un fenotipo molecular definido por una codificación específica de cDNA. Los tumores triple negativo se caracterizan por receptores ER(-), PR(-) y HER2(-); los tumores de tipo basal, se caracterizan además por sobreexpresión de oncogenes que favorecen la proliferación celular y la carcinogenesis, entre ellos las citoqueratinas 5/6, 14 y 17, vimentina, p-cadherina y los genes TP53 y del receptor del factor de crecimiento epidérmico, HER1 o EGFR, el cual se expresa en aproximadamente el 60% de los cánceres de tipo basal. Debido a que la mayoría de los tumores

basales son del tipo triple negativo y la mayoría de los cánceres triple negativo son del tipo basal, aproximadamente el 85%, este término se utiliza en la mayoría de los casos de forma indistinta; sin embargo, existe discordancia de hasta el 30%.

Este subtipo de cáncer invasor tiene mayor incidencia en pacientes jóvenes, es más frecuente en pacientes de raza afroamericana y tiene mayor incidencia en estratos socioeconómicos bajos; la edad media al diagnóstico es de 54 años, número significativamente menor que el reportado en el resto de los subtipos (57.7 años), aunque Dogan et al. reporta una edad media de presentación incluso menor, de 42 años; el 63% de los casos son diagnosticados antes de los 60 años. También existe mayor incidencia de este subtipo en aquellas portadoras del gen BRCA1. Si bien la incidencia de cáncer de mama incrementa de forma directamente proporcional con el nivel socioeconómico, el cáncer de mama triple negativo muestra mayor incidencia en niveles socioeconómicos desfavorables. Se ha encontrado aumento en la incidencia en pacientes con sobrepeso u obesidad, pacientes con alta paridad, aquellas que no dieron lactancia, que refieren corta duración o que tomaron medidas para supresión de la misma, pacientes con menarca temprana y pacientes quienes utilizaron anticonceptivos orales por más de un año; algunos autores refieren incluso que existe evidencia suficiente para sugerir que hasta el 60% de los tumores agresivos de tipo basal pueden evitarse promoviendo la lactancia y disminuyendo la obesidad abdominal en poblaciones de riesgo, como en aquellas pacientes de raza afroamericana.

El cáncer de mama triple negativo es bien conocido por tener características clínicas e histológicas agresivas (Tabla 1), que incluyen diagnóstico a temprana edad, lesiones de mayor tamaño al momento del diagnóstico, tumores de alto grado histológico y mayor tasa de involucro a ganglios linfáticos.

El tamaño promedio de la masa tumoral en estas pacientes es mayor que el documentado en otros subtipos de cáncer invasor, se han reportado dimensiones promedio de entre 28mm y 37mm, comparado con 21mm en tumores ER positivo y 26mm en HER2 positivo. El 74% de las pacientes se presentan con tumores de alto grado histológico, grado 3, contrario al 16% de los tumores ER positivo y el 36% de los HER2 positivo. Histológicamente muestran franco incremento en el conteo mitótico, escaso contenido estromal, necrosis geográfica, invasión de bordes quirúrgicos, células apoptóticas múltiples y respuesta estromal linfocítica. El grado histológico es graduado de forma objetiva con el esquema Scarff-Bloom-Richardson (SBR), en el que se le da un puntaje a tres características histológicas importantes, la formación de túbulos, el grado nuclear y el número de mitosis (Tabla 2).

Se debe de reportar de forma independiente cada uno de los tres parámetros, posteriormente, se hace una suma de las tres calificaciones y se da un puntaje final para determinar el grado histológico, grado I de 3 a 5 puntos, grado II de 6 a 7 puntos y grado III de 8 a 9 puntos.

El cancer de mama triple negativo en mamografía se manifiesta en la mayoría de los casos como una masa sin calcificaciones (58%) y menos probable, como una masa con calcificaciones (29%) o calcificaciones sospechosas aisladas (7%), también se ha encontrado que un número menor de casos pueden presentarse como asimetría focal o distorsión de la arquitectura; las masas suelen tener una morfología irregular (49%). Los márgenes son no circunscritos hasta en el 92% de los casos; pueden ser pobremente definidos (47%), especulados (20%) u oscurecidos (19%). Los hallazgos radiológicos por mamografía pueden ser negativos hasta en el 2% de los casos , Dogan et al. reporta que este porcentaje puede ascender hasta 9.3%. Algunos autores mencionan que hasta un tercio de los cánceres triple negativo diagnosticados por mamografía fueron encontrados en un tiempo igual o menor a 12 meses de la mamografía previa; la alta incidencia de cáncer de

intervalo en este subtipo de cáncer de mama probablemente es secundario al crecimiento acelerado y el carácter agresivo de éste tipo de cáncer.

