

Carcinoma medular da mama: correlação anátomo-radiológica*

Medullary breast carcinoma: anatomo-radiological correlation

Valéria Soares Matheus¹, Fabíola Procaci Kestelman², Ellyete de Oliveira Canella², Maria Célia Resende Djahjah³, Hilton Augusto Koch⁴

Resumo **OBJETIVO:** Avaliar as características radiológicas do câncer de mama medular em pacientes submetidas a tratamento cirúrgico no Instituto Nacional de Câncer (INCA) – Ministério da Saúde, Rio de Janeiro, RJ, correlacionando os achados com estudo histopatológico. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Foi realizado estudo descritivo retrospectivo de mulheres submetidas a tratamento cirúrgico no INCA, no período de janeiro de 1997 a dezembro de 2006, para identificação das pacientes com carcinoma medular e análise dos achados radiológicos. **RESULTADOS:** Foram identificadas 21.287 pacientes com diagnóstico de carcinoma neste período, sendo 76 pacientes com diagnóstico de carcinoma medular típico (0,357%). Nessas pacientes selecionadas, a idade média foi de 51,9 anos (32 a 81 anos). Dezenove pacientes apresentavam lesão na mamografia, sendo 17 (89,5%) nódulos e 2 assimetrias focais (10,5%). Entre as pacientes com nódulo, 15 (88,1%) apresentavam alta densidade e 2 eram isodensos (11,9%). Doze pacientes apresentavam achados ultrasonográficos e, destas, 11 (91,6%) apresentavam nódulos hipoecóicos. Foi observada uma paciente com nódulo anecóico com áreas de degeneração cística. **CONCLUSÃO:** O nódulo foi o achado radiológico dominante (89,5%), dos quais 88,1% apresentaram nódulos com alta densidade e margens circunscritas. Apesar das características radiológicas de benignidade, um nódulo com alta densidade, sólido, margens circunscritas e crescendo rápido deve ser investigado para confirmar o diagnóstico.

Unitermos: Câncer de mama medular; Achados radiológicos; Diagnóstico.

Abstract **OBJECTIVE:** To evaluate radiological findings in patients submitted to surgical treatment for medullary breast cancer at Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brazil, correlating them with histological results. **MATERIALS AND METHODS:** A retrospective descriptive study was developed with patients submitted to surgery at INCA, in the period from January 1997 to December 2006, for identifying the presence of medullary breast carcinoma and analyzing radiological findings. **RESULTS:** Among 21,287 patients diagnosed with carcinoma, 76 (0.357%) had typical medullary breast carcinoma. The age range of these patients was 32–81 years (mean = 59.1 years). Mammography demonstrated lesions in 19 of these patients, 17 (89.5%) of them with masses, and 2 with focal asymmetry. Among the patients with masses, 15 (88.1%) presented with high density and 2 (11.9%) with isodensity. Twelve patients presented sonographic findings, 11 (91.6%) of them with hypochoic masses, and one with an anechoic mass with areas of cystic degeneration. **CONCLUSION:** Nodular mass was the predominant radiological finding (89.5%), 88.1% of them corresponding to masses with high density and circumscribed margins. Despite the radiological characteristics of benignity, a solid, fast-growing, highly dense mass with circumscribed margins should be further investigated to confirm the diagnosis. *Keywords:* Medullary breast cancer; Radiological findings; Diagnosis.

Matheus VS, Kestelman FP, Canella EO, Djahjah MCR, Koch HA. Carcinoma medular da mama: correlação anátomo-radiológica. *Radiol Bras.* 2008;41(6):379–383.

