

Hallazgos en resonancia magnética nuclear y anatomía patológica en especímenes de mastectomía y ganglios linfáticos axilares de pacientes con cáncer de mama

Kevin Castillo Espejo¹ , Victoria García De Barriola¹ , Miguel Rocha¹ , Augusto Tejada¹ .

Resumen

Introducción: El cáncer de mama constituye el tipo más frecuente de cáncer en mujeres. En el año 2020, hubo alrededor de 685.000 muertes. La sobrevida depende del estadio y probabilidad de recurrencia. El objetivo de este estudio fue evaluar los hallazgos en resonancia magnética nuclear y anatomía patológica en especímenes de mama y ganglios linfáticos axilares en el Centro Médico Docente La Trinidad en los años 2015-2023. La investigación fue observacional, retrospectiva y descriptiva. El universo estuvo conformado por 215 pacientes, la muestra fue de 18 casos luego de aplicar criterios de inclusión y exclusión. Se incluyeron especímenes de mama y ganglios linfáticos axilares de las pacientes con estudio de RMN y anatomía patológica. Los resultados arrojaron una edad promedio de $58.17 \pm 10,99$ años. La localización tumoral no tuvo diferencia en la lateralidad de la mama. El cuadrante superoexterno preponderó ($n=10, 55,56\%$). Sobresalieron la ausencia de multifocalidad ($n=12, 66,67\%$) y el coeficiente de difusión aparente (ADC) menor a 1 ($n=14, 77,78\%$). El carcinoma ductal infiltrante fue el principal diagnóstico. No hubo significancia estadística para establecer dependencia entre el tamaño tumoral, invasión linfovascular, grado nuclear, subtipo molecular, multifocalidad y ADC con la presencia de metástasis a ganglios linfáticos axilares. Hubo relación entre la expresión alta de Ki67 y los subtipos moleculares: HER2 y triple negativo (p -valor 0.005). Se concluyó la necesidad de estudios multicéntricos con muestras amplias para establecer relaciones de dependencia entre las variables de interés.

Palabras clave: Cáncer de mama, Resonancia magnética nuclear, Ganglios linfáticos axilares, Metástasis.

Magnetic resonance imaging and anatomic-pathological findings in mastectomy specimens and axillary lymph nodes in breast cancer patients

Abstract

Introduction: Breast cancer is the most common type of cancer in women. In 2020, 685.000 deaths were registered. Survival and probability of recurrence depends on stage at diagnosis. The main objective of this investigation was to evaluate the MRI and pathological findings in breast and axillary lymph nodes specimens at Centro Médico Docente La Trinidad during the 2015-2023 period. This was an observational, retrospective and descriptive study. The universe consisted of 215 breast cancer patients. The sample obtained was of 18 cases after applying the inclusion and exclusion criteria. Breast and axillary lymph node specimens from the patients with MRI and pathological studies were included. The results showed an average age of 58.17 ± 10.99 years. Tumor location had no difference in the laterality of the breast. The upper-outer quadrant predominated ($n=10, 55.56\%$). The absence of multifocality ($n=12, 66.67\%$) and the apparent diffusion coefficient (ADC) less than 1 ($n=14, 77.78\%$) stood out. Infiltrating ductal carcinoma was the main diagnosis. Statistical significance was not enough to establish dependence between tumor size, lymphovascular invasion, nuclear grade, molecular subtype, multifocality and ADC with the presence of metastasis to axillary lymph nodes (ALN). On the contrary, there was a relationship between high Ki67 expression and the molecular subtypes, HER-2- overexpressing and triple-negative (p -value 0.005). We concluded in the need for multicenter studies with larger samples in order to establish dependency relationships between the variables of interest.

Keywords: Breast cancer, Magnetic resonance, Axillary lymph nodes, Metastasis.

¹Centro Médico Docente La Trinidad

Autor Correspondiente: Victoria García De Barriola. e-mail: vickygbarriola@gmail.com

Recibido: 23/11/23 - Aceptado: 20/03/2024

Introducción

El cáncer de mama constituye el tipo más frecuente de cáncer en mujeres. En el año 2020, en todo el mundo hubo 2,3 millones de mujeres diagnosticadas con cáncer de mama y 685.000 muertes por la misma causa¹. Hacia el final del 2020, habían 7,8 millones de mujeres diagnosticadas con cáncer de mama en los últimos 5 años². Asimismo, es la causa de muerte por cáncer más común en las mujeres. El cáncer de mama ocasiona más años de vida perdidos ajustados por discapacidad en las mujeres que cualquier otro cáncer^{1,2}. Ocurre en todos los países del mundo en mujeres de cualquier edad después de la pubertad, pero con un incremento de la frecuencia en la edad adulta^{1,2}. Según datos de la Sociedad Anticancerosa, en Venezuela el cáncer de mama tiene una mortalidad de 19 por cada cien mil habitantes y en promedio cada día son diagnosticadas 22 mujeres con esta enfermedad³.

