

Características imagenológicas de los carcinomas invasores de la mama según el subtipo molecular

María Eugenia Semenkiv,*

Cecilia Arballo,**

Mariela Stur,*

Victoria Moretto***

RESUMEN

Introducción

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea que comprende varios subtipos moleculares y perfiles genéticos.

Dado que los cánceres de cada subgrupo tienen comportamiento similar, en la práctica clínica habitual se han definido cuatro subgrupos: Luminal A (LA), Luminal B (LB), HER2 positivo (HER2) y Triple Negativo (TN).

El conocimiento de los patrones de imágenes que se asocian a cada subgrupo es importante para poder predecir las características moleculares.

Objetivos

Describir, en una población hospitalaria, las características imagenológicas de los carcinomas invasores de la mama según los cuatro subtipos moleculares.

Material y método

Se realizó un estudio descriptivo de 167 cánceres de mama invasores (81 casos LA, 45 LB, 24 TN y 17 HER2) diagnosticados en el Servicio de Patología Mamaria del Hospital Provincial del Centenario que disponían del informe anatomopatológico con perfil inmunohistoquímico, mamografía y ecografía mamaria.

*Servicio de Diagnóstico por Imágenes del Hospital Provincial del Centenario, Rosario, Santa Fe.

**Servicio de Ginecología del Policlínico PAMI I y PROAR, Rosario, Santa Fe.

***Servicio de Ginecología del Hospital Provincial del Centenario, Rosario, Santa Fe.

Correo electrónico de contacto: meugeniase@hotmail.com

Resultados

La forma irregular del nódulo en mamografía fue la más frecuente en todos los subtipos, excepto en el TN, donde la forma oval fue más frecuente ($p < 0,0001$).

El margen espiculado fue más frecuente en los LA (57,4%) y LB (47%); en el TN presentó mayor frecuencia el margen oscurecido (50%) y en el HER2 el margen indistinto (41,6%) ($p = 0,004$).

La presencia de halo hiperecoico en ecografía fue más frecuente en los LA (77%), en los LB (88%) y en los HER2 (78,5%). En cambio, la interfaz abrupta fue más frecuente en el TN (100%) ($p < 0,0001$).

La forma irregular del nódulo en ecografía fue más observada en los LA (90,5%), los LB (97,6%) y los HER2 (100%), mientras que en el TN fue más frecuente la forma oval (60,8%) ($p < 0,0001$).

La orientación más frecuente del nódulo fue la no paralela para los LA (89,1%), los LB (100%) y los HER2 (92,8%) y la orientación paralela para el TN (65,2%) ($p < 0,0001$).

La presencia de vascularización fue más frecuente en los LA (85,7%), los LB (86,2%) y los HER2 (100%), siendo menos frecuente en el TN (20%) ($p < 0,0001$).

Conclusiones

Los cánceres LA y LB presentan similares características mamográficas y ecográficas.

Los tumores HER2 comparten muchas de estas características, a excepción de los márgenes en mamografía.

En cambio, los tumores TN presentan características mamográficas y ecográficas diferentes a los otros subtipos moleculares, simulando lesiones benignas.

Palabras clave

Cáncer de mama. Subtipos moleculares. Características mamográficas. Características ecográficas.

SUMMARY

Introduction

Breast cancer is a heterogeneous disease that includes several molecular subtypes and genetic profiles.

Since the cancers of each subgroup have similar behavior, in the usual clinical practice, four subgroups have been defined: Luminal A (LA), Luminal B (LB), HER2 positive (HER2) and Triple Negative (TN).

The knowledge of the image patterns associated with each subgroup is important in order to predict the molecular characteristics.

Objectives

Describe, in an hospital population, the imaging characteristics of breast invasive carcinomas according to the four molecular subtypes.