INTRODUÇÃO

No Brasil, o câncer de mama é a neoplasia maligna mais freqüente entre as mulheres. Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), a cidade do Rio de Janeiro apresenta a maior incidência e em segundo lugar a cidade de Porto Alegre⁽¹⁾. A redução da taxa de mortalidade depende da detecção precoce e do planejamento terapêutico adequado⁽¹⁾. A mamografia representa um método de grande importância no diagnóstico das doenças mamárias. No ras-

tratamento das lesões mínimas da mama é considerado o padrão-ouro^(2,3). O uso da mamografia como método de rastreamento em mulheres a partir de 40 anos de idade está definido nos Estados Unidos⁽⁴⁻⁶⁾. No Brasil, a recomendação é para mulheres entre 50 e 69 anos de idade, segundo o consenso sobre câncer de mama do INCA⁽¹⁻⁷⁾. No Canadá e na Inglaterra recomenda-se a mamografia para mulheres assintomáticas a partir de 50 anos de idade⁽⁸⁻¹¹⁾.

A mamografia possui alta sensibilidade para detectar câncer de mama clinicamente

* Trabalho realizado no Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

1. Médica Ginecologista e Mastologista do Hospital Naval Marcílio Dias, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

2. Mestres, Médicas Radiologistas do Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

3. Doutora, Professora Adjunta da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Médica Radiologista do Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

4. Doutor, Professor Titular de Radiologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) e da Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro (PUC Rio), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Endereço para correspondência: Dra. Valéria Soares Matheus. Avenida Emani do Amaral Peixoto, 500, sala 901, Centro. Niterói, RJ, Brasil, 24020-077. E-mail: msavaleria@yahoo.com

Recebido para publicação em 12/8/2008. Aceito, após revisão, em 13/10/2008.

oculto. Uma revisão sobre ensaios clínicos avaliando o desempenho do método mostrou que a sensibilidade variou entre 71% e 98% para o exame anual^(1,10-16). Porém, muitas lesões consideradas suspeitas, para as quais é indicado estudo histopatológico, correspondem a alterações benignas. Nos Estados Unidos, o valor preditivo positivo das biópsias realizadas por achados mamográficos, ou seja, o total de lesões malignas diagnosticadas sobre o total de biópsias realizadas varia entre 15% e 40%. O custo e a morbidade das intervenções para o diagnóstico destas lesões são levados em conta para a confirmação do uso da mamografia como método de rastreamento^(12,13,15-19).

O câncer de mama medular, considerado atualmente como carcinoma basal, é um subgrupo de câncer que é mais frequentemente detectado como “câncer de intervalo”, comparado com os cânceres diagnosticados no rastreamento mamográfico⁽²⁰⁻²⁶⁾. Representa de 2% a 7% dos cânceres de mama e ocorre mais frequentemente em pacientes jovens⁽²⁷⁻³⁰⁾.

Uma das dificuldades da análise do exame é que grande parte das lesões diagnosticadas não apresenta características patognomônicas. Knutzen e Gisvold⁽⁹⁾ publicaram um estudo sobre a probabilidade de malignidade em várias categorias de lesões não-palpáveis detectadas na mamografia, com o objetivo de definir quando indicar acompanhamento ou biópsia para estas lesões, e verificaram que se os critérios morfológicos destas lesões fossem considerados, a taxa de lesões malignas biopsiadas poderia chegar a 40%. Poucos estudos avaliaram este tipo de câncer de mama.

Considerando que o câncer de mama medular apresenta muitas vezes aspecto morfológico de lesão benigna e que este tipo histológico está associado a pacientes de alto risco, torna-se importante o estudo destas lesões e suas características imagiológicas. O objetivo deste estudo foi avaliar as características mamográficas e ultrasonográficas do carcinoma medular.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foram atendidas no INCA-III 21.287 pacientes no período de janeiro de 1997 a dezembro de 2006 com diagnóstico de carcinoma de mama, das quais 76 apresenta-

ram diagnóstico de carcinoma medular neste período, representando 0,357%. Destas 76 pacientes, foram excluídas as que não apresentavam carcinoma medular puro ($n = 4$), sem exames radiológicos prévios ($n = 53$). Entre estas pacientes sem exame prévio ($n = 53$), 20 pacientes apresentavam laudo radiológico sem imagem e 33 pacientes não apresentavam nem laudo e nem imagem, como uma paciente com grande blastoma ulcerado que foi encaminhada para investigação, sem exame de imagem desta mama comprometida.