En ultrasonido el hallazgo más frecuente es una masa única de morfología irregular (65%), menos frecuentemente ovalada (23%) o redondeada (13%). Es de ecotextura hipoecoica (77%) o de ecogenicidad central compleja, con áreas ecogénicas e hipoecoicas (18%). Los márgenes suelen ser no circunscritos hasta en el 87% de los casos, de tipo indistinto en el 48%, microlobulados en el 32% y menos frecuente, espiculados en el 7%. La orientación de la lesión suele ser paralela en el 58% de los casos. La interfase con los tejidos circundantes es abrupta en el 72% de los casos, solamente el 28% mostrando un halo ecogénico bien definido. Se refiere que en el 43% de los casos no existen hallazgos posteriores asociados, como reforzamiento o sombra. Los hallazgos ecográficos en estos pacientes pueden ser ausentes hasta en el 7% .

### **Métodos de biopsia.**

Los procedimientos usados para el diagnóstico, estadificación y tratamiento de la patología mamaria se han vuelto cada vez menos invasivos con el tiempo. Los resultados cosméticos que ofrece una biopsia percutánea son más favorables que los de una biopsia excisional en quirófano. Lo anterior aunado a que se ha reportado que la técnica percutánea es igual de precisa, menos invasiva y de menor costo que la excisional, se ha convertido en la técnica de elección para el diagnóstico histopatológico de las lesiones mamarias.

#### Biopsia Excisional.

Históricamente fue considerado el estándar de oro para el diagnóstico de masas palpables o en lesiones no palpables detectadas por mastografía de tamizaje. Actualmente fue desplazada por la biopsia percutánea sin embargo

persisten indicaciones específicas para la realización de este tipo de biopsias: 1) Discordancia entre los hallazgos por imagen y la biopsia percutánea, 2) Material insuficiente en la biopsia percutánea, 3) Lesión de alto riesgo como hiperplasia atípica o carcinoma lobulillar in situ, 4) cicatriz radial o lesión esclerosante compleja.

### Biopsia Percutánea.

#### 1. Biopsia aspiración con aguja fina (BAAF).

· Es una técnica diagnóstica ampliamente utilizada que permite la obtención de células para análisis citológico. La BAAF puede realizarse mediante guía ultrasonográfica independientemente si la lesión es palpable o no. La técnica usualmente incluye asepsia de la piel, administración de anestésico local y con una aguja de aproximadamente 20-25 G se procede a la realización de la toma de muestra succionando con el émbolo de la jeringa. Una vez obtenida la muestra el material se coloca en un portaobjetos, se extiende y se fija, usualmente con alcohol, para el estudio patológico. En caso de obtener un resultado sospechoso de malignidad es necesario realizar diagnóstico histológico definitivo mediante una biopsia percutánea con aguja gruesa de corte o asistida al vacío debido a que es imposible realizar pruebas de inmunohistoquímica o detectar la estirpe histológica mediante el estudio citológico. Las indicaciones para esta técnica usualmente incluyen la evacuación de quistes palpables y el estudio de adenopatías axilares especialmente en pacientes con antecedente de cáncer de mama ya que la obtención de células malignas mediante la BAAF puede evitar la realización de la técnica del ganglio centinela <sup>7</sup>.

#### 2. Biopsia de corte con aguja gruesa (BCAG).

· Es la técnica de elección para el diagnóstico histológico de las lesiones mamarias que se visualizan por ultrasonido independientemente si son palpables o no. La técnica consiste en la utilización de dispositivos

automáticos o semiautomáticos con agujas de corte de tipo trucut (usualmente 12 O 14 G) con las cuales se extrae tejido de la lesión sospechosa. El número de muestras que se extrae varía entre 3 a 6 muestras <sup>8</sup>.

### 3. Biopsia asistida al vacío.

· El objetivo de este tipo de muestras es conseguir una mayor cantidad de tejido en comparación con la BCAG y así reducir los falsos negativos o la infravaloración de las lesiones mamarias. Este método se valen del efecto de aspiración través de una bomba de vacío en el interior de la aguja el cual atrae parte de la lesión hacia la cámara de extracción y una vez allí es cortada por el bisturí interno. Las agujas empleadas en esta técnica son de mayor grosor (8-14 G) al comparar con las BCAG. Para la realización de este tipo de biopsia se puede utilizar cualquiera de los tres sistemas de guía disponibles: esterotáxia, ultrasonido y resonancia magnética. La guía esterotáxica se basa en el cálculo de coordenadas a partir de la evaluación de los desplazamientos de una lesión en dos imágenes mamográficas ortogonales y se utiliza cuando el hallazgo sospechoso incluye microcalcificaciones o distorsión en la arquitectura. La guía ultrasonográfica se utiliza especialmente cuando las lesiones son visualizadas a través de este método, no utiliza radiación ionizante y permite el control en tiempo real del aguja, además de que el costo es menor. La guía por resonancia magnética se reserva solamente en los casos donde los hallazgos sólo son valorados a través de este método ya que tiene alto costo, poca disponibilidad y usualmente las lesiones se vuelven evidentes a través de una segunda revisión ya sea por ultrasonido o mastografía dirigida después de la resonancia. Es importante mencionar que dado a que la extirpación completa del hallazgo es posible por este método es necesario utilizar marcadores metálicos para identificar el lecho en donde se encontraba la lesión en caso de que sea necesaria la biopsia excisional en quirófano como sucede en las pacientes con resultados positivos para cáncer o con lesiones de alto riesgo (cicatriz radial, lobulillar “in situ”, etcetera) <sup>9</sup>.

