



Relación entre hallazgos radiológicos e inmunofenotipos tumorales de pacientes con cáncer de mama

Relationship between radiological findings and immunophenotyped in breast cancer.

Jonathan Salazar-Segovia,¹ Paola González-Balboa,¹ Natalia Montoya-Mendoza,¹ Laura Margarita Sánchez-García,¹ Karla Alejandra Hinojosa-Rodríguez,² Miguel de Jesús López-Rioja,^{2,3} Yesenia López-Recio^{2,3}

Resumen

OBJETIVO: Evaluar la relación entre los hallazgos radiológicos e inmunofenotipos tumorales de pacientes con cáncer de mama.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio observacional, retrospectivo y transversal, efectuado en el Hospital ABC de la Ciudad de México, entre 2013 y 2017. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de cáncer de mama establecido por biopsia percutánea o escisional, que contaran con estudios de inmunohistoquímica e imagen (mastografía, ultrasonido o ambos). Para evaluar la relación entre las características morfológicas de las lesiones observadas en los estudios radiológicos y el inmunofenotipo se utilizó la prueba de χ^2 .

RESULTADOS: Se registraron 182 pacientes. En cuanto a las características de las lesiones se encontró relación significativa entre las masas de morfología irregular con bordes espiculados y las calcificaciones agrupadas con tumores luminales, y entre las calcificaciones de morfología amorfa con los tumores luminales A y las pleomórficas finas con los tumores luminales B.

CONCLUSIÓN: Existe relación entre los hallazgos morfológicos por imagen y el inmunofenotipo de los tumores mamarios. Es importante que el médico radiólogo especialista en imagen mamaria conozca esta relación, con la finalidad de proporcionar información de la inmunohistoquímica al momento del estudio diagnóstico de imagen.

PALABRAS CLAVE: Inmunohistoquímica; cáncer de mama; inmunofenotipo; hallazgos radiológicos; mastografía.

Abstract

OBJECTIVE: Establish if there is a relationship between the radiological findings and the immunophenotype of breast cancer.

MATERIALS AND METHODS: An observational, cross-sectional, retrospective study realized at the ABC Medical Center, over a period of 4 years, that included patients diagnosed with breast cancer performed by percutaneous or excisional biopsy, with an immunohistochemical study and images (mammography and/or ultrasound). The relationship between the morphological characteristics of the lesions observed in the radiological studies and the immunophenotyped was studied by means of the χ^2 test.

RESULTS: We included 182 patients, among the characteristics of the lesions we found a significant relationship between the masses of irregular morphology with spiculate edges and the calcifications grouped with luminal tumors; calcifications of amorphous morphology with luminal A and pleomorphic fine tumors with luminal B.

CONCLUSION: The results suggest that there is a relationship between the morphological findings by imaging and the immunophenotype of mammary tumors.

KEYWORDS: Immunohistochemistry; Breast cancer; Immunophenotyped; Radiological findings; Mammography.

¹ Especialista en Radiología e Imagen.

² Ginecoobstetra.

³ Maestría en Ciencias Médicas.
Hospital ABC, Ciudad de México.

Recibido: noviembre 2018

Aceptado: diciembre 2018

Correspondencia

Jonathan Salazar Segovia
jonathansalazar9@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Salazar-Segovia J, González-Balboa P, Montoya-Mendoza N, Sánchez-García LM, Hinojosa-Rodríguez KA, López-Rioja MJ, López-Recio Y. Relación entre hallazgos radiológicos e inmunofenotipos tumorales de pacientes con cáncer de mama. Ginecol Obstet Mex. 2019 marzo;87(3):177-185.
<https://doi.org/10.24245/gom.v87i3.2719>

ANTECEDENTES

En México, el cáncer de mama es el principal tumor maligno en la mujer. En el año 2017 se registraron 6854 muertes, con incremento de 31% a seis años. La tasa de mortalidad en 2016 fue de 16 por cada 100,000 mujeres de 20 años o mayores, con un incremento a 47 por cada 100,000 en el grupo de 60 años o más.¹⁻³