Avaliaram-se, retrospectivamente, 76 prontuários e exames radiológicos de pacientes, sendo incluídos no estudo 19 pacientes com diagnóstico de carcinoma medular típico e exame radiológico prévio à cirurgia. Foram analisados os aspectos radiológicos do tumor, a categoria BI-RADS[®], o tamanho do tumor na época do diagnóstico e a idade da paciente.

O trabalho foi aprovado pelo Conselho de Ética e Pesquisa do INCA, nº 041/08.

RESULTADOS

Dezenove pacientes foram incluídas por apresentarem imagem radiológica prévia à cirurgia. Nestas pacientes selecionadas, a média de idade foi de 51,9 anos (32 a 81 anos). Dezenove pacientes apresentavam lesão na mamografia, sendo 17 (89,5%) nódulos e 2 assimetrias focais (10,5%). Entre as pacientes com nódulo, 15 (88,1%) eram de alta densidade e 2 eram isodensos (11,9%). Doze pacientes apresentavam achados ultra-sonográficos e, destas, 11 (91,6%) apresentavam nódulos hipoecóicos. Foi observada uma paciente com nódulo anecóico com áreas de degeneração cística.

A forma lobulada foi a mais observada, em 11 pacientes (64,7%), e a margem microlobulada a mais freqüente, em 9 pacientes (52,9%). O tamanho tumoral médio foi de 27,2 mm, com variação entre 14 e 50 mm. A categoria BI-RADS mamográfica mais comum foi a categoria IV, encontrada em 52,7% das pacientes.

O aspecto morfológico radiográfico preponderante foi de nódulo, em 89,5% das pacientes, com forma lobulada em 11 (64,7%) e irregular em 6 (35,3%) pacientes. A margem dos nódulos se mostrava

microlobulada em 9 pacientes (52,9%), obscurecida em 4 (23,5%), espiculada em 2 (11,8%) e indistinta em 2 pacientes (11,8%). A alta densidade foi observada em 15 pacientes (88,1%), em comparação com apenas 2 pacientes (11,8%) que eram isodensas. Distorção arquitetural e microcalcificações não foram observadas. Duas pacientes apresentaram “assimetria focal” como única alteração radiológica.

DISCUSSÃO

O câncer de mama é uma doença multifatorial, sendo considerado, na sua grande maioria, como de origem epitelial, dividindo-se em ampla variedade de tipos histológicos, cujo comportamento varia segundo diversos fatores, como grau de diferenciação histológica, subtipo, etc. Alguns tipos histológicos estão particularmente relacionados com um melhor prognóstico, como carcinoma medular, carcinoma mucinoso e carcinoma tubular. Embora raros, outros tumores malignos como linfomas, sarcomas e melanomas também podem ocorrer na mama⁽²²⁾.

O carcinoma ductal infiltrante é a neoplasia mais comumente encontrada entre os tumores malignos da mama. Apresenta prognóstico desfavorável quando isolado, ao contrário quando outros tipos histológicos estão associados, como o tubular, o cribriforme invasivo, o adenóide-cístico, o mucinosos e os papilares, principalmente nos casos em que estes tumores constituem mais de 90% da massa tumoral.

O carcinoma ductal infiltrante e o ductal *in situ* representam 85% dos tumores malignos da mama⁽²⁰⁾. O carcinoma ductal infiltrante se manifesta tipicamente como massa espiculada, irregular ou assimétrica focal, ao passo que o carcinoma ductal *in situ* se manifesta como microcalcificações pleomórficas ou lineares⁽²²⁾.

O carcinoma medular representa um tumor especial de prognóstico intermediário^(20,24). A incidência varia entre 1% e 7% dos cânceres de mama⁽²²⁾. Em nossa casuística ele representou 0,357% do total de câncer de mama. Este achado pode estar relacionado ao alto índice de câncer de mama diagnosticado, pelo fato de o INCA ser referência para tratamento de câncer de mama no Rio de Janeiro. A idade média é

de 45 a 52 anos. A idade média de nossa amostra foi de 51,9 anos, semelhante à da literatura consultada^(20,24,27-29). A Organização Mundial da Saúde o define como “um carcinoma bem circunscrito composto de células pobremente diferenciadas, com escasso estroma e infiltrado linfóide proeminente”^(23,25,29-32) (Figura 1).

