

Características Imagenológicas del Cáncer de Mama Triple Negativo

*Carolina Casimo,**

Marisol I. Arra, Leticia A.*

Gentile, Federico Martínez,**

*Javier H. Stigliano,**

Carlos Prieto, Juan Mural**

RESUMEN

Introducción

El cáncer de mama Triple Negativo (TN) es un subtipo tumoral que no presenta expresión de receptores hormonales ni sobreexpresión/amplificación de HER 2 Neu. Tiene un comportamiento biológico más agresivo, con mayor probabilidad de recurrencia temprana y metástasis a distancia y con menor sobrevida global; es por ello que su detección temprana resulta de suma importancia.

Objetivos

- Describir las características imagenológicas de los cánceres TN y compararlas con las de los cánceres no Triple Negativo (NTN) diagnosticados en la Sección de Patología Mamaria del Hospital Nacional Profesor A. Posadas entre enero de 2010 y julio de 2015.
- Determinar la prevalencia de cáncer de mama TN en dicho centro.

Material y método

Se realizó un estudio transversal de 311 casos de cáncer invasor de mama de la Sección de Patología Mamaria del Hospital Nacional Profesor A. Posadas (44 TN y 267 NTN), que tenían diagnóstico anatomopatológico, perfil inmunohistoquímico y disponían de mamografía y ultrasonografía mamaria.

* Servicio de Ginecología del Hospital Nacional Profesor A. Posadas, Buenos Aires, Argentina.

Correo electrónico de contacto:
carolinacasimo@yahoo.com

Resultados

La prevalencia de TN en nuestro centro fue del 14,1%.

No se hallaron imágenes mamográficas que diferencien ambos grupos.

En ultrasonografía, los TN generalmente se manifestaron como masas únicas sin calcificaciones (88,6%) y –con mayor frecuencia que los No Triple Negativo (NTN)– presentaron forma oval (20,5%) o redonda (34%), margen circunscripto (36,4%), realce posterior (34,1%), ausencia de halo perilesional (90,9%) y de vascularización interna (77,5%).

Conclusiones

Los cánceres TN y NTN presentaron características ecográficas diferentes. Los TN pueden remedar lesiones morfológicamente benignas. Estos hallazgos podrían ser el reflejo de su comportamiento histopatológico.

Se necesitan más estudios con mayor número de casos y que comparen métodos de diagnóstico por imagen adicionales. El conocimiento de estas características imagenológicas es de suma importancia para el profesional actuante ya que ayudaría a no cometer errores ni retrasos en el diagnóstico de este tipo de tumores.

Palabras clave

Cáncer de mama Triple Negativo. Características ultrasonográficas. Características mamográficas.

SUMMARY

Introduction

Triple Negative breast cancer is a subtype of breast cancer without expression hormone receptors or HER 2 Neu. It presents a more aggressive biological behavior, with greater probability of early recurrence and distant metastases, with lower overall survival; so early detection is critical.

Objectives

- Describe TN imaging characteristics and compare them with NTN diagnosed in Breast Pathology Section of Posadas National Hospital between January 2010 and July 2015.
- Determine prevalence of TN cancer in this center.

Materials and method

A cross sectional study of 311 cases of invasive breast cancer of Professor Posadas National Hospital Breast Pathology Section (44 TN and 267 NTN), who had pathological diagnosis, immunohistochemical profile and had mammography and breast ultrasound.

Results

TN prevalence was 14.1%.

No mammographic images that differentiate both groups were found. In sonography, TN manifest as masses without calcifications and, more frequently, presented oval (20.5%) or round (34%) shape, circumscribed margin (36.4%), acoustic enhancement (34.1%) and absence of echoic halo (90.9%) and internal vascularization (77.5%).

Conclusions

TN and NTN have different ultrasonographic features. TN can mimic benign lesions morphologically. These findings may be a reflection of histopathological behavior. More studies are needed with larger number of cases and comparing diagnostic methods for additional image. Knowledge of these imaging characteristics is very important for the professional as it would help avoid mistakes or delays in diagnosis of these tumors.

Key words

Triple Negative breast cancer. Sonographic features. Mammographic features.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama Triple Negativo (TN) es un subtipo de cáncer de mama que no presenta expresión de receptores hormonales de estrógeno y progesterona, ni sobreexpresión/amplificación de HER2 Neu (receptor para el Factor de Crecimiento Epidérmico Humano tipo 2).^{1, 2}

Bajo esta denominación se agrupa una diversidad de tumores con gran heterogeneidad morfológica y biológica que representan, aproximadamente, el 10 a 20% de los cánceres de mama.^{2, 3}

Se presentan con mayor frecuencia en mujeres premenopáusicas, de raza afro-americana, y, generalmente, tienen un crecimiento acelerado y alta tasa de afección ganglionar al momento del diagnóstico.⁴

Se asocian a un peor pronóstico, comparado con otros subtipos de cáncer de mama, debido a su comportamiento biológico más agresivo, presentando mayor probabilidad de recurrencia temprana y metástasis a distancia y menor sobrevida global.⁵

El término “Triple Negativo” fue introducido luego de que Perou, en el año 2000, describiera 5 subgrupos intrínsecos de cáncer de mama sobre la base de su perfil de expresión génica por microarrays: receptor de estrógeno positivo (Luminal A y B) y receptor de estrógeno negativo (*HER2* enriquecido, normal breast y *basal like*). Posteriormente, fue identificado un subgrupo adicional: el *claudin low*.^{6,7}