El cáncer de mama tiene numerosas formas de presentación entre las mujeres. Alrededor de un 60-70% de los casos de cáncer de mama en países desarrollados son positivos para receptores hormonales, de forma particular en premenopáusicas⁴. El factor pronóstico más importante hasta ahora es la presencia y el número de metástasis en ganglios linfáticos axilares (GLA), si bien la extensión del daño no determina el resultado de la enfermedad. Otros factores pronósticos como el tamaño y el grado del tumor, son de escasa utilidad debido a la falta de reproducibilidad y unanimidad en la apreciación que existe entre los patólogos en el momento de la estadificación⁴.

Por otra parte, la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama depende del estadio al momento del diagnóstico y de la probabilidad de recurrencia. Esto puede ser consecuencia de la evolución natural de una lesión premaligna avanzada, de las cuales el carcinoma ductal in situ (CDIS) es el más común (80-90%). Además, representa la principal causa de carcinoma invasivo⁵. Precisar la extensión local de la lesión es fundamental para planificar el tratamiento quirúrgico, debido a que permite disminuir la tasa de reintervenciones; al igual que el estudio histopatológico, permitiendo conocer los detalles morfológicos y de pronóstico⁶⁻⁸. Sin embargo, la detección de lesiones malignas multifocales, multicéntricas o en el seno contralateral, tiene inclusive más valor. En estas pacientes hay mayor riesgo de

metástasis a ganglios linfáticos contemplando el subtipo molecular según el estudio de inmunohistoquímica^{9,10}. Ahora bien, se ha reportado que las metástasis ocultas en ganglios linfáticos axilares se asocian con un pronóstico sombrío^{11,12}. Otros estudios demostraron que la supervivencia global y libre de enfermedad es más baja en estos pacientes y podría utilizarse como factor predictivo de supervivencia en pacientes con cáncer de mama^{13,14}.

En relación a lo anterior, el cáncer de mama es mortal si no se diagnostica precozmente. El diagnóstico temprano es fundamental para mejorar la supervivencia de las pacientes¹⁵. Sin embargo, algunas de ellas, como la mamografía, tienen el riesgo inherente de baja exposición a radiación ionizante. Revisiones sistemáticas de la literatura han concluido la indiscutible ventaja de la resonancia magnética nuclear (RMN) en este contexto. También, se ha demostrado la alta sensibilidad, especificidad y baja tasa de falsos negativos en estadios iniciales y en pacientes con alto riesgo de malignidad^{13,16,17}. La resonancia magnética nuclear (RMN) es la herramienta más sensible (95–100%) en la detección de lesiones malignas inaparentes y fue superior a otros estudios en la detección de cáncer de mama^{13,17-20}. En este sentido el procesamiento de imágenes patológicas tiene importancia diagnóstica.

El objetivo general de esta investigación fue evaluar los hallazgos en resonancia magnética nuclear y anatomía patológica en especímenes de mama y ganglios linfáticos axilares en el Centro Médico Docente La Trinidad, durante el periodo 2015-2023. Los objetivos específicos fueron: Describir los hallazgos imagenológicos obtenidos por resonancia magnética nuclear de las pacientes con cáncer de mama; analizar los hallazgos anatomopatológicos para establecer su relevancia al estimar el riesgo de metástasis a GLA de las pacientes con cáncer de mama; y relacionar los hallazgos imagenológicos y anatomopatológicos en las pacientes con cáncer de mama.

Materiales y métodos

Se realizó una investigación de tipo observacional, descriptivo y retrospectivo, conformada por 215 especímenes de mama y ganglios linfáticos axilares de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama que acudieron a los Servicios de Cirugía y Radiodiagnóstico

cuyas biopsias fueron estudiadas en el Servicio de Anatomía Patológica del Centro Médico Docente La Trinidad, Venezuela, durante el periodo de 2015 a 2023. En total la muestra estuvo conformada por 18 pacientes.