#### 4. Complicaciones.

· La incidencia de complicaciones en las biopsias pecutáneas es reportada como baja. Las más comunes son hematoma, pérdida del estado de alerta, infección y neumotórax. La complicación mas grave es el neumotórax y aunque es poco frecuente incrementa la morbilidad de las pacientes de forma significativa, se aumenta el riesgo en las lesiones posteriores que están muy cerca de la pared torácica. Para prevenir esta complicación, la aguja tiene que orientarse paralela a la pared torácica y no hacia ella, así como nunca perder de vista la aguja durante el procedimiento. Los anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios aumentan el riesgo de hematomas por lo que el interrogatorio previo al procedimiento es crucial para tomar las medidas necesarias <sup>10</sup>.

#### **Tratamiento.**

El tratamiento para el cáncer de mama se establece según la etapa clínica en la que se encuentran las pacientes al momento del diagnóstico.

En la etapa temprana, el tratamiento quirúrgico va a depender del tamaño del tumor, la multicentricidad y del tamaño de la mama. Las opciones incluyen terapia conservadora de la mama con radioterapia o mastectomía, cualquiera de las dos opciones presentan similares tasas de sobrevida. La inmunohistoquímica del tumor se utiliza para seleccionar la terapia adyuvante a utilizar. En pacientes que presentan receptores hormonales positivos deberán de recibir terapia endócrina (moduladores selectivos de los receptores de estrógenos) y la utilización de quimioterapia dependerá de las características específicas de cada tumor y paciente. En los tumores triples negativos el tratamiento de elección es la quimioterapia sobretodo si el tumor mide más de 0.5 cm. En el grupo con HER 2 positivo y tumor mayor a 1 cm, además de quimioterapia se utilizan fármacos dirigidos HER2.

El cáncer de mama localmente avanzado la cirugía usualmente pasa a segundo plano y se prefiere la terapia adyuvante sistémica para el tratamiento. Usualmente no son candidatas para cirugía conservadora de la mama. En la mayoría de las pacientes la terapia a elegir es la quimioterapia en lugar de la terapia endócrina dado a que la quimioterapia está asociado a mayor tasa de respuesta. La radioterapia juega un papel importante en el tratamiento quirúrgico ya sea en las pacientes con cirugía conservadora de la mama o con mastectomía.

En las pacientes con cáncer de mama avanzado el objetivo del tratamiento es paliar los síntomas, prolongar la sobrevida y mantener la calidad de vida. La biología del tumor este importante para estimar el pronóstico de la respuesta la terapia específicamente con el HER 2 y los receptores hormonales. La quimioterapia está indicada en aquellos tumores triple negativos o en los que presentan receptores hormonales positivos con resistencias tratamiento endócrino.

## II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El fenotipo del tumor juega un rol primordial para el pronóstico del cáncer de mama. Se ha reportado un porcentaje de discordancia entre la inmunohistoquímica reportada en la biopsia percutánea y el reportado en la biopsia excisional, siendo el receptor de progesterona el que se reporta con mayor discordancia.

Establecer la correlación entre las características morfológicas del tumor con el fenotipo reportado en la biopsia excisional podrá disminuir el riesgo de administrar terapia adyuvante errónea secundario a discordancia entre las biopsias.

### III. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Existe correlación entre hallazgos morfológicos por imagen y la inmunohistoquímica en pacientes con cáncer de mama?

### IV. JUSTIFICACIÓN.

Las biopsias percutáneas tiene un papel imprescindible en el diagnóstico del cáncer de mama ya que es un método confiable que provee suficiente material para el estudio histológico y la determinación del fenotipo a través de la inmunohistoquímica. En la actualidad las pacientes con hallazgos sospechosos por imagen, tienen que someterse a una biopsia percutánea guiada por mastografía o ultrasonido antes de ser candidata a la biopsia excisional en quirófano. Esto adquiere relevancia dado a que en la mayoría de los casos es a través de los marcadores de inmunohistoquímica obtenidos en la biopsia percutánea por lo que se norma tratamiento y en algunos casos en la biopsia excepcional ya no se toman nuevos marcadores de inmunohistoquímica. Sin embargo existen factores que alteran los resultados de los marcadores de inmunohistoquímica en las biopsias percutáneas como los cánceres pequeños, toma de muestra inadecuada, heterogeneidad del tumor, etcétera. La tasa de concordancia entre los dos métodos (biopsia excisional y percutánea) varía según el marcador siendo los receptores de estrógenos y el HER2 los que tienen mayor tasa de concordancia al comparar con los receptores de progesterona donde se ha reportado hasta una tasa del 15% de discrepancia.

Dado lo anterior, establecer si existe relación entre los hallazgos radiológicos y el tipo de inmunohistoquímica reportado en la biopsia excepcional podría ser de utilidad en los casos de discordancia con la biopsia

percutánea y así esperar los resultados de la biopsia excepcional para poder normar conducta.

## V. OBJETIVOS

### GENERAL.

- Establecer la relación entre los hallazgos por imagen y el fenotipo reportado por la inmunohistoquímica de la biopsia excisional.