Inicialmente, los términos “Triple Negativo” y “*basal like*” eran considerados sinónimos. Sin embargo, no todos los cánceres *basal like* presentan fenotipo Triple Negativo: aproximadamente el 80% de estos son TN, y viceversa. Además, ambos muestran diferencias entre sí en cuanto a sus características clínicas, genéticas e inmunohistoquímicas. Los tumores *basal like* tienen un patrón de expresión génica similar al observado entre las células normales basales/mioepiteliales de la mama, con expresión de citoqueratinas basales de alto peso molecular (CK 5/6, CK 14, CK 17) y EGFR (receptor para el Factor de Crecimiento Epidérmico), entre otros.³

En los últimos años, los cánceres TN se han convertido en foco de investigación debido a sus características clínico-patológicas únicas, surgiendo la necesidad de identificar subtipos con la intención de aplicar estrategias terapéuticas específicas. Con esta finalidad, Lehmann, en 2011, logra identificar 6 subtipos genómicos de TN: *Basal like 1*, *Basal like 2*, Inmunomodulador, Mesenquimático, Mesenquimático *Stem like* y Luminal AR (receptor de andrógeno); estos subtipos difieren en su comportamiento clínico, en la sensibilidad a la quimioterapia y a agentes moleculares y en la sobrevida global.⁸

La detección temprana de este subtipo particularmente agresivo de cáncer de mama es de suma importancia, y los métodos por imagen constituyen una herramienta indispensable para su diagnóstico.^{9,10}

Existe, en la literatura, un escaso número de publicaciones que se refieren a las características imagenológicas que estos tumores presentan. En algunas de ellas, se insiste en el hecho de que pueden quedar ocultos en la mamografía y que los hallazgos típicos de malignidad pueden estar ausentes, poniendo especial énfasis en las características imagenológicas que los distinguen de los cánceres No Triple Negativo, como la forma oval/redonda y los márgenes circunscriptos o microlobulados.^{9,10}

La capacidad de los métodos por imagen para predecir la presencia de este subtipo, especialmente la ultrasonografía, ayudaría a acelerar el diagnóstico y el tratamiento y a mejorar así los resultados.¹¹

OBJETIVOS

- Describir las características imagenológicas (mamográficas y ultrasonográficas) de los cánceres de mama Triple Negativo y compararlas con las del cáncer de mama No Triple Negativo, en una población de mujeres evaluada en la Sección de Patología Mamaria del Servicio de Ginecología del Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas en el período comprendido entre enero de 2010 y julio de 2015.
- Determinar la prevalencia de cáncer de mama Triple Negativo en la población estudiada.

MATERIAL Y MÉTODO

Como se señaló, se realizó un estudio transversal de los casos de cáncer de mama Triple Negativo diagnosticados en la Sección de Patología Mamaria del Servicio de Ginecología del Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas en el período comprendido entre enero de 2010 y julio de 2015. Toda la información utilizada se obtuvo de las historias clínicas y de la base de datos de dicha institución.

Se definió como cáncer de mama Triple Negativo a aquel que no presenta expresión de receptores hormonales de estrógeno y progesterona ni sobreexpresión/amplificación de HER 2 Neu.

Se seleccionó a 426 pacientes de sexo femenino que cumplieran con los siguientes criterios de inclusión: presentar diagnóstico anatomopatológico de cáncer de mama invasor con su correspondiente informe del perfil inmunohistoquímico (determinación de receptores de estrógeno, progesterona y de la sobreexpresión de HER 2 Neu) y disponer de las dos modalidades de diagnóstico por imagen realizadas en dicha institución: mamografía y ultrasonografía mamaria. Se excluyeron 117 pacientes que presentaron los siguientes criterios de exclusión: diagnóstico de carcinoma inflamatorio y/o compromiso de piel al momento del diagnóstico, multifocalidad-multicentricidad, historia personal de cáncer de mama, y/o datos incompletos en la historia clínica.

El total de pacientes con cáncer de mama analizados en este estudio fue de 309, resultando una totalidad de 311 cánceres (2 pacientes presentaron diagnóstico de cáncer de mama bilateral). De los 311 cánceres estudiados, 44 correspondieron al diagnóstico de cáncer de mama Triple Negativo.

Las mamografías disponibles (analógicas y digitales) se llevaron a cabo con equipos Senographe GE 600T año 1992 y Philips Mammo Diagnost DR año 2010, y tenían las dos incidencias básicas (medio oblicua lateral y craneocaudal). Fueron analizadas e informadas por dos médicos especialistas en diagnóstico por imagen de la Sección de Mamografía del

mismo centro, según la clasificación BI-RADS (Breast Imaging Report and Database System, 5ta edición).

Las ecografías mamarias estuvieron a cargo de un médico ginecólogo ecografista de la Sección de Patología Mamaria, al momento de realizar la biopsia histológica, con equipo MINDRAY modelo M5 con transductor de 5, 7.5 y 10 MHz, y dotado de Doppler color.

Los estudios histopatológicos y la determinación de receptores hormonales y de HER 2 fueron efectuadas en las biopsias histológicas y corroboradas en las piezas quirúrgicas definitivas por médicos patólogos del Servicio de Anatomía Patológica de la institución.

La evaluación de receptores hormonales con técnica de inmunohistoquímica consideró el porcentaje de células teñidas y su intensidad según el Score de Allred. Aquellos con Score < o igual a 2 o cuando se expresaron como tinción nuclear en menos del 1 % de las células tumorales fueron considerados negativos.