Materials and method

A descriptive study of 167 patients with invasive breast cancers was performed (81 cases of LA, 45 of LB, 24 of TN and 17 of HER2) diagnosed at the Department of Mammary Pathology of the Provincial Hospital of the Centenary that had the pathology report, immunohistochemical profile, mammography and breast ultrasound.

Results

The irregular shape of the mass in mammography was the most frequent in all subtypes, except in TN where the oval form was more prevalent ($p < 0.0001$).

The spiculated margin was more frequent in the LA (57.4%) and LB (47%); in the TN the obscured margin was more frequent (50%) and in the HER2 the margin indistinct (41.6%) ($p = 0.004$).

The presence of hyperechoic halo in ultrasound was more frequent in the LA (72.9%), LB (80.9%) and HER2 (71.4%), whereas the abrupt interface was more frequent in the TN (100%) ($p < 0.0001$).

The irregular shape of the mass on ultrasound was more observed in LA (90.5%), LB (97.6%) and HER2 (100%), whereas in the TN was the oval form (60.8%) ($p < 0.0001$).

The most frequent orientation of the nodule was not parallel for LA (89.1%), LB (100%) and HER2 (92.8%), and parallel orientation for TN (65.2%) ($p < 0.0001$).

The presence of vascularization was more frequent in LA (85.7%), LB (86.2%) and HER2 (100%), being less frequent in TN (20%) ($p < 0.0001$).

Conclusions

LA and LB cancers have similar mammographic and ultrasound characteristics.

HER2 tumors share many of these characteristics, with the exception of margins on mammography.

On the other hand, TN tumors present mammographic and ultrasound characteristics different from the other molecular subtypes, simulating benign lesions.

Key words

Breast cancer. Molecular subtypes. Mammographic characteristics. Sonographic characteristics.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea que comprende varios subtipos moleculares y perfiles genéticos, cada uno con distintas características clínicas, comportamiento biológico y patrones de imágenes.¹⁻³

La clasificación tradicional del cáncer de mama está basada en el análisis clínico-patológico de los tumores, con tipos de cánceres definidos por características histopatológicas. Las opciones de tratamiento se seleccionan sobre la base del tamaño tumoral, la invasión local y el compromiso de ganglios linfáticos o metástasis a distancia, según lo definido por el Comité Americano Conjunto sobre el Cáncer (AJCC) en la estadificación TNM del cáncer.⁴ Las tasas de supervivencia se correlacionan mejor con el tamaño tumoral y la presencia de metástasis axilar, pero pacientes con cáncer de mama en la misma etapa de la enfermedad pueden tener cursos clínicos y resultados marcadamente diferentes.⁵⁻⁸

Aunque esta clasificación tradicional sigue siendo relevante en la práctica clínica, fue enriquecida en las últimas dos décadas por desarrollos en

el campo de la biología molecular, con análisis de tumores en términos de expresión de biomarcadores específicos. La caracterización molecular permite una nueva clasificación que ofrece un valor pronóstico con características predictivas de agresividad de la enfermedad y también abre puertas a opciones terapéuticas personalizadas.⁷

Determinados patrones de imágenes se correlacionan con los subgrupos moleculares, así como con otras características patológicas como el grado nuclear. Dado que los cánceres de cada subgrupo tienen comportamiento similar en términos de evolución y pronóstico, en la práctica clínica habitual se han definido cuatro subgrupos: Luminal A, Luminal B, HER2 positivo y Triple Negativo.^{8,9}

En la actualidad, existen numerosas publicaciones sobre biología molecular y oncología clínica de los cánceres de mama, pero no ocurre lo mismo con la correlación entre los subtipos moleculares y las imágenes. El conocimiento de los patrones de imágenes que se asocian a cada subgrupo es importante para poder predecir las características moleculares.¹⁰

OBJETIVOS

El objetivo del presente trabajo es describir las características imagenológicas con mamografía y ecografía de los carcinomas invasores de la mama según los cuatro subtipos moleculares en una población hospitalaria.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y descriptivo de los cánceres de mama invasores según el subtipo molecular, diagnosticados en el Servicio de Patología Mamaria del Hospital Provincial del Centenario (Rosario, Santa Fe) en el período comprendido entre enero de 2009 y diciembre de 2016.