### SECUNDARIOS.

- Identificar la relación entre el tipo histológico del cáncer de mama y el fenotipo reportado por la inmunohistoquímica.
- Analizar la correspondencia entre los hallazgos por imagen y el tipo histológico .
- Establecer la relación entre los resultados de inmunohistoquímica entre la biopsia percutánea y la excisional.

## VI. METODOLOGÍA.

### **Diseño.**

Estudio observacional, retrospectivo, transversal.

### **Universo.**

Pacientes con diagnóstico reciente de cáncer de mama del 2013 al 2017.

### **Población de estudio.**

Pacientes con diagnóstico reciente de cáncer de mama a través de biopsia percutánea o mediante biopsia quirúrgica (mastectomía o cirugía

conservadora de la mama) realizada en el Centro Médico ABC que tengan estudio de inmunohistoquímica.

**Lugar.**

Centro Médico ABC.

**Variables.**

Variables cuantitativas: Edad.

Variables categóricas. Composición del tejido mamario. BI-RADS diagnóstico (4 a, 4 b, 4 c, 5. Método de la biopsia [Percutánea (ultrasonido, estereotáxia) o quirúrgica (mastectomía radical o conservadora)]. Inmunohistoquímica de la biopsia. Histología del tumor (Lobulillar, Ductal). Fenotipo del cáncer ( Luminal A, Luminal B, HER2 (+), Triple negativo). Características morfológicas de las masas por ultrasonido (Oval, Redonda, Irregular, Paralela, No paralela, márgenes circunscritos, Indistintos, Angulados, Microlobulados, Espiculados, patrón ecográfico anecoico, Hiperecoico, Complejo (quístico y sólido), Hipoecoico. Isoecoico. Heterogéneo, Sin características posteriores, reforzamiento acústico, Sombra, Combinado, Distorsión de la arquitectura, Cambios ductales, Engrosamiento o retracción de la piel, edema. Con vascularidad ausente, Interna o en anillo. Características morfológicas de las masas por mastografía (Oval, Redonda, Irregular, con márgenes circunscritos, Obscurecidos, Microlobulados, Indistintos, Espiculados). Características morfológicas de las calcificaciones sospechosas por mastografía (Amorfas, Gruesas heterogéneas, Pleomorficas finas, Lineales finas o finas ramificadas, con distribución difusa, Regional, Lineal, segmentaria). Distorsión de la arquitectura. Asimetrías (Asimetría, Global, Focal, En desarrollo) y Localización de la lesión por ultrasonido y mastografía.

**Criterios de inclusión.**

- Pacientes con diagnóstico reciente de cáncer de mama.

- Biopsia percutánea o quirúrgica realizada en el Centro Médico ABC.
- Estudio de histopatología y de inmunohistoquímica.

**Criterios de exclusión.**

- Pacientes con recidiva o antecedente de cáncer de mama.
- Pacientes sin imágenes en el sistema PACS o sin reporte histopatológico del hospital.

VII. RECURSOS.

Sistema de archivo digital tipo PACS© (por sus siglas en inglés Picture archiving and communication system) para la obtención de imágenes de los procedimientos y estudios de mastografía y/o ultrasonido, así como expedientes clínicos impresos y electrónicos en sistema TIMSA.

VIII. CONSIDERACIONES ÉTICAS.

Por tratarse de un estudio sin riesgo no se requirió de consentimiento informado. Se aseguró la privacidad y protección de los datos personales de los pacientes.

IX. RESULTADOS.

Se obtuvieron 182 pacientes con diagnóstico reciente de cáncer de mama (tabla 1) , de las cuales 125 (68%) tuvieron imágenes de mastografía, 126 (69%) imágenes de ultrasonido y 140 (80%) con resultados de inmunohistoquímica. La edad promedio fue de 53 años ( $\pm 11$  años), la paciente más joven fue de 30 años y la paciente de mayor edad fue de 91 años. El 54%

de los cánceres detectados fueron en la mama izquierda y el 46% en la mama derecha. La densidad mamaria predominante fue fibroglandular disperso o tipo B (54%), le siguió el tipo C o heterogéneamente densa en 31%, el 8% fueron extremadamente densas o tipo D y el 7% de predominio graso o tipo A.

El método diagnóstico en 108 pacientes fue por medio de una biopsia percutánea, de las cuales 72 pacientes se utilizó el ultrasonido como método de guía para la biopsia y en 36 pacientes el método utilizado fue la estereotáxia. La biopsia quirúrgica se utilizó en 74 pacientes, 68 fueron cirugías conservadoras de la mama, a las cuales se les colocó un arpón en el sitio de interés y 6 radicales.