La evaluación de HER 2 se realizó mediante análisis inmunohistoquímico con score 0, 1(+), 2(+) y 3(+). Los resultados 0 y 1(+) fueron interpretados como negativos. Los resultados 3(+) se interpretaron como positivos. Los resultados 2(+) requirieron de la técnica de FISH (Hibridación *in situ* fluorescente), considerando como resultado negativo HER 2/CEP 17 < 2,0 con un conteo de señal menor de 4 señales por célula.

Se definieron 4 subtipos cáncer de mama de acuerdo con el perfil de inmunohistoquímica: Luminal A, Luminal B y HER 2 (estos tres correspondieron al grupo No Triple Negativo) y Triple Negativo.

Las variables mamográficas analizadas fueron: la clasificación BI-RADS, la densidad mamaria (tejido extremadamente denso, tejido heterogéneo, tejido glandular disperso, tejido graso), la forma de presentación (masa, asimetría focal, distorsión, microcalcificaciones o asociaciones de las anteriores) y las características de las lesiones nodulares (forma: oval, redonda o irregular, y margen: circunscripto, microlobulado, espiculado, indistinto u obscurecido).

Los parámetros ecográficos de las lesiones evaluados fueron: la clasificación BI-RADS US; las características de las masas, que incluyó la valoración de la forma (oval, redonda, irregular), la orientación (paralela o no paralela), el margen (circunscripto, indistinto, angular, microlobulado, espiculado), los ecos internos (anecogénico, hipocogénico, hiperecogénico, mixta), las características posteriores (sin características, realce, sombra acústica, patrón combinado), la presencia o no de halo hiperecogénico perilesional, la presencia de calcificaciones asociadas y la irrigación de los nódulos al Doppler color (vascularización interna).

Las características clínico-patológicas estudiadas fueron: la edad; el carácter palpable de la lesión; el tamaño tumoral estimado por ecografía (mm) y, para los casos de lesiones no nodulares no visualizadas por ecografía, se utilizó como estándar de referencia la anatomía patológica definitiva de la pieza operatoria, considerando el mayor diámetro señalado, el tipo y grado histológico, el estadio TNM (Tumor primario, Estatus ganglionar, Metástasis a distancia) y la ubicación de la lesión (mama y cuadrante).

En cuanto al análisis estadístico, se utilizaron porcentajes y frecuencias absolutas para las variables cualitativas; y medias e intervalos de confianza de la media para las variables continuas.

Se utilizó el Test de Chi Cuadrado o el Test de Fisher para los datos cualitativos. Para evaluar la diferencia entre variables categóricas con más de dos categorías, se utilizó el test de Bonferroni para diferencia de proporciones.

Se utilizó el Test de Mann-Whitney U o el Test de Student T para los datos cuantitativos.

Los datos fueron analizados con INFOSTAT versión libre, considerando una p menor a 0,05 para indicar una diferencia significativa.

RESULTADOS

La edad media de presentación en las pacientes fue de 52,55 años (IC 95 entre 48,54 y 56,55 años) en el grupo TN y de 57,30 años (IC 95 entre 55,57 y 59,02 años) en el grupo NTN ($p=0,04$).

La prevalencia de cáncer de mama Triple Negativo encontrada en la población evaluada fue del 14,1% (IC 95% 10,7-18,4%).

En la mayoría de los casos, los cánceres TN se presentaron como una lesión palpable (95,5% *versus* 71,5%, $p=0,001$).

El tamaño tumoral fue significativamente mayor en el grupo TN que en el grupo NTN (39,16 mm *versus* 28,04 mm; $p=0,006$). Asimismo, se presentó en la mayoría de los casos como T2 (65,9% *versus* 40,4%; $p<0,001$) y una minoría como T1 (9,1% *versus* 44,2%; $p<0,001$).

No se encontraron diferencias en cuanto a la presencia de compromiso axilar y de metástasis a distancia en ambos grupos (52,3% *versus* 37,5%, $p=0,062$ y 6,8% *versus* 3,7%; $p=0,345$, respectivamente).

El carcinoma ductal invasor NOS fue el mayormente encontrado en ambos grupos (86,4% *versus* 77,9%) seguido por el carcinoma lobulillar invasor (2,3% *versus* 15,4%; $p<0,045$) y el carcinoma papilar (4,5% *versus* 3,4%).

Otros tipos histológicos menos frecuentes encontrados en el grupo TN fueron el carcinoma medular (2,3%) y el carcinoma metaplásico con diferenciación condroide (2,3%) y escamosa (2,3%). En cambio, en el grupo NTN se encontraron otros tipos histológicos como el carcinoma mucinoso (2,2%), el carcinoma tubular (0,7%) y el carcinoma micropapilar (0,4%).

Los TN se presentaron mayormente con un Grado Histológico 3 (72,7% *versus* 34,5%, $p < 0,001$). No se encontraron tumores de bajo grado histológico en el grupo TN de esta serie.

La localización más frecuentemente encontrada en ambos grupos fue en la mama izquierda cuadrante supero externo ($p = 0,415$ y $p = 0,185$, respectivamente). (Tabla I)

En cuanto a las imágenes mamográficas, un 18,2% de los cánceres TN y un 8,6% de los NTN no tuvieron manifestación por este método ($p = 0,059$).