É um tumor de bordas bem circunscritas, alto grau histológico e nuclear. É composto por células pobremente diferenciadas. Não apresenta estrutura glandular ou tubular, mas um infiltrado proeminente linfoplasmocitário, com pleomorfismo nu-

clear e alta proliferação⁽³²⁾. As células tumorais são grandes, com macronúcleolos, dispostas em arranjo sincicial, com moderado, abundante e difuso infiltrado inflamatório linfoplasmocitário entre os grupamentos celulares. Clinicamente, o tumor é bem delimitado, e na mamografia é tipicamente bem circunscrito (Figuras 2 e 3), podendo ser confundido com doenças benignas⁽³²⁻³⁴⁾.

O aspecto radiológico de nódulo com forma lobulada e margem microlobulada foi o mais observado em nossa casuística, também relatado por vários autores^(20,23,24,26,29,32,33) (Figuras 2 e 3). No presente es-

tudo, a alta densidade foi preponderante, conforme refere a literatura⁽³⁵⁾. A categoria BI-RADS mais observada foi a categoria IV, concordante com a literatura, embora a categoria II também tenha sido encontrada em nosso estudo^(19,22,26,31). Na ultra-sonografia, é homogêneo e hipocóico ou hipocóico com média heterogeneidade, conforme observado em nossa casuística^(26,27) (Figuras 2 e 3). Macroscopicamente, tem margem bem delimitada e consistência macia. Hemorragia e necrose são frequentes. O estroma fibroso é escasso. São tumores freqüentemente associados aos genes BRCA1 e BRCA2. São receptores de estrogênio e progesterônio negativos^(36,37). Embora apresente marcadores biológicos compatíveis com alta agressividade, o carcinoma medular puro apresenta bom prognóstico. Apesar de questionado por alguns autores^(26,35,36), a sobrevida de dez anos varia em torno de 50% a 90%. As diferenças no critério diagnóstico podem justificar as características do prognóstico do tumor. Além disso, de acordo com alguns autores, a incidência é maior em pacientes mais jovens (menos de 35 anos)⁽²¹⁾. Clinicamente, esses tumores são caracterizados pelo crescimento rápido e comumente se manifestam como massa palpável⁽²⁹⁾.

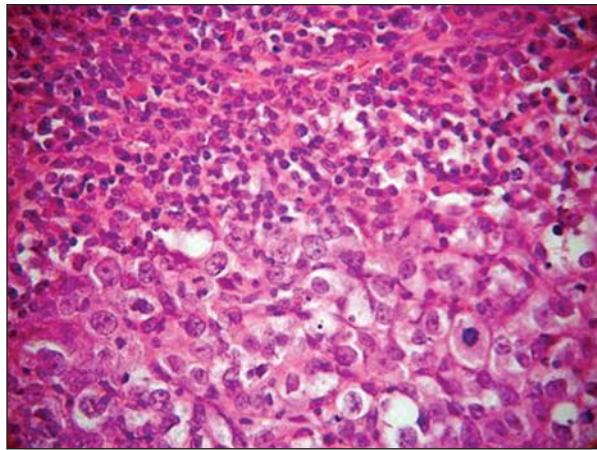
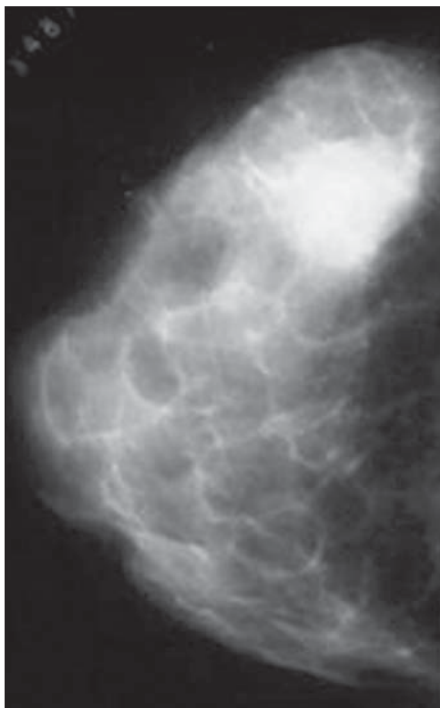
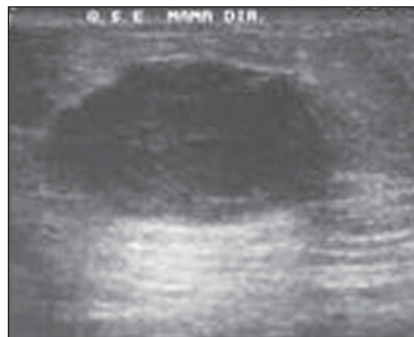