Se incluyeron pacientes femeninos estadio clínico IIB, intervenidas por mastectomía radical oncológica que contaban con estudios de RMN; y diagnosticadas en el Servicio de Anatomía Patológica, con reporte de biopsia del tumor de mama y estudio de inmunohistoquímica para la clasificación molecular y ganglios linfáticos axilares. Se excluyeron pacientes masculinos, patologías mamarias benignas. Aquellos casos sin acceso a los bloques de parafina o estudio inmunohistoquímico; o biopsias provenientes de otras instituciones de salud; también aquellos pacientes que recibieron terapia neoadyuvante; o que tuviesen enfermedad metastásica a distancia, recurrente o bilateral de cáncer de mama. Asimismo, antecedentes de otros tumores malignos; resección paliativa e imágenes con artefactos de movimiento.

Se procedió a la revisión de los datos en el Servicio de Radiodiagnóstico y los reportes de anatomía patológica en un periodo retrospectivo de 8 años, aplicando los criterios de inclusión y exclusión mencionados anteriormente. Posteriormente se recolectaron los datos pertinentes para el análisis estadístico y correlación de las variables.

El tratamiento estadístico se llevó a cabo con el software libre RStudio versión: 2023 para Windows, además de Microsoft Excel 2016. Las variables clínicas y anatomopatológicas estudiadas fueron: edad, tipo histológico, grado histológico, invasión linfovascular, presencia de metástasis a ganglios linfáticos, receptores hormonales (estrógeno, progesterona), HER2, Ki 67, subtipo molecular. Las variables por resonancia magnética incluyeron la localización, tamaño de la lesión, multifocalidad, multicentricidad, patrón de realce, coeficiente de difusión aparente, curvas de perfusión y estado de ganglios linfáticos axilares.

Las características de RMN de cáncer de mama se evaluaron de acuerdo con la quinta edición de la *American Society of Radiology Breast Imaging* y el sistema de registro estándar del 2013 (ACR BI-RADS) para imágenes por RMN. La estadificación tumor-

ganglio-metástasis (TNM) se determinó de acuerdo con el Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer (AJCC) en su octava edición. Los subtipos moleculares se clasificarán en cinco subtipos según el Consenso Internacional de Expertos de St Gallen de 2013. Todos los pacientes se sometieron a biopsia de ganglio linfático centinela (BGLC) y/o disección de ganglios linfáticos axilares (DGLA). Todos los ganglios linfáticos extirpados se examinaron mediante tinción con hematoxilina-eosina (H&E). Las macrometástasis (focos de cáncer > 2 mm) o micrometástasis (focos de cáncer de 0,2-2 mm) de BGLC se consideraron positivas.

La relación entre las variables se estableció a través de tablas de contingencia aplicando la Prueba de Chi-cuadrado. No obstante, se aplicó la Prueba Exacta de Fisher para variables con baja frecuencia. De esta manera se estableció la significancia estadística de la relación de cada variable imagenológica con las anatomopatológicas. Se tomó un P -valor $\leq 0,05$ como nivel de significancia estadística en la relación de las variables.

Resultados

En este estudio se investigaron 18 pacientes, mujeres en su totalidad. La edad promedio de las pacientes fue de $58,17 \pm 10,99$ años, la mayoría de los casos se presentaron en la década comprendida entre 46 y 55 años de edad, seguido por los grupos etarios entre 56 y 65 años, y el grupo de mayor a 65 años en igual proporción, como se aprecia en la Figura 1.

La localización en imágenes de RMN de la neoplasia demostró que no hubo diferencia en la lateralidad de la mama. El cuadrante superoexterno fue la principal localización en 10 (55,56%) casos. La curva de perfusión preponderante fue el tipo II en 17 (94,44%) estudios. Sobresalió la ausencia de multifocalidad en 12 (66,67%) pacientes y el ADC <1 en 14 (77,78%) de ellos.