Los datos utilizados se obtuvieron de las historias clínicas del Servicio de Patología Mamaria y de informes de biopsias e informes de mamografías y ecografías del Servicio de Diagnóstico por Imágenes.

Se seleccionaron 167 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión: presentar diagnóstico anatomopatológico de cáncer de mama invasor con perfil inmunohistoquímico (determinación de receptores de Estrógeno (RE) y de Progesterona (RP), sobreexpresión de HER2 y valor de Ki67) y disponer de los informes de mamografía y ecografías mamarias realizadas en nuestra institución. Se excluyeron aquellas pacientes con datos incompletos en la historia clínica, historia personal de cáncer de mama y carcinomas inflamatorios, multifocales y multicéntricos al momento del diagnóstico.

Se analizaron las siguientes variables: edad de la paciente al momento del diagnóstico, antecedentes familiares de cáncer de mama, tipo histológico, grado histológico, tamaño tumoral, subtipo molecular y hallazgos principales y asociados en mamografía y ecografía según BI-RADS (Breast Imaging Report and Database System, 5ta edición).

- La edad de la paciente al momento del diagnóstico así como los antecedentes familiares de cáncer de mama se obtuvieron de las historias clínicas.
- Los estudios anatomopatológicos y el perfil inmunohistoquímico fueron realizados en biopsias histológicas y confirmados en el pieza quirúrgica.
- El tipo histológico y el tamaño tumoral (pT) se obtuvieron del análisis anatomopatológico de la pieza quirúrgica. Para el grado histológico, se utilizó el score histológico de Nottingham, que incluye el grado de diferenciación (G), el grado nuclear (GN) y el índice mitótico (GM).
- El estado de los receptores hormonales se evaluó con técnicas en tejidos incluidos en parafina. Se utilizó el método ABC y se reveló con DAB.
- La sobreexpresión de proteína HER2 se analizó con método inmunohistoquímico y recuperación antigénica en baño a 95° o microondas. Se consideraron positivos los scores +++, negativos los scores + o 0; a aquellos con ++ se les realizó técnica de FISH para definir la amplificación génica.
- El índice de proliferación tumoral Ki67 fue analizado con técnicas de inmunohistoquímica.
- Se definieron cuatro subtipos de cáncer de mama de acuerdo con el perfil inmunohistoquímico:

Luminal A (LA): RE+, RP+, HER2- (RP>20%, Ki67<14%)

Luminal B (LB): RE+, RP+, HER2+/- (RP <20%, Ki67>14%)

HER2 positivo (HER2): RE -, RP -, HER2+

Triple Negativo (TN): RE-, RP-, HER2-.

- Las mamografías disponibles (analógicas y digitales indirectas) se realizaron con equipo Dinar Mam-Af. Las ecografías disponibles se realizaron con equipo Toshiba Xario modelo SSA-660 A.

- Las variables mamográficas evaluadas fueron (según BI-RADS):
 - patrón de densidad mamaria: A: mama adiposa, B: mama con tejido fibroglandular disperso, C: mama heterogéneamente densa, D: mama extremadamente densa;
 - hallazgos principales: nódulo (forma, margen y densidad); microcalcificaciones (morfología y distribución); distorsión de la arquitectura; asimetrías (asimetría, asimetría focal, asimetría global y asimetría en desarrollo);
 - hallazgos asociados: retracción cutánea, retracción del pezón, engrosamiento cutáneo, engrosamiento trabecular y adenopatías.
- Las variables ecográficas incluyeron (según BI-RADS):
 - hallazgos principales: nódulo (forma, margen, ecogenicidad, orientación respecto del eje de la piel, cambios acústicos posteriores, presencia de calcificaciones, vascularización al doppler), distorsión de la arquitectura;
 - hallazgos asociados: cambios ductales, cambios en piel, edema y adenopatías.
 - Se incluyó, además, la reacción periférica del nódulo, no definida en la última edición del BI-RADS.