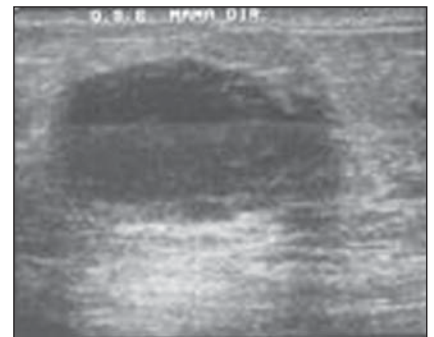
Figura 1. Lesão bem delimitada constituída por células tumorais dispostas em lençol separadas por pequena quantidade de tecido conectivo. Na periferia observa-se infiltrado linfoplasmocitário denso.



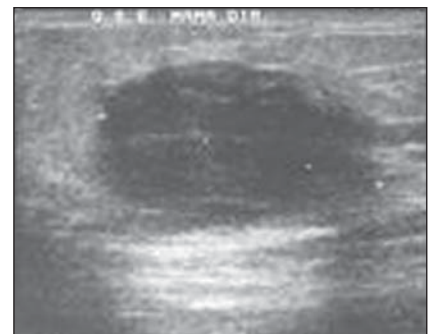
A



B



C



D

Figura 2. Mamografia em médio-lateral oblíqua demonstra nódulo de contorno lobulado e margem indistinta (A). Categoria III BI-RADS. Apresenta-se hipocóico na ultra-sonografia (B,C,D).