Del total de pacientes con imágenes de mastografía, 45 pacientes (36%) presentaron masas, 69 pacientes (55%) microcalcificaciones, 41 pacientes (32%) distorsión de la arquitectura y 36 pacientes (28%) asimetría. Los hallazgos asociados fueron raros, se presentaron en el 6% de las pacientes con mastografía y en el más común fueron las adenopatías. La morfología predominante de las masas fue irregular en el 67%, 20% fueron redondas y el 13% ovales. Los márgenes espiculados se presentaron en el 47% de las masas, los bordes indistintos en el 20%, 11% microlobulados, 13% oscurecidos y el 9% circunscritos. El 60% de las masas tuvieron densidad similar a la del tejido fibroglandular (isodensa) y el 40% fueron hiperdensas. La morfología predominante de las microcalcificaciones fueron amorfas en el 45% del total, 26% fueron pleomórficas finas, el 21% gruesas heterogéneas y el 7% lineales finas o ramificadas. Respecto a la distribución de las mismas, el 71% se presentaron como acúmulo, 10% regionales, 10% segmentarias y 9% lineales.

Tabla 1. Datos Clinicopatológicos de la pacientes diagnosticadas con cáncer de mama de enero del 2013 al marzo 2017.

Datos Clinicopatológicos	n	%
Datos clínicos (182)		
Palpable	66	36
Asintomática	116	64
Tipo histológico (182)		
Carcinoma ductal invasor (CDI)	115	63
Carcinoma ductal in situ (CDIS)	45	25
Carcinoma lobulillar invasor (CLI)	17	9
Otros	5	3
Grado Histológico (181)		
Grado 1	60	33
Grado 2	91	50
Grado 3	30	17
Fenotipo (140)		
Luminal A	60	43
Luminal B	56	40
HER-2	9	7
Triple negativo	15	10

## X. DISCUSIÓN.

Las limitaciones principales de este estudio fueron que debido a su diseño retrospectivo, no se contó con la información completa de todas las pacientes y en algunos casos se tuvieron que eliminar pacientes por ese motivo. Otra limitante fue que en las pacientes con diagnóstico realizado en otra institución, solamente se contó con las imágenes del procedimiento, que la mayoría de las veces se centraban en el hallazgo a biopsiar/marcar y no siempre se tenía un panorama completo de la mama.

Existe gran variabilidad en la literatura respecto a como estratificar a la pacientes según los resultados de inmunohistoquímica. Para fines de este estudio, se dividió el cáncer de mama según sus características por IMH acorde con la literatura más reciente<sup>11</sup> en cuatro subtipos :

- Luminal A: RE y/o RP positivo, HER-2 negativo y Ki-62 por debajo de 14%.
- Luminal B: RE y/o RP positivo, HER-2 negativo y Ki-62 mayor o igual a 14% o RE y/o RP positivo, HER2 positivo.
- HER-2: RE negativo, RP negativo y HER-2 positivo.
- Basal (triple negativo): RE negativo, RP negativo y HER-2 negativo.

El receptor de estrógeno y progesterona se consideró positivo cuando la expresión nuclear fue por arriba del 1%. Aunque en la literatura se recomienda el análisis de inmunohistoquímica solo en los tumores infiltrantes, en este estudio se incluyeron pacientes con carcinoma ductal in situ que tuvieron análisis de inmunohistoquímica<sup>12</sup>.

El receptor de estrógenos es un indicador pronóstico y predictor de respuesta para tratamiento endócrino. Según las guías de la asociación americana de oncología clínica (ASCO) se define como positivo aquel tumor que expresa receptores de estrógenos por arriba del 1% de los núcleos celulares. Sin embargo, en la práctica clínica se utilizan distintos puntos de corte para considerar como positivo los RE, el punto de corte más utilizado es de 10% (por arriba del 10% se considera útil la terapia hormonal)<sup>13,14,15,16</sup>. El grupo de tumores con expresión de RE ente 1-10% tiene una incidencia reportada entre 2.6%<sup>3</sup> Yi M al 5.3%<sup>17</sup>.

El subtipos de tumores que tienen RE positivo y RP negativo, tiene peor pronóstico debido a que se cree que se asocian a RE disfuncionales y por ende una menor respuesta al tratamiento con moduladores selectivos de RE<sup>18</sup>.

### **Subtipos de cáncer de mama y hallazgos por imagen.**

Mingxiang, et al, encontró que de 300 pacientes chinas con cáncer de mama el subtipo luminal A representó el 48%, el luminal B 28.3%, HER-2 18.7% y el tipo basal 5%. Del total de pacientes, en 121 (40%) se reportó como hallazgo palpable. En este estudio no se utilizó el Ki-67 como diferenciador entre los tipos luminales, el criterio utilizado fue el HER-2. Se encontró que la

composición mamaria y las calcificaciones agrupadas se asociaban al subtipo luminal, así como la morfología oval (en mastografía) en caso de masa.<sup>19</sup>

Öztürk et al, reportó que de 75 pacientes con cáncer de mama el 21.3% el tejido mamario fue de predominio graso, el 25.3% fibroglandular disperso, 25.3% heterogéneamente denso y el 28% extremadamente denso. El 92.5% de las pacientes con composición mamaria C o D tuvieron tumores luminales.<sup>20</sup> El efecto que tienen los estrógenos y la progesterona sobre la glándula mamaria puede explicar la relación entre el subtipo luminal y la composición mamaria. La progesterona tiene un efecto mitogénico sobre el tejido fibroglandular promoviendo la proliferación y los estrógenos inducen vasodilatación e incrementan la permeabilidad vascular estos dos efectos tienen como resultado en una mayor cantidad de tejido fibroglandular. Debido a lo anterior, en una mama expuesta a mayor cantidad de estrógenos y progesterona tendrá mayor probabilidad de presentar un tumor sensible a hormonas (luminales).