Tabla I. Características clínico-patológicas de los cánceres de mama Triple Negativo y No Triple Negativo

		Triple Negativo (44)	No Triple Negativo (267)	p-valor	
Edad (años)		52,55 (ic 95: 48,54 -56,55)	57,30 (ic 95: 55,57-59,02)	0,04	
Carácter palpable (%)		42 (95,5)	191 (71,5)	0,001	
Tamaño Tumoral (mm)		39,16 (ic 95: 33,33-44,99)	28,04 (ic 95: 25,75-30,32)	0,006	
Tipo Histológico (%)	Ductal NOS	38 (86,4)	208 (77,9)	0,045	
	Lobulillar	1 (2,3)	41 (15,4) *		
	Otros	5 (11,4)	18 (6,7)		
Grado Histológico (%)	1	0	65 (24,3)	<0,001	
	2	12 (27,3)	110 (41,2)		
	3	32 (72,7)	92 (34,5) *		
Estadio TNM (%)	T 1	4 (9,1)	118 (44,2) *	<0,001	
	T 2	29 (65,9)	108 (40,4) *		
	T 3	11 (25)	41 (15,4)		
	N 1	23 (52,3)	100 (37,5)		0,062
	M 1	3 (6,8)	10 (3,7)		0,345
Ubicación mama (%)	Derecha	19 (43,2)	133 (49,8)	0,415	
	Izquierda	25 (56,8)	134 (50,2)		
Cuadrante mama (%)	CSE	26 (59,1)	168 (62,9)	0,185	
	CSI	3 (6,8)	27 (10,1)		
	CIE	12 (27,3)	40 (15)		
	CII	3 (6,8)	32 (12)		

Nota: * Denota diferencias significativas entre las categorías ($p < 0,05$) Test de Bonferroni de diferencia de proporciones.

No se encontraron diferencias en cuanto a la densidad mamaria entre ambos grupos ($p = 0,075$).

Se registró un mayor número de casos informados como BI-RADS 0 en el grupo TN (15,9% *versus* 5,6%; $p = 0,036$) y de BI-RADS 5 en el grupo NTN (44,2% *versus* 25%; $p = 0,036$). (Tabla II)

La forma de presentación mamográfica más frecuente en el grupo TN fue la lesión nodular única (80,5% *versus* 40,6%; $p < 0,05$) y, en menor frecuencia, lesiones nodulares con microcalcificaciones asociadas (16,7% *versus* 34,4%; $p < 0,05$) y asimetría focal (2,8% *versus* 5,3%; $p = \text{NS}$).

Otras formas de presentación encontradas en el grupo NTN fueron microcalcificaciones agrupadas (15,2%), distorsión

Tabla II. Características mamográficas de los cánceres Triple Negativo y No Triple Negativo

Características mamográficas		Triple Negativo (44)	No Triple Negativo (267)	p-valor
Presentación Mamográfica (%)	Visible	36 (81,8)	244 (91,4)	0,059
	Oculto	8 (18,2)	23 (8,6)	
BI-RADS (%)	0	7 (15,9)	15 (5,6)*	0,036
	2	1 (2,3)	8 (3)	
	3	3 (6,8)	10 (3,7)	
	4	22 (50,0)	116 (43,4)	
	5	11 (25,0)	118 (44,2)*	
Densidad (%)	Denso	3 (6,8)	12 (4,5)	0,075
	Heterogéneo	33 (75,0)	152 (56,9)	
	Disperso	6 (13,6)	73 (27,3)	
	Graso	2 (4,5)	30 (11,2)	

Nota: * Denota diferencias significativas entre las categorías ($p < 0,05$) Test de Bonferroni de diferencia de proporciones.

Tabla IV. Características de las lesiones nodulares visualizadas por mamografía de los cánceres de mama Triple Negativo y No Triple Negativo

		Triple Negativo (35)	No Triple Negativo (183)	p-valor
Forma (%)	Oval	4 (11,4)	8 (4,4)	0,238
	Redonda	11 (31,4)	58 (31,7)	
	Irregular	20 (57,1)	117 (63,9)	
Margen (%)	Circunscripto	4 (11,8)	12 (6,6)	0,3
	Espiculado	10 (29,4)	102 (55,7)	0,003
	Indistinto	3 (8,8)	17 (9,3)	0,9
	Microlobulado	6 (17,1)	24 (13,1)	0,5
	Oscurecido	12 (35,3)	28 (15,3)	0,008

Tabla III. Formas de manifestación mamográfica de los cánceres Triple Negativo y No Triple Negativo

Manifestación mamográfica	Triple Negativo (36)	No Triple Negativo (244)	p-valor
Nódulo Único (%)	29 (80,6)	99 (40,6)	<0,05
Nódulo + Microcalcificaciones (%)	6 (16,7)		<0,05
Asimetría Focal (%)	1 (2,8)	13 (5,3)	>0,05
Microcalcificaciones (%)	0	37 (15,2)	^a
Distorsión (%)	0	7 (2,9)	^a
Asimetría + Microcalcificaciones (%)	0	4 (1,6)	^a

Nota: ^a No se realiza comparación debido a que la frecuencia esperada es menor a 5 (test no significativo).

(2,9%) y asimetría con microcalcificaciones asociadas (1,6%). No se registraron casos con microcalcificaciones agrupadas, distorsión ni asimetría asociada a microcalcificaciones en el grupo TN de esta serie. (Tabla III)

Con respecto a las características que presentaron las lesiones nodulares visibles por mamografía, no se encontraron diferencias en cuanto a la forma y los márgenes circunscriptos, indistintos y microlobulados entre ambos grupos. En el grupo TN se observó mayor cantidad de casos que presentaron márgenes oscurecidos (35,3% versus 15,3%; $p = 0,008$) y en el NTN mayor frecuencia de márgenes espiculados (55,7% versus 29,4%; $p = 0,003$). (Tabla IV)

En el Anexo 1 se muestran las imágenes mamográficas más características de los cánceres TN evaluados en esta serie.