El diagnóstico histológico predominante fue de carcinoma ductal infiltrante 15 (83,33%) (ver tabla 1 y figura 2). El grado histológico III, la invasión linfovascular y la presencia de metástasis en ganglios linfáticos axilares, estuvo presente en 3 (16,67%) de los casos. En contraste, 15 (83,33%) pacientes tuvieron grado histológico II y no expresaron las variables mencionadas. En particular de los 3 casos con

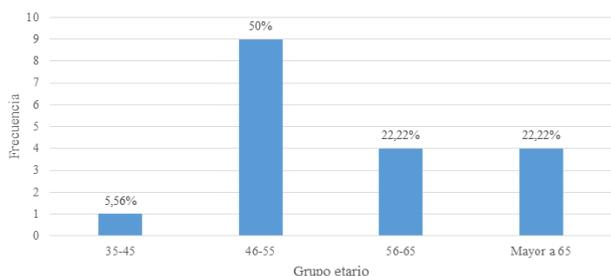


Figura 1: Distribución de la enfermedad por grupos etarios (n=18).

metástasis a GLA, 2 tuvieron el grado histológico II y un paciente tuvo el grado histológico III. El resto de los hallazgos imagenológicos y anatomopatológicos se muestran en la Tabla 1.

Se relacionó cada variable imagenológica y anatomopatológica representada en la Tabla 1, a través de tablas de contingencia y la prueba Chi-cuadrado. Asimismo, se ejecutó la prueba exacta de Fisher debido a la baja frecuencia de casos. La relación entre la presencia de ganglios axilares con metástasis y el tamaño de la lesión, ambos en RMN, obtuvo un *P*-valor de 1. No pudiendo establecer dependencia con significancia estadística entre estas variables. Con respecto a la relación entre el tamaño tumoral y el Ki67, arrojó un *P*-valor de 0.64, también sin significancia estadística.

De igual forma, la relación de la multicentricidad y multifocalidad de las lesiones con la presencia de metástasis en GLA, presentó un *P*-valor de 1. La existencia de metástasis en GLA en imágenes por RMN con la invasión linfovascular, arrojó un *P*-valor de 0,44,

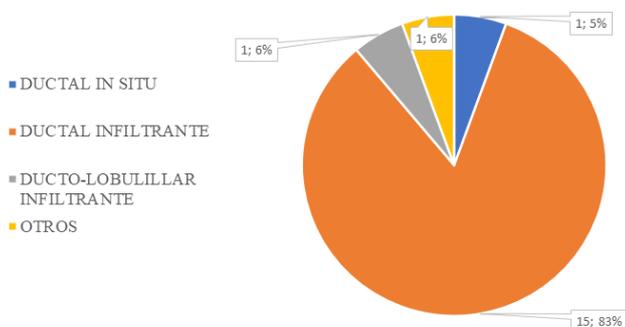


Figura 2: Frecuencia de los tipos histológicos de cáncer de mama (n=18).

Tabla 1: Hallazgos en resonancia magnética nuclear y anatomía patológica de cáncer de mama (n=18).

Variable	Categoría	Frecuencia (%)
Localización	Cuadrante superoexterno	10 (55,56%)
	Cuadrante superointerno	2 (11,11%)
	Cuadrante inferointerno	4 (22,22%)
	Cuadrante inferoexterno	2 (11,11%)
Tamaño	<20mm	9 (50,00%)
	≥20mm	9 (50,00%)
Patrón de realce	Homógeno	11 (61,11%)
	Heterógeno	7 (38,89%)
Curva de intensidad-tiempo	TII	17 (94,44%)
	TI	1 (5,56%)
Multifocalidad	No	12 (66,67%)
	Sí	6 (33,33%)
Multicentricidad	No	14 (77,78%)
	Sí	4 (22,22%)
Coeficiente de difusión aparente	<1	14 (77,78%)
	≥1	1 (5,56%)
Ganglios linfáticos axilares con características de malignidad	Negativos	15 (83,33%)
	Positivos	3 (16,67%)
Localización de ganglios linfáticos	Derecha	2 (11,11%)
	Izquierda	1 (5,56%)
Número de ganglios linfáticos axilares con características de malignidad	≤2	2 (11,11%)
	>2	1 (5,56%)
Tipo histológico	Ductal infiltrante	15 (83,33%)
	Ductal in situ	1 (5,56%)
	Ducto lobulillar	1 (5,56%)
	Otros	1 (5,56%)
Localización	Derecha	9 (50,00%)
	Izquierda	9 (50,00%)
Grado histológico	II	15 (83,33%)
	III	3 (16,67%)
Invasión linfovascular	Negativa	15 (83,33%)
	Positiva	3 (16,67%)
Ganglios linfáticos con metástasis	Negativa	15 (83,33%)
	Positiva	3 (16,67%)
Inmunohistoquímica (positivo)	ER	12 (66,67%)
	PR	11 (61,11%)
	HER2	4 (22,22%)
	Ki67 (alto)	8 (44,44%)
	Subtipo molecular	
	Luminal A	9 (50,00%)
	Luminal B HER2 -	1 (5,56%)
	Luminal B HER2 +	2 (11,11%)
	HER2 +	2 (11,11%)
	Triple negativo	4 (22,22%)