El cáncer de mama se clasifica en *in situ* e invasivo, según si las células malignas traspasan la membrana basal. El carcinoma *in situ* se subclasifica en ductal (CDIS) o lobulillar (CLIS); este último no se considera un carcinoma propiamente, sino una lesión atípica de riesgo y el ductal se distingue porque las células tumorales se encuentran en el sistema ductal lactífero extralobulillar.⁵ Los carcinomas infiltrantes representan el mayor porcentaje de tumores en la glándula mamaria, el tipo más común de carcinoma invasor es el ductal no especificado de otra manera, o “*not otherwise specified*” (NOS, por su siglas en inglés), que supone 60-80% del total de los casos, seguido del carcinoma lobulillar invasor con 15% y otros menos frecuentes, como los tipos: medular, mucinoso, papilar y tubular.⁴ La clasificación actual se enfoca en características histopatológicas de células tumorales que permiten la identificación de subgrupos con diferente pronóstico y reacción al tratamiento sistémico.

En el ámbito clínico, actualmente el cáncer de mama se divide en 2 grupos principales y 4 subtipos, de acuerdo con la expresión positiva o negativa de receptores hormonales (estrógeno [ER] o progesterona [PR]), HER-2 y Ki-67. Cuando las células tumorales manifiestan características similares a las células epiteliales que recubren los conductos lactíferos se conocen como tumores luminales; cuando las células cancerígenas expresan características similares a las células mioepiteliales, también conocidas como células basales, que recubren la superfi-

cie interna de la membrana basal, el cáncer se clasifica en el subgrupo basal.^{5,6}

Los tumores luminales suelen expresar receptores hormonales positivos. Así, los tumores luminales tipo A se definen por receptores positivos a estrógenos y por su bajo grado histológico, mientras que los tumores luminales tipo B, que también son positivos a estrógenos, suelen ser de alto grado histológico. Los receptores hormonales negativos incluyen dos subtipos: los que muestran sobreexpresión de HER2 y los de tipo basal. Los HER2 positivos muestran amplificación y alta expresión del gen HER2 y los de tipo basal, que son negativos para receptores de estrógeno y progesterona, no muestran amplificación de HER2(-) y, además, tienen sobreexpresión de ciertos oncogenes.^{5,6}

Esta clasificación brinda información pronóstica y terapéutica de gran importancia; los receptores para estrógenos son útiles para predecir la reacción al tratamiento endocrino, ya sea la administración de tamoxifeno o la supresión ovárica, y los receptores para HER2 permiten la administración de terapia dirigida con anticuerpos monoclonales contra HER2, como el trastuzumab.⁶

Con base en lo anterior, el objetivo de este estudio fue: evaluar la relación entre los hallazgos radiológicos e inmunofenotipos tumorales de pacientes con cáncer de mama.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, retrospectivo y transversal, efectuado en el Hospital ABC de la Ciudad de México, entre 2013 y 2017. Se incluyeron pacientes con cáncer de mama, diagnosticado mediante biopsia percutánea o quirúrgica (mastectomía o cirugía conservadora de la mama), y estudio de inmunohistoquímica. Se excluyeron las pacientes con recidiva o antecedentes perso-



nales de cáncer de mama y quienes no contaron con estudios de imagen en el sistema PACS (*Picture Archiving and Communication System*).

Las pacientes se dividieron, según sus características por inmunohistoquímica, en cuatro subtipos, de acuerdo con los criterios del consenso de St Gallen/Vienna, 2017:

1. **Luminal A:** positivo a receptores de estrógeno, progesterona o ambos, negativo a HER-2 y Ki-62 por debajo de 14%.
2. **Luminal B:** positivo a receptores de estrógeno, progesterona, o ambos, negativo a HER-2 y Ki-62 mayor o igual de 14%, o positivo a receptores de estrógeno, progesterona y HER-2.
3. **HER-2:** negativo a receptores de estrógeno y progesterona, y positivo a HER-2.
4. **Triple negativo:** negativo a receptores de estrógeno, progesterona y HER-2.