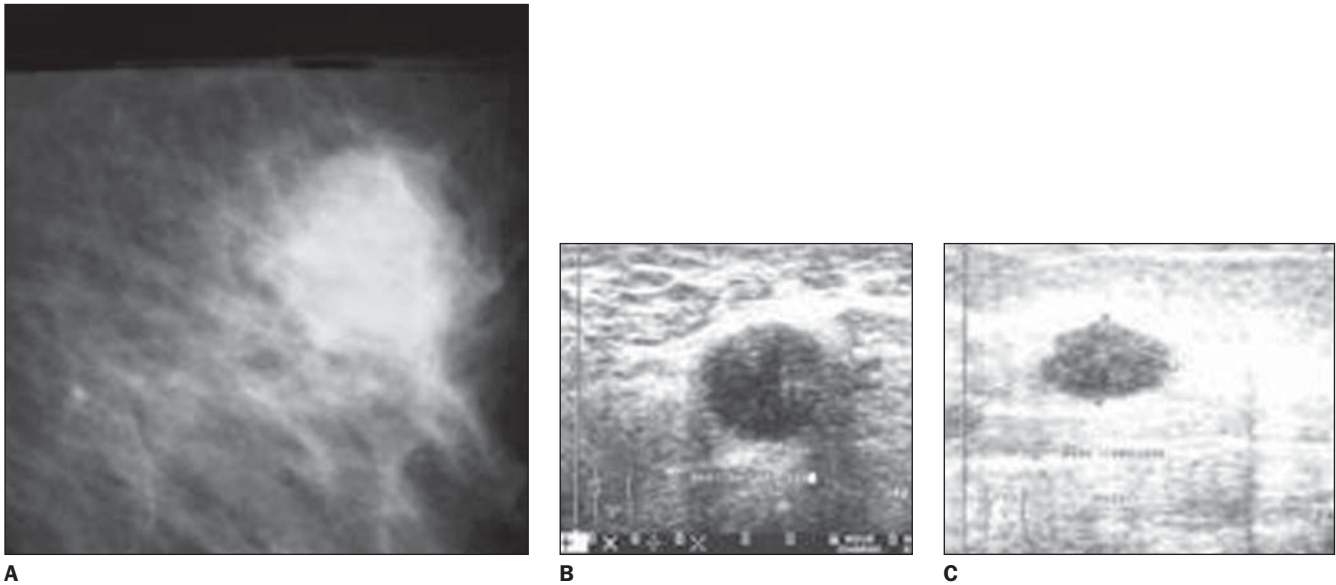


Figura 3. Mamografia mostra nódulo de forma irregular e margem obscurecida (A). Categoria IV BI-RADS. Apresenta-se hipoecóico na ultra-sonografia (B,C).

O carcinoma medular, segundo Korsching et al.⁽²⁸⁾, faz parte de um subgrupo de cânceres invasivos da mama chamado de carcinoma basal, cuja atenção está maior em decorrência da introdução da análise da expressão genética no câncer de mama. Este subgrupo é caracterizado pela biologia distinta, que gera muitas questões relacionadas à patogênese, quimiossensibilidade e ótima resposta clínica deste subgrupo. O carcinoma basal é, usualmente, receptor de estrogênio, progesterônio e HER2 negativos, contudo, não são idênticos aos tumores triplo-negativos^(36,37).

Bertucci et al.⁽³⁷⁾ revelam que o câncer de mama medular é um tumor raro, mas enigmático. Pouco se conhece sobre as alterações moleculares relacionadas ao carcinoma medular^(21,37). Quando comparado com o carcinoma medular, o carcinoma ductal basal superexpressa genes envolvidos em células de diferenciação muscular, sugerindo que o carcinoma medular é um subgrupo distinto de câncer basal com diferenciação mioepitelial limitada^(28,29,31,36). Bertucci et al. descrevem, ainda, que o carcinoma medular superexpressa uma série de genes localizados nas regiões cromossômicas 12p 13 e 6p 21, conhecidas por conterem genes pluripotenciais⁽³⁷⁾. A maioria das pacientes é jovem e sintomática e pode ser investigada por meio da mamografia, sobretudo se associada ao exame clínico e à ultra-sonografia.

Poucos estudos avaliaram este tipo de câncer de mama. Considerando que o carcinoma medular apresenta, muitas vezes, aspecto morfológico de lesão benigna e que este tipo histológico está associado a pacientes de alto risco, o estudo radiológico deste tipo de lesão tem importância relevante.

Em razão do aumento do número de casos de câncer de mama em pacientes jovens, seu início insidioso, rápido crescimento, crescente importância do estudo do carcinoma basal, prognóstico duvidoso e o aspecto radiológico do câncer medular, que pode se assemelhar a nódulo benigno (falso-negativo), retardando o diagnóstico precoce, os achados imaginológicos são determinantes. Este estudo demonstrou que as lesões na amostra foram nódulo e assimetria. Nos nódulos, as características radiológicas mais encontradas foram: densidade aumentada, forma lobulada, margens circunscritas e tamanho de até 20 mm. A importância deste estudo está na crescente correlação observada entre o carcinoma medular e pacientes com mutação BRCA1 e menos frequentemente com mutação BRCA2⁽²⁶⁾ e, principalmente, pelo aspecto radiológico destas lesões, que podem ser interpretados como tumores benignos e, portanto, falso-negativos^(25–28,34–37).