Análisis estadístico

Se presentan los datos mediante el promedio acompañado del desvío estándar (DE) para las variables continuas y mediante frecuencias y porcentajes para las variables categóricas.

En la comparación de las variables continuas entre los distintos subtipos moleculares, se utilizó el Test de Kruskal-Wallis, al no verificarse el supuesto de normalidad mediante el Test de Kolmogorov-Smirnov. En la comparación de proporciones, para las variables categóricas se utilizó el Test de independencia Chi-cuadrado o bien el Test de Freeman-Halton, según correspondiera.

Los resultados con una probabilidad asociada menor que 0,05 se consideraron estadísticamente significativos.

RESULTADOS

La edad promedio de presentación para cada subtipo molecular fue: 53,9 años (DE 10,7 años) en el LA, 51 años (DE 10,4 años) en el LB, 52,2 años (DE 11,9 años) en el TN y 45,2 años (DE 9,8 años) en el HER2 ($p=0,031$).

La presencia de antecedentes familiares en esta serie fue más frecuente en el subtipo TN (45,8%) respecto de los demás subtipos ($p=0,057$).

El tipo histológico más frecuente en todos los subtipos fue el carcinoma ductal NOS: 67,9% en el grupo LA, 84,4% en el LB, 83,3% en el TN y 94,1% en el HER2. El segundo en frecuencia fue el carcinoma lobulillar, que se presentó con un 20,9% en el LA, un 11,1% en el LB y un 5,8% en el HER2. No se registraron casos de carcinomas lobulillares en el grupo TN de esta serie. En este último se registró un 16,6% de carcinomas de tipo medulares ($p=0,026$).

En cuanto al grado histológico, el tipo 2 fue el más frecuente en los subtipos LA (56,9%) y LB (61,9%); el tipo 3 en cambio fue más frecuente en los subtipos TN (70,8%) y en el HER2 (58,8%), con un valor de $p<0,0001$.

El tamaño tumoral promedio, fue menor para los subtipos LA (24,8 mm) y LB (25,1 mm) en relación con los subtipos TN (32,8 mm) y HER2 (30,2 mm) con una diferencia significativa ($p=0,002$). (Tabla I)

No se encontraron diferencias significativas en cuanto al patrón glandular en mamografía entre los cuatro subtipos moleculares.

En mamografía, el nódulo fue la forma de presentación más frecuente para todos los subtipos moleculares de esta serie, aunque la diferencia no fue significativa. La forma irregular del nódulo fue la más frecuente en todos los subtipos moleculares, excepto en el TN donde la forma oval fue más frecuente ($p<0,0001$).

El margen espiculado fue el más frecuente en los subtipos LA (57,4%) y LB (47%); en el subtipo TN fue más frecuente el margen oscurecido (50%) y en el HER2 el margen indistinto (41,6%) con un valor de $p=0,004$.

La densidad alta de los nódulos fue la variable más frecuente para todos los subtipos moleculares en esta serie, sin diferencias significativas. (Tabla IIa)

Las microcalcificaciones fueron la segunda forma de presentación más frecuente para los subtipos LA (32%), LB (29,5%) y HER2 (17,6%), no registrándose casos en el subtipo TN ($p=0,0012$).

Las formas de las microcalcificaciones más frecuentemente encontradas en esta serie fueron las finas pleomórficas para el subtipo LB y HER2 y las lineales pleomórficas para los LA ($p=0,105$).

Las microcalcificaciones asociadas a los nódulos (intranodulares) fue lo que se observó con mayor frecuencia en esta serie para los tres subtipos moleculares ($p=0,190$).