Se han descrito asociaciones entre el inmunofenotipo del cáncer de mama y los hallazgos morfológicos por imagen: el tipo basal se relaciona con masas circunscritas, sin calcificaciones y con reforzamiento acústico posterior; en los luminales las características por imagen son masas espiculadas y el tipo HER-2 se asocia con calcificaciones pleomórficas.<sup>21</sup> Calcificaciones amorfas o gruesas heterogéneas se han asociado con Luminales A y las microcalcificaciones regionales, lineales ramificadas y con mama extremadamente densa con el subtipo HER-2.<sup>22,23</sup>

Triplés negativos: Asociados a masas en mastografía, masas redondas u ovals en ultrasonido circunscritas sin calcificaciones que semejan lesiones benignas o a masas espiculadas o de bordes indistintos, así como a asimetrías focales. Son de mayor grado histológico comparado con los otros subtipos.<sup>24</sup> Menos asociados a calcificaciones debido a que presentan menor incidencia de carcinoma in situ.<sup>25</sup>

Los CDIS triple negativos tienden a no tener microcalcificaciones en comparación con los CDIS no triple negativos y se presentan con una incidencia aproximada de 3.2% de todos los CDIS. En las lesiones que presentan parte componente in situ y parte componente invasor, la expresión de HER-2 varía entre estos dos componentes siendo positiva en el in situ y negativa en el componente invasor. La expresión de receptores hormonales suele ser similar entre los dos componentes. La teoría es que cuando el CDIS se convierte en invasor, pierde la expresión de receptores para HER-2, así que en los CDIS que son negativos a receptores hormonales y positivos para HER-2 se convierten en triples negativos al cuando se vuelven invasores (lo cual explica la baja incidencia de los CDIS TN).<sup>26</sup>

La densidad mamaria es un rasgo hereditario, el 60% de la variabilidad se explica por factores genéticos. Los genes que determinan la densidad mamaria pudieran estar implicados en el riesgo de desarrollar cáncer de mama. Se han identificado varios factores de crecimiento implicados en el cáncer de mama que afectan la densidad mamaria (como el factor de crecimiento similar a la insulina-1). Lo anterior toma relevancia debido a que se ha descrito que las pacientes con mamas densas tienen aumentado el riesgo para desarrollar cáncer tanto positivo a receptor de estrógeno como negativo.

27

### **Grado histológico tumoral y hallazgos por imagen.**

De 274 pacientes con cáncer de mama diagnosticadas por ultrasonido y con biopsia quirúrgica, Blaichman et al, obtuvieron 13% de cánceres con grado histológico 1, 51% con grado 2 y 36% con grado 3. Los hallazgos posteriores y los márgenes fueron las variables que mejor predijeron el grado histológico. El reforzamiento acústico y los márgenes microlobulados se asociados a grado histológico 3<sup>28</sup>. En el estudio de Irshad et al, se incluyeron 160 pacientes con biopsias percutáneas guiadas por ultrasonido de las cuales el porcentaje de los tumores con grado histológico 1, 2 y 3 fue similar (aproximadamente 32%) y se

encontró que la sombra acústica y márgenes espiculados se asoció con tumores positivos a RE y bajo grado histológico, mientras que el reforzamiento acústico y los bordes circunscritos con los tumores de alto grado y con mayor riesgo de recurrencia <sup>29,30</sup>. Lo anterior se explica debido a que son tumores que presentan mayor tasa de mitosis y celularidad, además tienen interfaces internas más uniformes y/o presentan mayor necrosis intralesional que los de bajo grado <sup>10 chae, 31</sup>

### **Histopatología.**

En mujeres mexicanas, al igual que en la literatura internacional, el subtipo histológico de cáncer de mama más frecuente es el ductal invasor. En el estudio de Reynoso-Noverón et al, se reporta una incidencia de 2.3 carcinomas (infiltrantes e in situ) por cada 1,000 mujeres mexicanas siendo el grupo de 50 años o más el que recibe mayor beneficio de la mastografía de tamizaje por el menor porcentaje de falsos positivos y mayor cantidad de cánceres detectados <sup>32</sup>.

Acosta-Martínez et al, reportó en un estudio de 44 pacientes con resultado de patología positivo para malignidad que contaban con mastografía y ultrasonido que la media de edad al momento del diagnóstico fue de 53.5 años, siendo el grupo de 50 a 59 años el que reportó el mayor número de casos. La estirpe histológica encontrada más frecuente fue el carcinoma ductal en 97.7%. De los BI-RADS 5 reportados, el 94.7% fueron carcinomas infiltrantes.