El receptor de estrógeno o progesterona se consideró positivo cuando la expresión nuclear fue mayor de 1%.

Se utilizó estadística descriptiva, con media y desviación estándar, frecuencia y porcentaje para variables cuantitativas y cualitativas, respectivamente. Se implementó la χ^2 para evaluar las diferencias de proporciones. Para el análisis estadístico se utilizó el programa IBM SPSS Statistical, versión 23.

RESULTADOS

Se registraron 182 pacientes, con promedio de edad de 53 años (± 11 años), de las que 125 (68%) tuvieron imágenes de mastografía, 126 (69%) de ultrasonido y 140 (77%) con resultados de inmunohistoquímica. El 54% de las neoplasias detectadas se localizaron en la

glándula mamaria izquierda y 46% en la derecha. La densidad mamaria predominante fue fibroglandular dispersa o tipo B (54%), seguida de la heterogéneamente densa o tipo C (31%), extremadamente densa o tipo D (8%) y de predominio graso o tipo A (7%). **Cuadro 1**

El método diagnóstico en 108 pacientes fue por medio de biopsia percutánea y de estas, 72 requirieron ultrasonido y 36 estereotaxia como guía. estereotaxia. La biopsia quirúrgica se utilizó en 74 pacientes: 68 fueron cirugías conservadoras de la mama, a quienes se les colocó un arpón en el sitio de interés, y 6 consistieron en cirugías radicales.

Del total de pacientes con imágenes de mastografía (**Cuadro 2**), 33 (26.4%) tuvieron masas, 45 (36%) microcalcificaciones, 30 (24%) distorsión de la anatomía y 32 (25.6%) asimetría. Los hallazgos asociados fueron raros, aparecieron en

Cuadro 1. Reportes clinicopatológicos de las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama

Datos clínicos	n = 182	%
Palpable	66	36
Asintomática	116	64
Tipo histológico	n = 182	%
Carcinoma ductal invasor	115	63
Carcinoma ductal in situ	45	25
Carcinoma lobulillar invasor	17	9
Otros	5	3
Grado histológico	n = 181	%
Bajo (grado I)	60	33
Intermedio (grado II)	91	50
Alto (grado III)	30	17
Inmunofenotipo	n = 140	%
Luminal A	60	43
Luminal B	56	40
HER-2	9	7
Triple negativo	15	10

Cuadro 2. Hallazgos morfológicos por mastografía e inmunofenotipo en pacientes con cáncer de mama (n = 125)

Mastografía	Luminal A n (%)	Luminal B n (%)	Her2 n (%)	Triple negativo n (%)	Total
Masa	13 (39.4)	12 (36.4)	-	8 (24.2)	33
Morfología					
Oval	1 (16.6)	1 (16.6)		4 (66.8)	6
Redondo	1 (16.7)	2 (33.3)		3 (50)	6
Irregular	11 (52.4)	9 (42.8)		1 (4.8)	21
Márgenes					
Circuncritos	1 (50)	-		1 (50)	2
Oscurecidos	-	2 (33.3)		4 (66.7)	6
Microlobulados	2 (50)	1 (25)		1 (25)	4
Indistintos	1 (16.7)	3 (50)		2 (33.3)	6
Espiculados	9 (60)	6 (40)		-	15
Densidad					
Hiperdenso	8 (53.3)	4 (26.7)		3 (20)	15
Isodenso	5 (27.8)	8 (44.4)		5 (27.8)	18
Microcalcificaciones	17 (37.8)	21 (46.7)	5 (11.1)	2 (4.4)	45
Morfología					
Amorfas	11 (61.1)	6 (33.3)	-	1 (5.6)	18
Gruesas heterogéneas	2 (25)	5 (62.5)	1 (12.5)	-	8
Pleomórficas finas	1 (7.1)	10 (72.5)	2 (14.3)	1 (7.1)	14
Lineales finas-ramificadas	3 (60)	-	2 (40)	-	5
Distribución					
Regionales	-	3 (100)	-	-	3
Agrupadas	14 (43.8)	15 (46.9)	1 (3.1)	2 (6.2)	32
Lineales	2 (50)	2 (50)	-	-	4
Segmentarias	1 (20)	1 (20)	4 (60)	-	6
Distorsión en la anatomía	17 (56.7)	11 (36.7)	1 (3.3)	1 (3.3)	30
Asimetría	17 (53.1)	13 (40.6)	0 (0)	2 (6.3)	32
Hallazgos asociados	3 (37.5)	2 (25)	1 (12.5)	2 (25)	8
Adenopatías	2 (40)	1 (20)	0 (0)	2 (40)	5
Retracción de piel o pezón	1 (50)	-	1 (50)	-	2
Todas las anteriores	-	1 (100)	-	-	1
BI-RADS	60 (42.9)	56 (40)	9 (6.4)	15 (10.7)	140
ACR 4A	4 (66.7)	2 (33.3)	-	-	6
ACR 4B	19 (43.2)	20 (45.6)	1 (2.2)	4 (9)	44
ACR 4C	12 (38.7)	11 (35.5)	3 (9.7)	5 (16.1)	31
ACR 5	25 (42.4)	23 (39)	5 (8.5)	6 (10.1)	59