Las características ultrasonográficas de ambos grupos se muestran en la Tabla V.

El 100% de los cánceres TN se manifestaron ecográficamente como una lesión nodular. Un 4,5% del grupo NTN negativo no tuvo manifestación ecográfica (11 casos de microcalcificaciones agrupadas y 1 caso de distorsión).

En el grupo TN se observó una mayor cantidad de casos que presentaron forma oval (20,5% versus 5,9%; $p < 0,001$) y redonda (34% versus 21,2%) y en el grupo NTN, la más frecuente fue la forma irregular (72,9% versus 45,5%; $p < 0,001$).

El grupo TN se presentó en un 36,4% de los casos con márgenes circunscriptos versus el 9% del grupo NTN ($p < 0,001$). En el grupo NTN se observó mayor tendencia a presentar márgenes espiculados e indistintos (39,2% versus 22,7% y 33,3% versus 13,6%, respectivamente; $p < 0,001$).

Tabla V. Características ultrasonográficas de cáncer Triple Negativo y No Triple Negativo (en los casos de lesiones visualizadas por ecografía)

Características ultrasonográficas		Triple Negativo (44)	No Triple Negativo (255)	p-valor
Ecogenicidad (%)	Hipoecogénico	41 (93,2)	241 (94,5)	0,926
	Hiperecogénico	1 (2,3)	4 (1,6)	
	Mixta	2 (4,5)	10 (3,9)	
Forma (%)	Oval	9 (20,5)	15 (5,9) *	<0,001
	Redonda	15 (34)	54 (21,2)	
	Irregular	20 (45,5)	186 (72,9) *	
Margen (%)	Circunscripto	16 (36,4)	23 (9) *	<0,001
	Microlobulado	10 (22,7)	32 (12,5)	
	Espiculado	10 (22,7)	100 (39,2) *	
	Angular	2 (4,5)	15 (5,9)	
	Indistinto	6 (13,6)	85 (33,3) *	
Orientación (%)	Paralela	13 (29,5)	12 (4,7)	<0,001
	No paralela	31 (70,5)	243 (95,3)	
Características Posteriores (%)	Sin características	19 (43,2)	112 (43,9)	<0,001
	Realce	15 (34,1)	7 (2,7) *	
	Sombra acústica	8 (18,2)	126 (49,4) *	
	Patrón combinado	4,5 (2)	10 (3,9)	
Halo Perilesional (%)	Presente	4 (9,1)	67 (26,3)	0,012
	Ausente	40 (90,9)	188 (73,7)	
Calcificaciones (%)	Presente	5 (11,4)	21 (8,2)	0,56
	Ausente	39 (88,6)	234 (91,8)	
Vascularización Interna (%)	Presente	9 (22,5)	99 (42,3)	0,018
	Ausente	31 (77,5)	135 (57,7)	
BI-RADS US (%)	3	8 (18,2)	4 (1,6) *	<0,001
	4	25 (56,8)	124 (48,6)	
	5	11 (25)	127 (49,8) *	

Nota: * Denota diferencias significativas entre las categorías ($p < 0,05$) Test de Bonferroni de diferencia de proporciones.

Si bien la orientación de las lesiones ecográficas mayormente observada en ambos grupos fue la no paralela, se registró un mayor número de casos de TN que presentaron orientación paralela (29,5% versus 4,7%; $p < 0,001$).

En el grupo TN fue más frecuente la presencia de realce posterior (34,1% versus 2,7%; $p < 0,001$) y la ausencia de halo hiperecogénico perilesional (90,9% versus 73,7%; $p < 0,001$); y en el grupo NTN se observó una mayor cantidad de casos con sombra acústica posterior (49,4% versus 18,2%; $p < 0,001$) y halo perilesional (26,3% versus 9,1%; $p < 0,001$).

En el grupo TN fue más frecuente la ausencia de vascularización interna al Doppler color (77,5% versus 57,7%; $p = 0,018$). Los datos del Doppler no estuvieron disponibles en 4 casos del grupo TN y en 21 casos del grupo NTN.

No se encontraron diferencias con respecto a la ecogenicidad y a la presencia de calcificaciones asociadas ($p = 0,926$ y $p = 0,56$, respectivamente).

Con respecto a la clasificación BI-RADS US, en el grupo TN se registró mayor una cantidad de casos clasificados como BI-RADS 3 (18,2% versus 1,6%; $p < 0,001$), y menor cantidad de casos BI-RADS 5 (25% versus 49,8%; $p < 0,001$).

En el Anexo 2 se muestran las imágenes ultrasonográficas más características de los cánceres TN evaluados en esta serie.

DISCUSIÓN

En concordancia con la literatura publicada,^{9, 11-13} en este trabajo se encontró que los cánceres de mama TN se presentaron generalmente a una edad más temprana, con un tamaño tumoral mayor y con un grado histológico más alto (especialmente 3) que los cánceres NTN. El tipo histológico predominantemente observado fue el carcinoma ductal invasor tipo NOS.