En los carcinomas ducales in situ, el hallazgo más frecuente hasta en un 90% son las microcalcificaciones. En un 75% las microcalcificaciones son el único hallazgo y del 7-13% se presentan como distorsiones en la mamografía. Se presentó como masa palpable en el 12% de los casos en una serie de 909 pacientes con CDIS y se asociaron las calcificaciones lineales ramificadas con CDIS de alto grado histológico mientras que las amorfas con bajo grado histológico. En el ultrasonido es difícil de ver pero el hallazgo más frecuente es

una masa microlobulada, hipoeoica y sin hallazgos posteriores <sup>33 34</sup>

El carcinoma mucinoso tiene baja incidencia y se presentan en mujeres de edad avanzada. El hallazgo más común es una masa palpable que se asocia a una mama circunscrita en la mastografía con microcalcificaciones <sup>7 Bilous.</sup>

### **Concordancia entre las biopsias.**

La concordancia reportada entre la biopsia percutánea y la quirúrgicas es variable dependiendo el recetor hormonal. Para el RE se reporta del 81.3-96% y para el RP del 42-89.5%. La tasa de concordancia para HER-2 es del 86-100%. Los receptores más concordantes (cercano al 100%) son los de estrógeno y el HER-2. Por otro lado el receptor de progesterona se reporta con mayores tasas de discordancia. Respecto al índice de proliferación celular (Ki-62), las tasas de concordancia son menores de los receptores hormonales o el HER-2. La razón por la cual los RP son menos concordantes entre los dos métodos es que estos tienen una distribución más heterogénea en el tumor al comparar con los RE. La sensibilidad para de la biopsia percutánea tomando como referencia la biopsia excisional para los RE es del 98.4%, la especificidad del 97.5%, valor predictivo negativo (VPN) de 95.1% y valor predictivo positivo (VPP) del 99.2%. Para el receptor de progesterona la sensibilidad es del 87.2%, especificidad del 78.9%, VPN de 74.8% y VPP de 89.6%. Para el HER-2 la sensibilidad reportada es del 93%, especificidad del 99.6%, VPN del 99% y el VPP de 97.6%. <sup>35,36,37</sup>

## **XI. CONCLUSIONES.**

Los resultados obtenidos en este trabajo apuntan a que existe una correlación directa entre algunos hallazgos morfológicos por imagen y el subtipo por inmunohistoquímica. Es de suma importancia conocer estas correlaciones para que el médico radiólogo pueda proporcionar información

sobre concordancia no solo en el ámbito histopatológico sino con el resultado de inmunohistoquímica reportado por el patólogo en las biopsias percutáneas. En caso de que la imagen no concuerde con el panel de inmunohistoquímica lo que propongo es que se repita el panel en la biopsia quirúrgica y establecer el verdadero fenotipo del tumor para proporcionar tratamiento correcto y pronóstico más acertado.

Sin duda será necesario incluir a un mayor número de población mexicana a este estudio para poder brindar datos científicos que sustenten repetir el panel de inmunohistoquímica en las pacientes no concordantes por imagen.

---

---

## XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- <sup>1</sup> INEGI, estadísticas de mortalidad 2015. Consultada en “<http://www.beta.inegi.org.mx/proyectos/registros/vitales/mortalidad>” el día 02 de abril del 2017.
- <sup>2</sup> Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario (colima).
- <sup>3</sup> Siegel R, Miller K, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *Ca Cancer J Clin* 2017;67:7–30.
- <sup>4</sup> Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013.
- <sup>5</sup> NOM-041-SSA2-2011 para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama. *Diario Oficial*, septiembre de 2003.
- <sup>6</sup> kopans
- <sup>7</sup> Ashley, S. ACS surgery. *Hamilton* 2012; Ont.: B.C. Decker, 5 (8) pp.1-18.
- <sup>8</sup> Vega A. Intervencionismo diagnóstico en patología de mama. *Radiología*. 2011;53(6):531-543
- <sup>9</sup> Vega, A. Radiología básica de la mama. *SERAM* 2010; 5: 1-22.
- <sup>10</sup> Bilous M. Breast core needle biopsy: issues and controversies. *Mod Pathol* 2010; 23: S36–S45.
- <sup>11</sup> Cen D, Xu L, Li N, et al. BI-RADS 3–5 microcalcifications can preoperatively predict breast cancer HER2 and Luminal a molecular subtype. *Oncotarget* 2017; 8 (8): 13855-13862
- <sup>12</sup> Hammond E, Hayes D, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for

---

Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer (Unabridged Version. Arch Pathol Lab Med 2010; 134.

<sup>13</sup> Elledge RM, Green S, Pugh R et al. Estrogen receptor (ER) and progesterone receptor (PgR), by ligand-binding assay compared with ER, PgR and pS2, by immuno-histochemistry in predicting response to tamoxifen in metastatic breast cancer: a Southwest Oncology Group Study. Int J Cancer 2000; 89: 111–117.

<sup>14</sup> Regan MM, Viale G, Mastropasqua MG et al. Re-evaluating adjuvant breast cancer trials: assessing hormone receptor status by immunohistochemical versus extraction assays. J Natl Cancer Inst 2006; 98: 1571–1581.