por lo que no fue estadísticamente significativa (en comparación al nivel de significancia de <0,05). En el mismo sentido, en la evaluación imagenológica hubo hallazgos de metástasis en GLA en 1 (5,56%) de los 9 casos con subtipo molecular luminal A; en 1 (5,56%) de

los 4 casos de triple negativo y en 1 (5,56%) de los 2 casos del subtipo HER2, (ver figura 3).

En cuanto a la relación del subtipo molecular luminal A con Ki67 bajo y, Ki67 alto con los subtipos HER2 y triple negativo, se obtuvo un *P*-valor de 0,005. La dependencia entre dichas variables resultó con significancia estadística (ver figura 4).

Del total de las 18 paciente evaluadas 3 (16,67 %) de ellas presentaron estadio IIB. Las restantes tuvieron estadios menores.

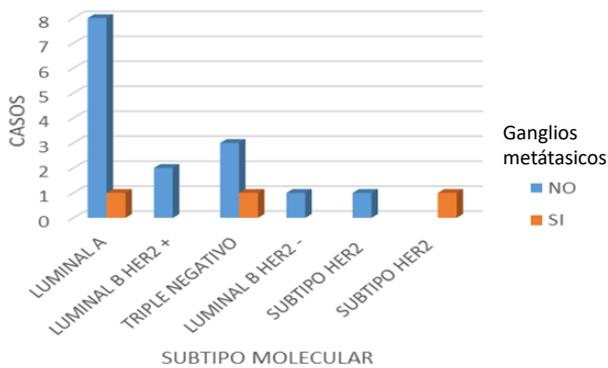


Figura 3: Correlación entre el subtipo molecular y las metástasis a ganglios linfáticos en imágenes de RMN (n=18).

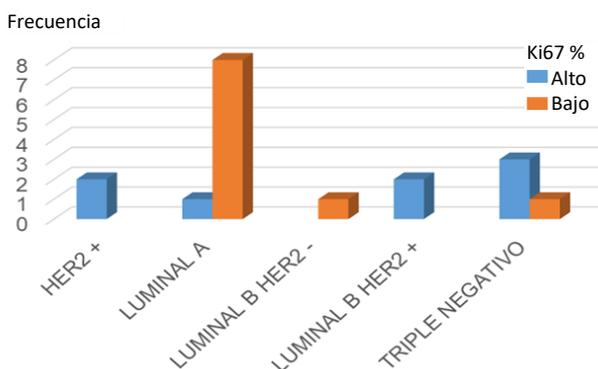


Figura 4: Correlación entre el subtipo molecular y las metástasis a ganglios linfáticos en imágenes de RMN (n=18).

Discusión

La identificación precisa de metástasis en ganglios linfáticos axilares en pacientes con cáncer de mama es indiscutible para establecer pronóstico y definir las estrategias terapéuticas. En este trabajo retrospectivo se describieron los hallazgos imagenológicos en RMN y anatomía patológica de especímenes de mama y ganglios linfáticos axilares para relacionar los de mayor relevancia. Algunas de estas características pueden estar vinculadas de forma independiente con el riesgo de metástasis a ganglios linfáticos axilares, en concordancia con los estudios de referencia²³⁻²⁶.

En cuanto a la edad, en nuestro estudio, la variabilidad de grupos etarios fue escasa, la mayoría de los casos estuvieron representados en el rango de 46 a 55 años. Existe evidencia que demuestra la asociación de edad temprana con mayor carga tumoral y metástasis a ganglios linfáticos axilares^{23,24}. El tamaño tumoral puede ser un factor independiente para metástasis a ganglios linfáticos y peor pronóstico. Así mismo, la invasión linfovascular y el coeficiente de difusión aparente <1 ²³⁻²⁶. No obstante, en este trabajo de investigación no se pudo establecer una relación con suficiente valor estadístico.

La literatura demuestra que los tipos histológicos no ductales (metaplásico, medular, tubular, mucinoso) tuvieron una menor asociación con alta carga de metástasis a ganglios linfáticos axilares²⁴. En contraste, el tipo histológico de gran parte de la base de datos de estudio fue ductal infiltrante, esto condicionó una limitante para establecer relaciones estadísticas. De igual forma, el grado tumoral no tuvo relación con metástasis a ganglios linfáticos axilares^{24,27}. Sin embargo, en el contexto del presente trabajo la relación no fue estadísticamente significativa.