Tabla I. Características clínico-patológicas de los carcinomas de mama invasores según el subtipo molecular

	Luminal A (n=81)	Luminal B (n=45)	Triple Negativo (n=24)	HER2 (n=17)	p
Presencia de antecedentes familiares ^a	15 (18,52%)	11 (24,44%)	11 (45,83%)	5 (29,41%)	0,057
Antecedentes Familiares grado ^b	(n=15)	(n=11)	(n=11)	(n=5)	0,305
Grado 1	9	7	8	1	
Grado 2	6	4	3	4	
EDAD (AÑOS) ^c	53,9 (10,7)	51,0 (10,4)	52,2 (11,9)	45,2 (9,8)	0,031
Tipo histológico ^a					0,026
NOS	55 (67,90%)	38 (84,44%)	20 (83,33%)	16 (94,12%)	
Lobulillar	17 (20,99%)	5 (11,11%)	0 (0,00%)	1 (5,88%)	
Otros	9 (11,11%)	2 (4,45%)	4 (16,67%)	0 (0,00%)	
Grado histológico* ^b					<0,0001
1	23 (29,11%)	7 (16,67%)	1 (4,17%)	1 (5,88%)	
2	45 (56,96%)	26 (61,90%)	6 (25,00%)	6 (35,29%)	
3	11 (13,92%)	9 (21,43%)	17 (70,83%)	10 (58,82%)	
Tamaño tumoral (mm) ^c	24,8 (15,9)	25,1 (13,3)	32,8 (8,9)	30,2 (15,2)	0,002

Nota: Los datos se presentan como:

^a n (%) – p: probabilidad asociada al Test de Chi-cuadrado de independencia.

^b n (%) – p: probabilidad asociada al Test de Freeman-Halton.

^c promedio (desvío estándar) – p: probabilidad asociada al Test de Kruskal-Wallis.

*Datos faltantes: 5 (2 en Luminal A y 3 en Luminal B).

En esta serie, la distorsión de la arquitectura se observó en un 11,5% en el LA, en un 6,8% en el LB y en un 5,8% en el HER2. No se observaron casos con esta forma de presentación en el TN (p=0,337).

Las asimetrías se observaron en un 5,1% en el subtipo LA, un 2,2% en el LB, un 11,7% en el HER2 y un 12,5% en el TN, siendo la segunda forma de presentación más frecuente para este último (p=0,206).

La presencia de adenopatías axilares en mamografía fue mayor en el subtipo TN (45,8%) en relación con los otros subtipos: 10,2% para el LA, 18,1% para el LB y 17,6% en el HER2 (p=0,003).

No hubo diferencias significativas respecto de los otros hallazgos asociados en mamografía. El subtipo TN en esta serie fue el que presentó mayor

Tabla IIa. Características mamográficas según el subtipo molecular. Forma de presentación: nódulo

	Luminal A (n=78)	Luminal B (n=44)	Triple Negativo (n=24)	HER2 (n=17)	p
Patrón glandular^a					0,388
A	15 (19,23%)	6 (13,64%)	3 (12,50%)	0 (0,00%)	
B	29 (37,18%)	14 (31,82%)	5 (20,83%)	8 (47,06%)	
C	29 (37,18%)	19 (43,18%)	13 (54,17%)	6 (35,29%)	
D	5 (6,41%)	5 (11,36%)	3 (12,50%)	3 (17,65%)	
Presencia de nódulo^b	54 (69,23%)	34 (77,27%)	18 (75,00%)	12 (70,59%)	0,796
Nódulo forma^a	(n=54)	(n=34)	(n=18)	(n=12)	<0,0001
Irregular	49 (90,74%)	34 (100,00%)	8 (44,44%)	12 (100,00%)	
Oval	4 (7,41%)	0 (0,00%)	9 (50,00%)	0 (0,00%)	
Redondeado	1 (1,85%)	0 (0,00%)	1 (5,56%)	0 (0,00%)	
Nódulo márgenes^a	(n=54)	(n=34)	(n=18)	(n=12)	0,004
Espiculado	31 (57,41%)	16 (47,06%)	4 (22,22%)	3 (25,00%)	
Indistinto	13 (24,07%)	12 (35,29%)	2 (11,11%)	5 (41,67%)	
Oscurecido	5 (9,26%)	5 (14,71%)	9 (50,00%)	4 (33,33%)	
Circunscripto	4 (7,41%)	0 (0,00%)	3 (16,67%)	0 (0,00%)	
Microlobulado	1 (1,85%)	1 (2,94%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	
Nódulo densidad^a	(n=54)	(n=34)	(n=18)	(n=12)	0,738
Alta	37 (68,52%)	20 (58,82%)	10 (55,56%)	9 (75,00%)	
Igual	16 (29,63%)	14 (41,18%)	8 (44,44%)	3 (25,00%)	
Baja	1 (1,85%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	