4% de las pacientes con mastografía y los más comunes fueron las adenopatías. La morfología predominante de las masas fue irregular en 63%, redondas y ovales en 18.2%, respectivamente. Los márgenes espiculados se identificaron en 45.4% de las masas, los bordes indistintos en 18.2%, microlobulados en 12.2% oscurecidos en 13% y circunscritos en 6.1%. El 54.5% de las masas tuvo densidad similar a la del tejido fibroglandular (isodensa) y 45.5% fue hipodensa. La morfología predominante de las microcalcificaciones fue amorfa en 40%, pleomórficas finas en 31.1%, gruesas heterogéneas en 17.8% y lineales finas o ramificadas en 11.1%. Respecto de su distribución, 71% se manifestaron como acumulaciones, 6.7% regionales, 13.3% segmentarias y 8.9% lineales.

De las pacientes con ultrasonido (**Cuadro 3**), en 92% (116 pacientes) se identificó una masa. La morfología fue irregular en 76%, oval en 18% y redonda en 6%. La orientación fue paralela en 47% de los casos. La mayor parte de los márgenes se distribuyó en espiculado, angulado y microlobulado (30, 27 y 18%, respectivamente). Casi 80% de las masas aparecieron con un patrón hipoeoico y el patrón ecográfico menos frecuente fue el isoecoico y el complejo sólido y quístico, cuya suma representó el 3%. En 19 pacientes la masa se asoció con calcificaciones.

Los tumores con inmunofenotipo basal (Her-2 y triples negativos) representaron 17% de todos los tumores (7% Her-2 y 10% triples negativos). Del total de pacientes con carcinomas Her-2 ($n = 9$), en 55% se estableció el diagnóstico mediante mastografía y el hallazgo más frecuente fueron las calcificaciones. Los triples negativos se diagnosticaron, frecuentemente, por ultrasonido (87%) y los hallazgos predominantes fueron las masas de morfología irregular, márgenes angulados-microlobulados y que proyectaban sombra acústica. En ambos casos las clasificaciones más frecuentes fueron BI-RADS 4C y 5.

Al realizar el análisis estadístico se encontró que las masas de morfología irregular y de bordes espiculados se asociaron con tumores que expresaban receptores hormonales positivos (luminales), con significación estadística ($p < 0.05$). **Cuadro 4**

De igual forma, las calcificaciones amorfas se asociaron con tumores luminales tipo A, las calcificaciones finas pleomórficas con los tumores luminales B y las calcificaciones agrupadas (independientemente de su forma) con tumores luminales, todos estos resultados con significación estadística ($p < 0.05$). **Cuadro 5 y 6**