Por otra parte, el mayor riesgo de metástasis a ganglios linfáticos axilares y peor pronóstico está relacionado con los subtipos moleculares HER2 potenciado, triple negativo y niveles altos de Ki67²³⁻²⁷. En base a los resultados de este estudio se pudo establecer una relación estadísticamente significativa.

Finalmente, la limitante en este trabajo de investigación fue la recolección en un único centro hospitalario. Adicionalmente, no estuvo disponible una base de

datos externa de otros centros de salud para realizar validaciones que ampliaran el rendimiento estadístico. Similarmente, un estudio presentó esta limitación y llegaron a la sugerencia de realizar estudios multicéntricos adicionales, con muestras más grandes para adquirir un nivel de evidencia sólido que permitiera generalizar los resultados de la investigación²⁶.

Conclusiones

En el cáncer de mama existen algunas características de imágenes en RMN y anatomía patológica que permiten estimar el riesgo para metástasis a GLA. Se pudo relacionar el subtipo molecular luminal A con niveles bajos de Ki67 y en contraste, niveles altos en los subtipos HER2 potenciado y triple negativo. No obstante, en ésta investigación la baja frecuencia de datos fue limitante para establecer relaciones estadísticas significativas, sin embargo, consideramos que el diseño de este trabajo es un punto de partida para estudios multicéntricos más amplios que incluyan una muestra mayor en la implementación de un nomograma para la predicción de metástasis a ganglios linfáticos axilares.

ABREVIACIONES

ADC: Coeficiente de difusión aparente
GLA: Ganglios linfáticos axilares
DGLA: Disección de ganglios linfáticos axilares
CDIS: Carcinoma Ductal In Situ
CMDLT: Centro Médico Docente La Trinidad
ER: Receptor de estrógeno
FISH: Hibridación in situ con fluorescencia
HER2: Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano
Ki67: Kiel 67
PR: Receptor de progesterona
RMN: Resonancia magnética nuclear
BGLC: Biopsia del ganglio linfático centinela
TIC: Curva de intensidad tiempo

Agradecimientos

Se agradece al Servicio de Anatomía Patológica, Radiodiagnóstico y Cirugía del CMDLT por toda su colaboración para que este trabajo se llevara a cabo, en especial a la Dra. Victoria García de Barriola por su especial dedicación como tutora de la presente investigación. Así como también al Dr. Miguel Rocha, la Dra. Yariadny Ramírez, el Dr. Augusto Tejada y la

Dra. Desireé Villalta. Con su colaboración, permitieron llevar a cabo los objetivos planteados. Finalmente, se agradece al Departamento de Investigación del CMDLT por su calidad de servicio, disposición y acompañamiento en el ámbito estadístico con todos los investigadores.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Referencias

1. Breast cancer [Internet]. Who.int. [citado el 10 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
2. Breast cancer [Internet]. Paho.org. [cited 2023 Apr 10]. Available from: <https://www.paho.org/en/topics/breast-cancer>
3. Cancervenezuela.org. [citado el 11 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.cancervenezuela.org/descargas/Pronosticos-de-la-mortalidad-e-incidencia-de-cancer-2021.pdf>
4. Barzaman K, Karami J, Zarei Z, Hosseinzadeh A, Kazemi MH, Moradi-Kalbolandi S, Safari E, Farahmand L. Breast cancer: Biology, biomarkers, and treatments. *Int Immunopharmacol.* 2020 Jul;84:106535. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106535. Epub 2020 Apr 29. PMID: 32361569.
5. Allred DC. Ductal carcinoma *in situ*: terminology, classification, and natural history. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2010;2010(41):134-8. doi: 10.1093/jncimonographs/lgq035. PMID: 20956817; PMCID: PMC5161057
6. Groen EJ, Hudecek J, Mulder L, van Seijen M, Almekinders MM, Alexov S, Kovács A, Ryska A, Varga Z, Andreu Navarro FJ, Bianchi S, Vreuls W, Balslev E, Boot MV, Kulka J, Chmielik E, Barbé E, de Rooij MJ, Vos W, Farkas A, Leeuwis-Fedorovich NE, Regitnig P, Westenend PJ, Kooreman LFS, Quinn C, Floris G, Cserni G, van Diest PJ, Lips EH, Schaapveld M, Wesseling J; Grand Challenge PRECISION consortium. Prognostic value of histopathological DCIS features in a large-scale international interrater reliability study. *Breast Cancer Res Treat.* 2020 Oct;183(3):759-770. doi: 10.1007/s10549-020-05816-x. Epub 2020 Jul 30. PMID: 32734520; PMCID: PMC7497690.
7. Direito I, Gomes D, Monteiro FL, Carneiro I, Lobo J, Henrique R, Jerónimo C, Helguero LA. The Clinicopathological Significance of BiP/GRP-78 in Breast Cancer: A Meta-Analysis of Public Datasets and Immunohistochemical Detection. *Curr Oncol.* 2022 Nov 23;29(12):9066-9087. doi: 10.3390/currenol29120710. PMID: 36547124; PMCID: PMC9777260.