Nota:

Se excluyeron 4 pacientes por datos faltantes (n total: 163).

Los datos se presentan como:

^a n (%) – p: probabilidad asociada al Test de Freman-Halton.^b n (%) – p: probabilidad asociada al Test Chi-cuadrado de independencia.

porcentaje de mamografías negativas (12,5%), sin diferencias estadísticamente significativas. (Tabla IIb)

En ecografía, la forma de presentación más frecuente fue el nódulo para todos los subtipos moleculares en esta serie ($p=0,324$).

Tabla IIb. Características mamográficas según el subtipo molecular. Microcalcificaciones y otras

	Luminal A (n=78)	Luminal B (n=44)	Triple Negativo (n=24)	HER2 (n=17)	p
Presencia de microcalcificaciones ^b	25 (32,05%)	13 (29,55%)	0 (0,00%)	3 (17,65%)	0,012
Microcalcificaciones forma ^a	(n=25)	(n=13)	-	(n=3)	0,105
Finas pleomórficas	9	7	-	2	
Lineales pleomórficas	12	2	-	0	
Gruesas heterogéneas	1	3	-	1	
Amorfas	3	1	-	0	
Microcalcificaciones distribución ^a	(n=25)	(n=13)	-	(n=3)	0,190
Intranodulares	16	7	-	2	
Agrupadas	6	5	-	0	
Segmentarias	3	0	-	0	
Regionales	0	1	-	1	
Distorsión de la arquitectura ^a	9 (11,54%)	3 (6,82%)	0 (0,00%)	1 (5,88%)	0,337
Asimetrías ^a	4 (5,13%)	1 (2,27%)	3 (12,50%)	2 (11,76%)	0,206
Tipo de asimetría ^a	(n=4)	(n=1)	(n=3)	(n=2)	0,405
Asimetría en desarrollo	3	1	0	2	
Asimetría Focal	1	0	3	0	
Retracción cutánea ^a	13 (16,67%)	6 (13,64%)	1 (4,17%)	0 (0,00%)	0,176
Retracción del pezón ^a	4 (5,13%)	4 (9,09%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0,426
Engrosamiento cutáneo ^a	1 (1,28%)	1 (2,27%)	1 (4,17%)	0 (0,00%)	0,814
Engrosamiento trabecular ^a	7 (8,97%)	2 (4,55%)	2 (8,33%)	0 (0,00%)	0,647
Adenopatía axilar ^a	8 (10,26%)	8 (18,18%)	11 (45,83%)	3 (17,65%)	0,003
Sin hallazgos mamográficos ^a	3 (3,85%)	2 (4,55%)	3 (12,50%)	1 (5,88%)	0,334

Nota:

Se excluyeron 4 pacientes por datos faltantes (n total: 163).

Los datos se presentan como:

^a n (%) – p: probabilidad asociada al Test de Freman-Halton.

^b n (%) – p: probabilidad asociada al Test Chi-cuadrado de independencia.