DISCUSIÓN

Öztürk y su grupo⁵ reportaron la siguiente distribución de tumores de composición mamaria: 21.3% de predominio graso, 25.3% fibroglandular disperso, 25.3% heterogéneamente denso y 28% extremadamente denso. En nuestro estudio, el porcentaje de pacientes con mamas de predominio graso (tejidos A o B) fue de 61% y denso de 39% (tejidos C o D); así mismo, el inmunofenotipo más frecuente fue el luminal; estos resultados son diferentes a los reportados previamente, pues Öztürk refiere que el cáncer de mama suele manifestarse en glándulas mamarias densas y 92.5% de las pacientes con composición mamaria C o D expresó tumores luminales.⁵

El subtipo luminal A fue el más frecuente (43%) y el tipo HER-2 el de menor frecuencia (7%), sólo apareció palpable en 36% de los casos y el subtipo histológico más común fue el carcinoma ductal invasor, datos comparables con los reportados por Mingxiang y sus colaboradores,⁶ quienes indicaron que de 300 pacientes de origen chino con cáncer de mama, el subtipo luminal A representó 48%, luminal B 28.3%, HER-2 18.7% y basal 5%. Del total de pacientes, en 121 (40%) se reportó palpable. No se

Cuadro 3. Hallazgos morfológicos por ultrasonido e inmunofenotipo de pacientes con cáncer de mama (n = 140)

Ultrasonido	Luminal A n (%)	Luminal B n (%)	HER-2 n (%)	Triple negativo n (%)	Total
Masas	43 (43)	39 (39)	5 (5)	13 (13)	100
Forma					
Redonda	1 (20)	3 (60)	-	1 (20)	5
Oval	5 (31.3)	6 (37.5)	1 (6.2)	4 (25)	16
Irregular	37 (46.8)	30 (38)	4 (5)	8 (10.2)	79
Márgenes					
Circuncritos	2 (50)	1 (25)	1 (25)	-	4
Microlobulados	5 (26.3)	10 (52.7)	1 (5.2)	3 (15.8)	19
Indistintos	9 (60)	3 (20)	1 (6.7)	2 (13.3)	15
Angulares	13 (43.3)	11 (36.7)	1 (3.3)	5 (16.7)	30
Espiculados	14 (43.8)	14 (43.8)	1 (3.1)	3 (9.3)	32
Patrón ecográfico					
Anecogénico	-	-	-	-	-
Hiperecogénico	4 (80)	1 (20)	-	-	5
Hipoecogénico	36 (42.9)	34 (40.5)	3 (3.5)	11 (13.1)	84
Isoecogénico	1 (50)	1 (50)	-	-	2
Heterogéneo	2 (28.5)	3 (42.9)	1 (14.3)	1 (14.3)	7
Complejo	-	-	1 (50)	1 (50)	2
Orientación					
Paralela	21 (40.4)	19 (36.5)	5 (9.6)	7 (13.5)	52
No paralela	21 (48.8)	17 (39.5)	-	5 (11.7)	43
Hallazgos posteriores					
Sombra	22 (44)	18 (36)	4 (8)	6 (12)	50
Reforzamiento acústico					
Mixto	-	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (50)	6
Sin hallazgos posteriores	-	1 (100)	-	-	1
Sin hallazgos posteriores	21 (48.8)	18 (41.9)	-	4 (9.3)	43
Calcificaciones en la masa	5 (27.8)	9 (50)	3 (16.7)	1 (5.5)	18
Sin masas	3 (60)	2 (40)	-	-	5
BI-RADS					
ACR 4A	4 (66.7)	2 (33.3)	-	-	6
ACR 4B	11 (52.4)	8 (38.1)	-	2 (9.5)	21
ACR 4C	9 (37.5)	7 (29.2)	3 (12.5)	5 (20.8)	24
ACR 5	19 (38.8)	22 (44.9)	2 (4)	6 (12.3)	49



Cuadro 4. Distribución de tumores luminales tipo A (estadísticamente significativa para masas de márgenes espiculados)

Márgenes	Luminal A	Luminal B	Triple negativo	Total
Circunscrito	1	0	1	2
Oscurecido	0	2	4	6
Microlobulado	2	1	1	4
Indistinto	1	3	2	6
Espiculado	9	6	0	15
Total	13	12	8	33

Prueba χ^2 , Pearson $p = 0.05$, con IC95%.