<sup>15</sup> Yi M, Huo L, Koenig K, et al. Which threshold for ER positivity? a retrospective study based on 9639 patients. Ann Oncol 2014; 25: 1004–1011.

<sup>16</sup> Coates A, Winer E, Goldhirsch A, et al. Tailoring therapies—improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. Ann Oncol 2015; 26: 1533–1546.

<sup>17</sup> Iwamoto T, Booser D, Valero V et al. Estrogen receptor (ER) mRNA and ER-related gene expression in breast cancers that are 1% to 10% ER-positive by immunohistochemistry. J Clin Oncol 2012; 30: 729–734.

<sup>18</sup> Cui X, Schiff R, Arpino G, et al. Biology of Progesterone Receptor Loss in Breast Cancer and Its Implications for Endocrine Therapy. J Clin Oncol 2005; 23:7721-7735.

<sup>19</sup> Mingxiang W, Jie M. Association Between Imaging Characteristics and Different Molecular Subtypes of Breast Cancer. Acad Radiol 2016.

<sup>20</sup> Öztürk M, Polat A V, Süllü Y, et al. Background Parenchymal Enhancement and Fibroglandular Tissue Proportion on Breast MRI: Correlation with Hormone Receptor Expression and Molecular Subtypes of Breast Cancer. J Breast Health 2017; 13: 27-33

- 
- <sup>21</sup> Cho N. Molecular subtypes and imaging phenotypes of breast cancer. *Ultrasonography*. 2016; 35:281–288.
- <sup>22</sup> Elias S, Adams A, Wisner D, et al. Imaging Features of HER2 Overexpression in Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014; 23(8).
- <sup>23</sup> Bullier B, MacGrogan G, Bonnefoi H, et al. Imaging features of sporadic breast cancer in women under 40 years old: 97 cases. *Eur Radiol* 2013; 23:3237–3245.
- <sup>24</sup> Sohn Y, Han K, Seo M. Immunohistochemical Subtypes of Breast Cancer: Correlation with Clinicopathological and Radiological Factors. *Iran J Radiol*. 2016; 13(4):e31386
- <sup>25</sup> Du H, Lin B, Huang D. Ultrasonographic findings of triple-negative breast cancer. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(6):10040-10043.
- <sup>26</sup> Kojima K, Tsunoda H, Honda S, et al. Radiographic features for triple negative ductal carcinoma in situ of the breast. *Breast Cancer* 2011; 18:213–220.
- <sup>27</sup> Ziv E, Tice J, Smith-Bindman R, et al. Mammographic Density and Estrogen Receptor Status of Breast Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13(12).
- <sup>28</sup> Blaichman J, Marcus J, Alsaadi T, et al. Sonographic Appearance of Invasive Ductal Carcinoma of the Breast According to Histologic Grade. *AJR* 2012; 199:W402–W408.
- <sup>29</sup> Irshad A, Leddy R, Pisano E, et al. Assessing the Role of Ultrasound in Predicting the Biological Behavior of Breast Cancer. *AJR* 2013; 200:284–290
- <sup>30</sup> Chae EY, Moon WK, Kim HH, Kim WH, Cha JH, Shin HJ, et al. Association between Ultrasound Features and the 21-Gene Recurrence Score Assays in Patients with Oestrogen Receptor- Positive, HER2-Negative, Invasive Breast Cancer. *PLoS ONE* 2016; 11(6): e0158461.
- <sup>31</sup> Wing-Fai F, Ghai S, Lu F, et al. Histological Grade and Immunohistochemical Biomarkers of Breast Cancer. *J Ultrasound Med* 2017; 0278-4297

- 
- <sup>32</sup> Reynoso-Noverón N, Villaseñor-Navarro Y, Hernández-Ávila M, Mohar-Betancourt A. *In situ* and invasive carcinoma identified through an opportunistic screening mammography in asymptomatic women of Mexico City. *Salud Publica Mex* 2013;55:469-477.
- <sup>33</sup> Barreau B, Mascarel I, Feuga C, et al. Mammography of ductal carcinoma in situ of the breast: Review of 909 cases with radiographic-pathologic correlations. *Eur J Radiol* 2005; 54: 55-61.
- <sup>34</sup> Greenwood H, Heller S, Kim S, et al. Ductal Carcinoma in Situ of the Breasts: Review of MR Imaging Features. *RadioGraphics* 2013; 33:1569-1588.
- <sup>35</sup> Tamaki K, Sasano H, Ishida T, et al. Comparison of core needle biopsy (CNB) and surgical specimens for accurate preoperative evaluation of ER, PgR and HER2 status of breast cancer patients. *Cancer Sci* 2010; 101: 2074-2079.
- <sup>36</sup> DesiDério M, Cabral C, Rubens H, et al. Analysis of the concordance rates between core needle biopsy and surgical excision in patients with breast cancer. *Rev Assoc Med Bras* 2012; 58(5):532-536.
- <sup>37</sup> Arnedos M, Nerurkar A, Osin P, et al. Discordance between core needle biopsy (CNB) and excisional biopsy (EB) for estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PgR) and HER2 status in early breast cancer (EBC). *Ann Oncol* 2009; 20: 1948-1952.