En cuanto a la reacción periférica del nódulo, la presencia de halo hiperecoico fue más frecuente en los LA (77%), los LB (88%) y los HER2 (78,5%); en cambio, la interfaz abrupta o ausencia de reacción periférica fue lo más frecuentemente observado en los TN (100%), siendo la diferencia estadísticamente significativa.

La forma irregular del nódulo en ecografía fue la más observada en los subtipos LA (90,5%), LB (97,6%) y HER2 (100%); en el TN la más frecuente fue la forma oval (60,8%) ($p < 0,0001$).

El margen indistinto del nódulo en ecografía fue la característica más encontrada en los subtipos LA (52,7%), LB (50%) y HER2 (50%), siendo el margen microlobulado el más frecuente para el TN (56,5%) en esta serie.

La orientación más frecuente del nódulo fue la no paralela para los subtipos LA (89,1%), LB (100%) y HER2 (92,8%) y la paralela para el TN (65,2%), siendo la diferencia estadísticamente significativa. (Tabla IIIa)

La ecogenicidad del nódulo más frecuentemente observada en esta serie fue la hipoecogénica: 86,4% para el LA, 78,5% para el LB, 100% para el TN y 78,5% para el HER2, sin diferencias significativas.

Dentro de los cambios acústicos posteriores que presentaron los nódulos, el más frecuente fue la presencia de sombra acústica posterior para los subtipos LA (90,4%), LB (89,7%) y HER2 (76,9%); en el caso de los TN, lo más frecuente fue la ausencia de cambios acústicos posteriores (91,3%).

Las calcificaciones intranodulares se encontraron en un 24,6% en el LA, un 27,2% en el LB y un 17,6% en el HER2, en tanto que no se encontraron en el subtipo TN ($p=0,043$).

La evaluación con doppler de los nódulos estuvo disponible en el 75,6% de los LA, en el 69% de los LB, en el 86,9% de los TN y en el 100% de los HER2.

La presencia de vascularización fue más frecuente en los subtipos LA (85,7%), LB (86,2%) y HER2 (100%), que en el TN (20%), con una diferencia significativa.

En cuanto al tipo de vascularización, la central fue más frecuente en los subtipos LA (45,8%) y HER2 (50%), mientras que la periférica se observó con mayor frecuencia en los subtipos LB (44%) y TN (50%), sin diferencias significativas. (Tabla IIIb)

La distorsión de la arquitectura en ecografía como forma de presentación fue del 6,1% (5 pacientes) para el LA, 4,5% (2 pacientes) para el LB, 4,1% (1 paciente) para el TN y 17,6% (3 pacientes) para el HER2 ($p=0,281$).

La presencia de adenopatías en ecografía fue más frecuente en el subtipo TN (66,6%) respecto de los otros subtipos: 14,8% para el LA, 22,7% para el LB y 17,6% para el HER2, con una diferencia significativa.

Tabla IIIa. Características ecográficas según el subtipo molecular. Forma de presentación: nódulo