8. Li CI, Uribe DJ, Daling JR. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. *Br J Cancer*. 2005 Oct 31;93(9):1046-52. doi: 10.1038/sj.bjc.6602787. PMID: 16175185; PMCID: PMC2361680.
9. Ha SM, Chae EY, Cha JH, Kim HH, Shin HJ, Choi WJ. Association of BRCA Mutation Types, Imaging Features, and Pathologic Findings in Patients With Breast Cancer With BRCA1 and BRCA2 Mutations. *AJR Am J Roentgenol*. 2017 Oct;209(4):920-928. doi: 10.2214/AJR.16.16957. Epub 2017 Aug 10. PMID: 28796549.
10. Erić I, Petek Erić A, Kristek J, Koprivčić I, Babić M. Breast Cancer In Young Women: Pathologic And Immunohistochemical Features. *Acta Clin Croat*. 2018 Sep;57(3):497-502. doi: 10.20471/acc.2018.57.03.13. PMID: 31168183; PMCID: PMC6536281.
11. Brinton LA, Sherman ME, Carreon JD, Anderson WF. Recent trends in breast cancer among younger women in the United States. *J Natl Cancer Inst*. 2008 Nov 19;100(22):1643-8. doi: 10.1093/jnci/djn344. Epub 2008 Nov 11. PMID: 19001605; PMCID: PMC2720764.
12. Virnig BA, Tuttle TM, Shamliyan T, Kane RL. Ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review of incidence, treatment, and outcomes. *J Natl Cancer Inst*. 2010 Feb 3;102(3):170-8. doi: 10.1093/jnci/djp482. Epub 2010 Jan 13. PMID: 20071685.
13. Taylor DB, Burrows S, Saunders CM, Parizel PM, Ives A. Contrast-enhanced mammography (CEM) versus MRI for breast cancer staging: detection of additional malignant lesions not seen on conventional imaging. *Eur Radiol Exp*. 2023 Feb 13;7(1):8. doi: 10.1186/s41747-022-00318-5. PMID: 36781808; PMCID: PMC9925630.
14. Wang G, Zhang S, Wang M, Liu L, Liu Y, Tang L, Bai H, Zhao H. Prognostic significance of occult lymph node metastases in breast cancer: a meta-analysis. *BMC Cancer*. 2021 Jul 30;21(1):875. doi: 10.1186/s12885-021-08582-1. PMID: 34330233; PMCID: PMC8325175.
15. Jafari SH, Saadatpour Z, Salmaninejad A, Momeni F, Mokhtari M, Nahand JS, Rahmati M, Mirzaei H, Kianmehr M. Breast cancer diagnosis: Imaging techniques and biochemical markers. *J Cell Physiol*. 2018 Jul;233(7):5200-5213. doi: 10.1002/jcp.26379. Epub 2018 Jan 19. PMID: 29219189.
16. Ding W, Fan Z, Xu Y, Wei C, Li Z, Lin Y, Zhu J, Ruan G. Magnetic resonance imaging in screening women at high risk of breast cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2023 Mar 10;102(10):e33146. doi: 10.1097/MD.00000000000033146. PMID: 36897691; PMCID: PMC9997824.
17. Su X, Wang S. Is Magnetic Resonance Imaging (MRI) still a Gold Standard to Detect Breast Cancer: A Meta-analysis. *Curr Med Imaging*. 2023 Feb 6. doi: 10.2174/1573405619666230206162504. Epub ahead of print. PMID: 36748217.
18. Hussein H, Abbas E, Keshavarzi S, Fazelzad R, Bukhanov K, Kulkarni S, Au F, Ghai S, Alabousi A, Freitas V. Supplemental Breast Cancer Screening in Women with Dense Breasts and Negative Mammography: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology*. 2023 Mar;306(3):e221785. doi: 10.1148/radiol.221785. Epub 2023 Jan 31. PMID: 36719288.