Cuadro 5. Masas de morfología irregular asociadas con tumores de tipo luminal

Morfología	Luminal A	Luminal B	Triple negativo	Total
Oval	1	1	4	6
Redondo	1	2	3	6
Irregular	11	9	1	21
Total	13	12	8	33

Prueba χ^2 , Pearson $p = 0.01$, con IC95%.

utilizó el Ki-67 como diferenciador entre los tipos luminales, el criterio utilizado fue el HER-2. Además, los mismos autores encontraron que la composición mamaria y las calcificaciones agrupadas se asociaron con el subtipo luminal y de morfología oval (en mastografía) en caso de masa.⁶

Cuadro 6. Distribución de tumores luminales tipo A (estadísticamente significativa para calcificaciones amorfas) y tipo B para calcificaciones finas pleomórficas

Morfología de las calcificaciones	Luminal A	Luminal B	Her-2	Triple negativo	Total
Amorfas	11	6	0	1	18
Gruesas heterogéneas	2	5	1	0	8
Pleomórficas finas	1	10	2	1	14
Lineales finas o ramificadas	3	0	2	0	5
Total	17	21	5	2	45

Prueba χ^2 , Pearson $p = 0.02$, con IC95%.

Las relaciones descritas entre el inmunofenotipo y los hallazgos morfológicos por imagen en pacientes con tumores luminales incluyen masas espiculadas y en los tumores HER-2 se asocia con calcificaciones pleomórficas. En nuestro estudio, las masas de morfología irregular y de bordes espiculados se asociaron con tumores que expresan receptores hormonales positivos (luminales), lo que resultó estadísticamente significativo ($p < 0.05$).^{7,8}

Las calcificaciones amorfas y gruesas heterogéneas se han relacionado con luminales tipo A y las microcalcificaciones regionales y lineales ramificadas con el subtipo HER-2, hallazgos que coinciden con nuestros resultados, pues en 55% de las pacientes con carcinoma tipo Her-2 se estableció el diagnóstico por mastografía, encontrando en 100% grupos de calcificaciones.⁹⁻¹² De igual forma, las calcificaciones amorfas se asociaron con tumores luminales A, las finas pleomórficas con tumores luminales B y las calcificaciones agrupadas (independientemente de su forma) con tumores luminales, todos con significación estadística ($p < 0.05$).¹³

Los tumores de tipo basal se relacionan con masas circunscritas, sin calcificaciones y con reforzamiento acústico posterior; de acuerdo con nuestro estudio, se encontraron con inmunofenotipo basal 17% (7% Her-2 y 10% triples negativos). Los tumores HER-2 aparecieron como microcalcificaciones. Para los triples negativos,

éstos fueron diagnosticados frecuentemente por ultrasonido y los hallazgos predominantes fueron las masas de morfología irregular, márgenes angulados-microlobulados y que proyectaban sombra acústica. Según lo reportado en la bibliografía, este tipo de lesiones se asocia con masas redondas u ovales en la mastografía y circunscritas sin calcificaciones que semejan lesiones benignas en el ultrasonido, incluso masas espiculadas o de bordes indistintos, así como asimetrías focales y en menor frecuencia con calcificaciones, debido a la baja incidencia de carcinoma in situ. En ambos casos, las clasificaciones más comunes de nuestro estudio fueron BI-RADS 4C y 5, contrario a lo descrito en la bibliografía.⁹⁻¹⁴

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 debieron eliminarse por ese motivo. Otra limitante fue que en las pacientes con diagnóstico establecido en otra institución médica, solo contamos con las imágenes del procedimiento, que la mayor parte se centraron en el hallazgo de biopsia-marcación y no siempre se tuvo un panorama completo de la glándula.