La prevalencia de cáncer de mama Triple Negativo encontrada en este centro fue del 14,1% (IC 95% 10,7-18,4%), lo cual coincide con la literatura publicada (10-20%).^{3, 9}

Como lo reportan otras series, en este trabajo se encontró que un 18,2% de los casos de TN pueden quedar ocultos en la mamografía, así como se constató mayor frecuencia de informes mamográficos BI-RADS O en este grupo.¹⁰⁻¹³

Diversos autores¹²⁻¹⁸ describen que la forma más frecuente de presentación mamográfica de los cánceres TN fue la lesión nodular única, sin microcalcificaciones asociadas, con forma oval o redonda y márgenes circunscriptos. En este estudio también se observó la mayor frecuencia de lesiones nodulares únicas, pero no se encontraron diferencias en cuanto a la forma y presentaron, mayormente, márgenes oscurecidos.

En esta serie todos los cánceres TN fueron identificados por ecografía. En otras publicaciones,^{14, 16} existió un 7 a 21% de lesiones que no tuvieron manifestación con este método de imágenes.

De modo similar a las publicaciones de otros autores,^{13, 14, 16, 20, 21} también se encontraron, en el grupo TN, una serie de elementos ecográficos sugerentes de benignidad, como la forma globalmente oval o redonda, de márgenes circunscriptos, con realce posterior, ausencia de halo hiperecogénico perilesional y de vascularización interna al Doppler. Estos hallazgos también se correlacionaron con el mayor número de casos informados como BI-RADS US 3. En cambio, es menos frecuente encontrar lesiones con forma irregular, de márgenes espiculados o indistintos, con sombra acústica posterior, halo perilesional y vascularización interna, como se presentaron la mayoría de los NTN.

Existen, sin embargo, algunas publicaciones, como las series de Wang¹⁹ y Sook,²² que observaron que la forma más frecuente de presentación de los cánceres TN fue como lesiones nodulares de forma irregular pero concuerdan en que la mayoría de estas presentaron márgenes circunscriptos o microlobulados.

Las características ultrasonográficas de los cánceres de mama TN como la forma oval/redonda y el margen circunscripto/microlobulado podrían

ser explicadas por el patrón típico de crecimiento que presentan estos tumores, que se describe como un crecimiento por empuje o “*pushing borders*”, con ausencia de bordes infiltrantes. Este tipo de apariencia generalmente se asocia a procesos no infiltrantes pero también se observa en tumores Triple Negativo como una expresión del rápido crecimiento tumoral.^{23, 24}

La menor frecuencia de sombra acústica posterior encontrada podría explicarse por la presencia de zonas de necrosis central, en concordancia con el alto grado histológico que suelen presentar. La mayor frecuencia de realce posterior está usualmente asociada a lesiones benignas, especialmente quísticas. Sin embargo, los cánceres TN pueden mostrar un patrón de crecimiento sincicial (entre un 20% y 56% de los casos), que explicaría la mejor propagación de las ondas de ultrasonido, al crear menor cantidad de capas que el patrón trabecular y también por la presencia de elementos líquidos internos como necrosis.²³⁻²⁵

La baja incidencia de halo perilesional observada también puede explicarse por el crecimiento acelerado que caracteriza a estos tumores.^{11, 14}

La baja asociación con calcificaciones, como lo destacan otras publicaciones, puede deberse a que es menos frecuente que se presenten asociados a carcinoma ductal *in situ*.^{11, 12, 18}

CONCLUSIONES

La interpretación de los resultados de esta serie permite concluir que los cánceres de mama TN tienen características ultrasonográficas distintivas en comparación con los NTN; pueden imitar lesiones morfológicamente benignas, lo cual es coincidente con la bibliografía publicada. Estos hallazgos podrían ser la correlación macroscópica de su comportamiento histopatológico. No ocurre lo mismo con la mamografía, donde no se encontraron imágenes que diferencien ambos grupos.

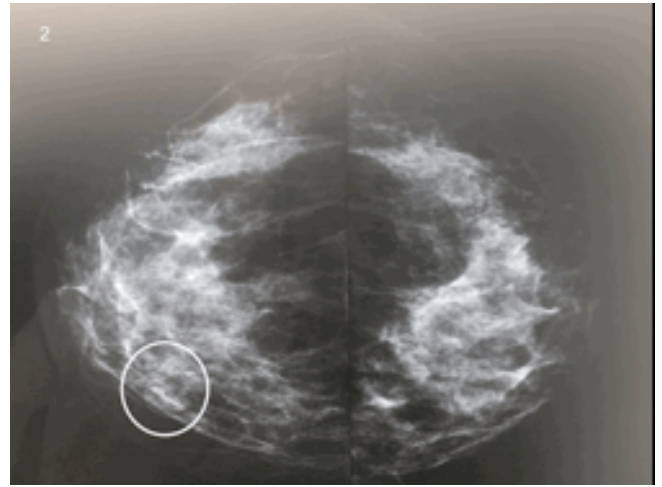
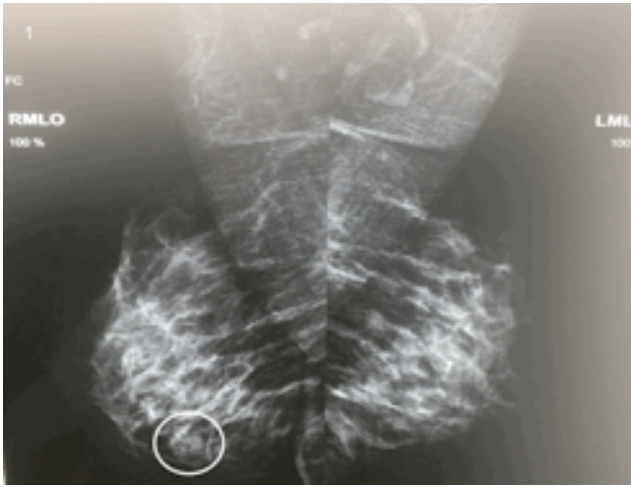
Se requieren más estudios con un mayor número de casos y que comparen diferentes métodos de diagnóstico, además de los evaluados en este estudio, como la elastografía y la resonancia magnética de mama, que aporten datos adicionales a fin de mejorar la especificidad diagnóstica de este tipo de tumores.