Este trabalho apresentou limites por ser uma doença mais rara e, sobretudo, pela perda de dados da radiologia.

CONCLUSÃO

O câncer de mama medular, apesar de ser um tumor mais raro, é encontrado em pacientes de alto risco. Suas características morfológicas nos exames imaginológicos devem ser valorizadas e a hipótese de carcinoma medular não deve ser descartada, para que tumores malignos não sejam submetidos a controle radiológico, devendo ser investigados por meio de exame histopatológico.

Agradecimentos

Aos médicos da Radiologia, em especial à Dra. Fátima Maria Cardoso Garcia; da Anatomia Patológica, em especial ao Dr. Paulo Farias; e da Epidemiologia do Instituto Nacional de Câncer, em especial ao Dr. Luiz Cláudio Thuler, sem os quais este trabalho não poderia se tornar realidade.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Parâmetros técnicos para programação de ações de detecção precoce do câncer de mama. Recomendações para gestores estaduais e municipais. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde – INCA; 2006.
2. Melhado VC, Alvares BR, Almeida OJ. Correlação radiológica e histológica de lesões mamárias não-palpáveis em pacientes submetidas a marcação pré-cirúrgica, utilizando-se o sistema BI-RADS. *Radiol Bras.* 2007;40:9–11.
3. Roveda Jr DR, Piato S, Oliveira VM, et al. Valores preditivos das categorias 3, 4 e 5 do sistema