19. Ruan D, Sun L. Diagnostic Performance of PET/MRI in Breast Cancer: A Systematic Review and Bayesian Bivariate Meta-analysis. *Clin Breast Cancer*. 2023 Feb;23(2):108-124. doi: 10.1016/j.clbc.2022.11.010. Epub 2022 Dec 1. PMID: 36549970.
20. Mota BS, Reis YN, de Barros N, Cardoso NP, Mota RMS, Shimizu C, de Mello Tucunduva TC, de Siqueira Ferreira VCC, Goncalves R, Doria MT, Ricci MD, Trinconi AF, Camargo CP, Riera R, Baracat EC, Soares JM Jr, Filassi JR. Effects of preoperative magnetic resonance image on survival rates and surgical planning in breast cancer conservative surgery: randomized controlled trial (BREAST-MRI trial). *Breast Cancer Res Treat*. 2023 Apr;198(3):447-461. doi: 10.1007/s10549-023-06884-5. Epub 2023 Feb 14. PMID: 36786946; PMCID: PMC10036439.
21. Zhang YN, Xia KR, Li CY, Wei BL, Zhang B. Review of Breast Cancer Pathological Image Processing. *Biomed Res Int*. 2021 Sep 20;2021:1994764. doi: 10.1155/2021/1994764. PMID: 34595234; PMCID: PMC8478535.
22. Xiong J, Zuo W, Wu Y, Wang X, Li W, Wang Q, Zhou H, Xie M, Qin X. Ultrasonography and clinicopathological features of breast cancer in predicting axillary lymph node metastases. *BMC Cancer*. 2022 Nov 9;22(1):1155. doi: 10.1186/s12885-022-10240-z. PMID: 36352378; PMCID: PMC9647900.
23. Xue M, Che S, Tian Y, Xie L, Huang L, Zhao L, Guo N, Li J. Nomogram Based on Breast MRI and Clinicopathologic Features for Predicting Axillary Lymph Node Metastasis in Patients with Early-Stage Invasive Breast Cancer: A Retrospective Study. *Clin Breast Cancer*. 2022 Jun;22(4):e428-e437. doi: 10.1016/j.clbc.2021.10.014. Epub 2021 Nov 1. PMID: 34865995.
24. Gao X, Luo W, He L, Yang L. Nomogram models for stratified prediction of axillary lymph node metastasis in breast cancer patients (cNO). *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Aug 30;13:967062. doi: 10.3389/fendo.2022.967062. PMID: 36111297; PMCID: PMC9468373.
25. Qiu Y, Zhang X, Wu Z, Wu S, Yang Z, Wang D, Le H, Mao J, Dai G, Tian X, Zhou R, Huang J, Hu L, Shen J. MRI-Based Radiomics Nomogram: Prediction of Axillary Non-Sentinel Lymph Node Metastasis in Patients With Sentinel Lymph Node-Positive Breast Cancer. *Front Oncol*. 2022 Feb 28; 12:811347. doi: 10.3389/fonc.2022.811347. PMID: 35296027; PMCID: PMC8920306.

26. Yu Y, Tan Y, Xie C, Hu Q, Ouyang J, Chen Y, Gu Y, Li A, Lu N, He Z, Yang Y, Chen K, Ma J, Li C, Ma M, Li X, Zhang R, Zhong H, Ou Q, Zhang Y, He Y, Li G, Wu Z, Su F, Song E, Yao H. Development and Validation of a Preoperative Magnetic Resonance Imaging Radiomics-Based Signature to Predict Axillary Lymph Node Metastasis and Disease-Free Survival in Patients With Early-Stage Breast Cancer. *JAMA Netw Open*. 2020 Dec 1;3(12): e2028086. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.28086. PMID: 33289845; PMCID: PMC7724560.
27. Chayakulkheeree J, Pungrassami D, Prueksadee J. Performance of breast magnetic resonance imaging in axillary nodal staging in newly diagnosed breast cancer patients. *Pol. J. Radiol*. 2019;84:413-418. doi:10.5114/pjr.2019.89690