El conocimiento de estas características imagenológicas es de suma importancia ya que permitiría al profesional actuante mejorar la precisión diagnóstica en la evaluación de lesiones mamarias, evitando retrasos en el diagnóstico y, finalmente, conducir a una planificación terapéutica más adecuada.

REFERENCIAS

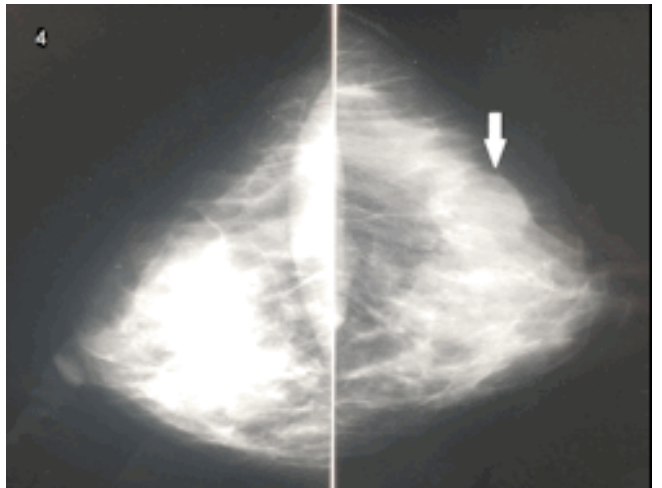
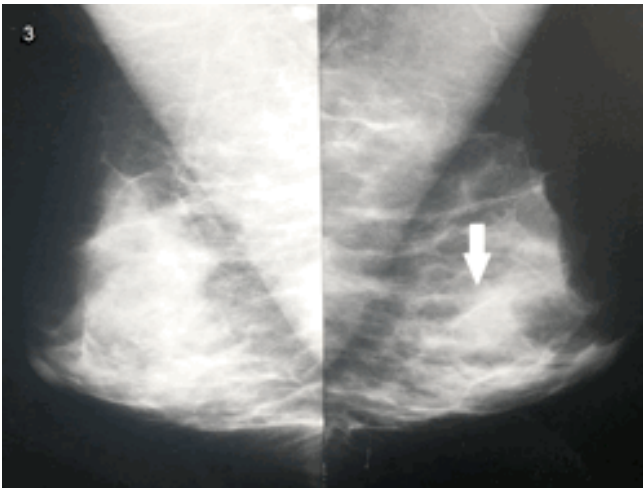
1. Carey LA, Perou CM, Livasy CA *et al.* Understanding and treating triple breast cancer. *Oncology* 2008; 22: 1233-1239.
2. Reis-Filho J, Tutt A. Triple negative tumours: a critical review. *Histopathology* 2008; 52: 108-118.
3. Foulkes W, Smith I, Reis-Filho J. Triple negative breast cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 1938-1948.
4. Ray M, Olite BN. Triple negative breast cancers: View from 10.000 feet. *Cancer J* 2010; 16: 17-22.
5. Rakha EA, Ellis IO. Triple negative basal like breast cancer: review. *Pathology* 2009; 41: 40-47.
6. Perou CM, Eisen MB, Sorlie T *et al.* Molecular portraits of human breast tumors. *Nature* 2000; 406: 747-752.
7. Herschkowitz JI, Simin K, Weigman VJ *et al.* Identification of conserved gene expression features between murine mammary carcinoma models and human breast tumors. *Genome Biol* 2007; 8: 76.
8. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X *et al.* Identification of human triple negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest* 2011; 121 (7): 2750-67.
9. Dent R, Trudeau M, Pritchard KL *et al.* Triple negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 4429-4434.
10. Huiyan M, Jianing L, Press M *et al.* Is there a difference in the association between percent mammographic density and subtypes of breast cancer? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 479-485.
11. Krizmanich-Conniff K, Paramagul Ch, Patterson S *et al.* Triple negative breast cancer: Imaging and clinical characteristics. *AJR Am J Roentgenol* 2012; 199 (2): 458-464.
12. Billar JA, Dueck AC, Stucky CC *et al.* Triple negative breast cancers: unique clinical presentations and outcomes. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 384-90.
13. Dogan BE, Turnbull LW. Imaging of triple negative breast cancer. *Ann Oncol* 2012; 23 (6): 23-29.
14. Schmadeka R, Harmon B, Singh M. Triple-negative breast carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2014; 141: 462-477.
15. Boisserie-Lacroix M, Mac Grogan G, Debled M *et al.* Radiological features of triple negative breast cancers (73 cases). *Diagnostic and Interventional Imaging* 2012; 93: 183-190.
16. Kojima Y, Tsunoda H. Mammography and ultrasound features of triple breast cancer. *Breast Cancer* 2011; 18 (3): 146-51.
17. Dogan B, Gonzalez AM, Gilcrease M *et al.* Multimodality imaging of triple receptor negative tumors with mammography, ultrasound, and MRI. *Am J Roentgenol* 2010; 194: 1160-6.
18. Yang WT, Dryden M, Broglio K *et al.* Mammographic features of receptor negative primary breast cancers in young premenopausal women. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 111: 405-410.
19. Wang Y, Ikeda DM, Narasimhan B *et al.* Estrogen receptor negative invasive breast cancer; imaging features of tumors with and without human epidermal growth factor receptor type 2 overexpression. *Radiology* 2008; 246 (2): 367-75.
20. Wojcinski S, Soliman A, Schmidt J, Makowski L, Degenhardt F, Hillemanns P. Sonographic features of triple negative and non triple negative breast cancer. *J Ultrasound Med* 2012; 31: 1531-1541.
21. Hai-Yan D, Bao-Rong L, Du-Ping H. Ultrasonographic findings of triple negative breast cancer. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8 (6): 10040-10043.
22. Sook KO, Lee BH, Kim HA *et al.* Triple negative breast cancer: correlation between imaging and pathological findings. *Eur Radiol* 2010; 20 (5): 1111-7.
23. Pandya D, Harmon B, Patel C *et al.* An analysis of histological features that distinguish triple negative breast cancer: abstracts and case studies from colleague of american pathologists 2012 annual meeting. *Arch Pathol Lab Med* 2012; 136: 1005-1162.
24. Casadiego A, Bianchi G. Carcinoma de la mama Triple Negativo aspectos morfológicos y expresión de CK 5/6. *Rev Venez Oncol* 2011; 23(1): 2-13.
25. Li B, Zhao X, Dai S, Cheng W. Associations between mammography and ultrasound imaging features and molecular characteristics of triple negative breast cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15 (8): 3555-3559.