- BI-RADS em lesões mamárias nodulares não-palpáveis avaliadas por mamografia, ultra-sonografia e ressonância magnética. *Radiol Bras.* 2007;40:93–8.
4. Ball CG, Butchart M, MacFarlane JK. Effect on biopsy technique of the breast imaging reporting and data system (BI-RADS) for nonpalpable mammographic abnormalities. *Can J Surg.* 2002; 45:259–63.
 5. Baségio DL. Métodos de diagnóstico do câncer de mama – uma contribuição às Bases para um Programa de Detecção Precoce do Câncer de Mama [tese de doutorado]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 1999.
 6. Bérubé M, Curpen B, Ugolini P, et al. Level of suspicion of a mammographic lesion: use of features defined by BI-RADS lexicon and correlation with large-core breast biopsy. *Can Assoc Radiol J.* 1988;49:223–8.
 7. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 196/96 sobre pesquisa envolvendo seres humanos. *Bioética.* 1996;4 Supl:15–25.
 8. Heywang-Köbrunner SH, Dershaw DD, Schreer I. Diagnostic breast imaging. Mammography, sonography, magnetic resonance imaging, and interventional procedures. 2nd ed. New York: Thieme; 2001.
 9. Knutzen AM, Gissvold JJ. Likelihood of malignant disease for various categories of mammographically detected, nonpalpable breast lesions. *Mayo Clin Proc.* 1993;68:454–60.
 10. Morrison BJ. Screening for breast cancer. In: Canadian Task Force on Preventive Health Care. [cited 2004 Nov 10]. Available from: <http://www.ctfphc.org>
 11. Ciatto S, Cataliotti L, Distanti V. Nonpalpable lesions detected with mammography: review of 512 consecutive cases. *Radiology.* 1987;165:99–102.
 12. Chala LF, Barros N. Avaliação das mamas como método de imagem. *Radiol Bras.* 2007;40(1):iv–vi.
 13. Kestelman FP, Souza GA, Thuler LC, et al. Breast Imaging Reporting and Data System — BI-RADS®: valor preditivo positivo das categorias 3, 4 e 5. Revisão sistemática da literature. *Radiol Bras.* 2007;40:173–7.
 14. Newman LA, Sabel M. Advances in breast cancer detection and management. *Med Clin North Am.* 2003;87:997–1028.
 15. Humphrey LL, Helfand M, Chan B, et al. Breast cancer screening: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2002;137(5 Part 1):347–60.
 16. Thuler LC. Considerações sobre a prevenção do câncer de mama feminino. *Rev Bras Cancerol.* 2003;49:227–38.
 17. Liberman L, Menell JH. Breast imaging reporting and data system (BI-RADS). *Radiol Clin North Am.* 2002;40:409–30.
 18. Louveira MH. Avaliação da eficácia da ultra-sonografia na diferenciação entre nódulos mamários sólidos benignos e malignos baseada na associação das características ultra-sonográficas de 176 nódulos com o resultado do estudo anatomo-patológico [tese de doutorado]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2003.
 19. Calas MJG. Ultra-sonografia mamária: revisão e validação de uma proposta de classificação ecográfica [tese de mestrado]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2005.
 20. Khomsí F, Ben Bachouche W, Bouzaïene H, et al. Typical medullary carcinoma of the breast: a retrospective study about 33 cases. *Gynécologie Obstétrique Fertilité.* 2007;35:1117–22.
 21. Bertucci F, Finetti P, Cervera N, et al. Gene expression profiling shows medullary breast cancer is a subgroup of basal breast cancers. *Cancer Res.* 2006;66:4636–44.
 22. Schreer I, Lüttges J. Precursor lesions of invasive breast cancer. *Eur J Radiol.* 2005;54:62–71.
 23. Liberman L, LaTrenta LR, Samli B, et al. Overdiagnosis of medullary carcinoma: a mammographic-pathologic correlative study. *Radiology.* 1996;201:443–6.
 24. Yilmaz E, Lebe B, Balci P, et al. Comparison of mammographic and sonographic findings in typical and atypical medullary carcinomas of the breast. *Clin Radiol.* 2002;57:640–5.
 25. Eichhorn JH. Medullary carcinoma, provocative now as then. *Semin Diagn Pathol.* 2004;21:65–73.
 26. Meyer JE, Amin E, Lindfors KK, et al. Medullary carcinoma of the breast: mammographic and US appearance. *Radiology.* 1989;170(1 Pt 1):79–82.
 27. Harvey JA. Unusual breast cancers: useful clues to expanding the differential diagnosis. *Radiology.* 2007;242:683–94.
 28. Korsching E, Jeffrey SS, Meinerz W, et al. Basal carcinoma of the breast revisited: an old entity with new interpretations. *J Clin Pathol.* 2008;61: 553–60.
 29. Cheung YC, Chen SC, Lee KF, et al. Sonographic and pathologic findings in typical and atypical medullary carcinomas of the breast. *J Clin Ultrasound.* 2000;28:325–31.
 30. Ashida A, Fukutomi T, Tsuda H, et al. Atypical medullary carcinoma of the breast with cartilaginous metaplasia in a patient with BRCA1 germline mutation. *Jpn J Clin Oncol.* 2000;30:30–2.
 31. Schrading S, Kuhl CK. Mammographic, US, and MR imaging phenotypes of familial breast cancer. *Radiology.* 2008;246:58–70.
 32. Ribeiro-Silva A, Ramalho LNZ, Garcia SB, et al. Does the correlation between EBNA-1 and p63 expression in breast carcinomas provide a clue to tumorigenesis in Epstein-Barr virus-related breast malignancies? *Braz J Med Biol Res.* 2004;37:89–95.
 33. Jury O, Pizarro Z, Díaz A, et al. Presentación mamográfica y compromiso axilar en cáncer de mama específico. *Rev Chil Cir.* 2005;57:389–92.
 34. Lorente Ramos RM, del Valle Sanz Y, Alcaraz Mexía MJ, et al. Carcinoma medular de mama: una lesión maligna que simula benignidad. *Radiología.* 2006;48:165–8.
 35. Rakha EA, Reis-Filho JS, Ellis IO. Basal-like breast cancer: a critical review. *J Clin Oncol.* 2008;26:2568–81.
 36. Rakha EA, Tan DSP, Foulkes WD, et al. Are triple-negative tumours and basal-like breast cancer synonymous? *Breast Cancer Res.* 2007;9:404–7.
 37. Bertucci F, Finetti P, Cervera N, et al. How basal are triple-negative breast cancers? *Int J Cancer.* 2008;123:236–40.