CONCLUSIÓN

De acuerdo con los resultados obtenidos en este estudio, existe relación entre ciertos hallazgos morfológicos por imagen y el inmunofenotipo de los tumores mamarios. En ciertos casos, las imágenes son discordantes con el panel de inmunohistoquímica obtenido en la biopsia percutánea; por lo tanto, proponemos repetir la biopsia escisional, con la finalidad de establecer el inmunofenotipo definitivo y así proporcionar el tratamiento correcto y el pronóstico acertado. Se requieren estudios adicionales, con mayor cantidad de pacientes para brindar información estadística y explorar la posible relación entre

otros hallazgos morfológicos por imagen y el inmunofenotipo de los tumores mamarios. Es importante que el médico radiólogo, especialista en imagen mamaria, conozca la relación entre los hallazgos radiológicos y los inmunofenotipos del cáncer de mama, de tal forma que pueda proporcionar información de la inmunohistoquímica al momento del estudio de imagen diagnóstico.

REFERENCIAS

1. INEGI, estadísticas de mortalidad 2017. Dirección URL: <<http://www.beta.inegi.org.mx/proyectos/registros/vitales/mortalidad>>.
2. Cárdenas J, et al. Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. GAMO 2015;14:2-55. <http://www.gamo-smeo.com/temp/CANCER%20DE%20MAMA.pdf>
3. Ferlay J, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136:359-386. <http://doi.org/10.1002/ijc.29210>.
4. Youlten D, et al. The descriptive epidemiology of female breast cancer: An international comparison of screening, incidence, survival and mortality. *Cancer Epidemiol* 2012;36:237-248. <http://doi.org/10.1016/j.canep.2012.02.007>.
5. Öztürk M, 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. <http://doi.org/10.5152/tjbh.2016.3247>.
6. Mingxiang W, et al. association between imaging characteristics and different molecular subtypes of breast cancer. *Acad Radiol* 2017;24:426-434. <http://doi.org/10.1016/j.acra.2016.11.012>.
7. Tabár L, et al. Swedish two-county trial: impact of mammographic screening on breast cancer mortality during 3 decades. *Radiology* 2011;260:658-663. <http://doi.org/10.1148/radiol.11110469>.
8. Cen D, et al. BI-RADS 3-5 microcalcifications can preoperatively predict breast cancer HER2 and Luminal a molecular subtype. *Oncotarget* 2017;8:13855-13862. <http://doi.org/10.18632/oncotarget.14655>.
9. Cho N. Molecular subtypes and imaging phenotypes of breast cancer. *Ultrasonography* 2016;35:281-288. <http://doi.org/10.14366/usg.16030>.
10. Elias S, et al. Imaging Features of HER2 Overexpression in Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23:1464-1483. <http://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-13-1170>.



11. Bullier B, et al. Imaging features of sporadic breast cancer in women under 40 years old: 97 cases. *Eur Radiol* 2013;23:37-45. <http://doi.org/10.1007/s00330-013-2966-z>.
12. Sohn Y, et al. Immunohistochemical Subtypes of Breast Cancer: Correlation with Clinicopathological and Radiological Factors. *Iran J Radiol* 2016;13:1-9. <http://doi.org/10.5812/iranjradiol.31386>.
13. Bauer KR, et al. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so called Triple Negative Phenotype A Population Based Study From the California Cancer Registry. *Cancer* 2007;109:1721-1728. <http://doi.org/10.1002/cncr.22618>.
14. Du H, et al. Ultrasonographic findings of triple-negative breast cancer. *Int J Clin Exp Med* 2015;8:40-43.

CITACIÓN ACTUAL

De acuerdo con las principales bases de datos y repositorios internacionales, la nueva forma de citación para publicaciones periódicas, digitales (revistas en línea), libros o cualquier tipo de referencia que incluya número doi (por sus siglas en inglés: Digital Object Identifier) será de la siguiente forma:

REFERENCIAS

1. Katarina V, Gordana T. Oxidative stress and neuroinflammation should be both considered in the occurrence of fatigue and depression in multiple sclerosis. *Acta Neurol Belg* 2018;34(7):663-9. doi: 10.1007/s13760-018-1015-8.
2. Yang M, et al. A comparative study of three different forecasting methods for trial of labor after cesarean section. *J Obstet Gynaecol Res* 2017;25(11):239-42. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jyobfe.2015.04.015>