Anexo 1. Imágenes mamográficas más características de los cánceres TN evaluados en esta serie



Mamografía bilateral. Lesión nodular única de forma oval y margen oscurecido

Anexo 2. Imágenes ultrasonográficas más características de los cánceres TN evaluados en esta serie



Mamografía bilateral. Lesión nodular única de forma oval y margen oscurecido

DEBATE

Dr. Coló: Queda a consideración el trabajo de la doctora Casimo.

Dra. Pucci: El único comentario que yo quería hacer es que los márgenes oscurecidos en la mamografía, en realidad, no creo que sean una característica en sí del tumor Triple Negativo, sino del parénquima que circunda los tumores; como probablemente son mamas más jóvenes, mamas más densas, por eso tenemos los márgenes oscurecidos; insisto, no creo que esa sea una característica en sí del tumor Triple Negativo. En lo demás sí estoy de acuerdo.

Dr. Coló: Coincido con lo que decís, Paola, y creo que esto es lo que explica el 18% que ellos presentan de pacientes con mamografías negativas; probablemente ese subgrupo de pacientes con mamografías negativas sean las pacientes más jóvenes. Hay muchas pacientes jóvenes con estas características; pienso que lo que se tiene que tener en cuenta en este grupo de pacientes Triple Negativo son esos nódulos de bordes netos que semejan patología benigna y que, muchas veces, son despreciados o caracterizados como BI-RADS 3, lo cual retrasa el diagnóstico; y el paciente pasa 6 meses con ese nódulo que va creciendo; y cuando clínicamente es objetivo, transcurrieron 6 meses innecesarios. También me llamó la atención que este subgrupo de pacientes tiene poca sombra acústica posterior, y ustedes lo atribuyen a la necrosis central. Le pregunta a la doctora Frahm es si coincide con esto: que la explicación de la falta de sombra acústica posterior se debe a la necrosis que tienen los Triple Negativo.

Dra. Frahm: No sé exactamente por qué no tienen una sombra acústica y puede ser porque no tengan casi viabilidad tumoral. El tema es que, cuando hablamos de estas imágenes en estos Triple Negativo estamos homologándolos a los que se denominan como *basal like*, que son

las lesiones nodulares y demás. Dentro de los Triple Negativo entra todo un espectro, muchas lesiones; y, justamente, casi todas tienen características clínicas e imagenológicas benignas. Hay muchas de esas lesiones que tienen criterios histológicos, incluso dentro de ese grupo de tumores Triple Negativos que antes se consideraban dentro de las hiperplasias y hoy entran dentro del grupo de las lesiones TN. Así que entiendo que sí, que es por una falta de cuerpo, de tener áreas de tejido tumoral viable.

Dr. Dávalos Michel: La doctora piensa que, por ahí, la resonancia podría agregar algo, que sería, quizá, mayor captación. Yo quiero preguntar por qué, si son tumores de alta proliferación, el Doppler es habitualmente negativo y engaña. Porque, teóricamente, los tumores de alta proliferación debieran dar una vascularización o central o periférica, por lo menos, y nos permitiría hacer una punción antes.

Dra. Casimo: Puede ser también que no dé por el alto grado histológico con necrosis central. Porque fue la vascularización interna la evaluada.

Dra. Pucci: Volviendo a la necrosis, si también tuvieran mucha necrosis no se verían tan homogéneos en la ecografía. Así que tampoco creo que sea esa la explicación de por qué no tienen sombra. De todos modos, la sombra o el refuerzo son cuestiones secundarias para nosotros cuando hacemos la clasificación. Tenemos en cuenta más la forma y el margen. Porque, además, si los nódulos son muy posteriores, no vamos a tener ni sombra ni refuerzo; entonces, es como que no es tan importante si tienen sombra o refuerzo. Sobre el Doppler, por ahí se debería usar con unos valores más bajos; pero no sé la explicación tampoco.

Dr. Coló: Muchas gracias, doctora. Buenas noches y muchas gracias a todos.