	Luminal A (n=81)	Luminal B (n=44)	Triple Negativo (n=24)	HER2 (n=17)	p
Presencia de nódulo ^a	74 (91,36%)	42 (95,45%)	23 (95,83%)	14 (82,35%)	0,324
Reacción periférica ^a	(n=74)	(n=42)	(n=23)	(n=14)	<0,0001
Halo hiperecoico	57 (77,03%)	37 (88,09%)	0 (0,00%)	11 (78,57%)	
Interfaz abrupta	17 (22,97%)	5 (11,90%)	23 (100,00%)	3 (21,43%)	
Nódulo forma ^a	(n=74)	(n=42)	(n=23)	(n=14)	<0,0001
Irregular	67 (90,54%)	41 (97,62%)	9 (39,13%)	14 (100,00%)	
Oval	5 (6,76%)	1 (2,38%)	14 (60,87%)	0 (0,00%)	
Redondeado	2 (2,70%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	
Nódulo márgenes ^a	(n=74)	(n=42)	(n=23)	(n=14)	-
Indistintos	39 (52,70%)	21 (50,00%)	3 (13,04%)	7 (50,00%)	
Espiculados	15 (20,27%)	9 (21,43%)	1 (4,35%)	2 (14,29%)	
Angulados	13 (17,57%)	6 (14,29%)	3 (13,04%)	4 (28,57%)	
Microlobulados	2 (2,70%)	3 (7,14%)	13 (56,50%)	1 (7,14%)	
Circunscripto	5 (6,76%)	1 (2,38%)	3 (13,04%)	0 (0,00%)	
No circunscripto (no especificado)	0 (0,00%)	2 (4,76%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	
Orientación ^a	(n=74)	(n=42)	(n=23)	(n=14)	<0,0001
No paralela	66 (89,19%)	42 (100,00%)	8 (34,78%)	13 (92,86%)	
Paralela	8 (10,81%)	0 (0,00%)	15 (65,22%)	1 (7,14%)	

Nota:

Se excluyó 1 paciente, correspondiente a Luminal B, por datos faltantes (n total: 166).

Los datos se presentan como:

^a n (%) – p: probabilidad asociada al Test de Freeman-Halton.

Tabla IIIb. Características ecográficas según el tipo molecular. Nódulo: ecogenicidad y cambios acústicos posteriores. Microcalcificaciones y otras

	Luminal A (n=81)	Luminal B (n=44)	Triple Negativo (n=24)	HER2 (n=17)	p
Nódulo ecogenicidad^a	(n=74)	(n=42)	(n=23)	(n=14)	0,189
Hipoecogénico	64 (86,49%)	33 (78,57%)	23 (100,00%)	11 (78,57%)	
Heterogéneo	8 (10,81%)	6 (14,29%)	0 (0,00%)	3 (21,43%)	
Complejo	2 (2,70%)	3 (7,14%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	
Cambios acústicos posteriores^{a*}	(n=73)	(n=39)	(n=23)	(n=13)	-
Sombra acústica posterior	66 (90,41%)	35 (89,74%)	1 (4,35%)	10 (76,92%)	
Sin cambios	4 (5,48%)	1 (2,56%)	21 (91,30%)	2 (15,38%)	
Patrón combinado	2 (2,74%)	3 (7,69%)	0 (0,00%)	1 (7,69%)	
Refuerzo acústico posterior	1 (1,37%)	0 (0,00%)	1 (4,35%)	0 (0,00%)	
Calcificaciones intraductales^a	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	-
Calcificaciones por fuera de la lesión^a	3 (3,70%)	1 (2,27%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0,990
Calcificaciones dentro del nódulo^b	20 (24,69%) (n=74)	12 (27,27%) (n=42)	0 (0,00%) (n=23)	3 (17,65%) (n=14)	0,043
Evaluación con doppler^{b**}	56 (75,67%) (n=56)	29 (69,04%) (n=29)	20 (86,95%) (n=20)	14 (100,00%) (n=14)	0,067
Presencia de vascularización^{a**}	48 (85,71%)	25 (86,21%)	4 (20,00%)	14 (100,00%)	<0,0001
Tipo de vascularización^a	(n=48)	(n=25)	(n=4)	(n=14)	0,500
Central	22 (45,83%)	8 (32,00%)	1	7 (50,00%)	
Periférica	16 (33,33%)	11 (44,00%)	2	2 (14,30%)	
Ambas	10 (20,83%)	6 (24,00%)	1	5 (35,70%)	

Nota:

Se excluyó 1 paciente, correspondiente a Luminal B, por datos faltantes (n total: 166).

Los datos se presentan como:

^a n (%) – p: probabilidad asociada al Test de Freman-Halton.

^b n (%) – p: probabilidad asociada al Test Chi-cuadrado de independencia. *Datos faltantes: 5 (1 en Luminal A; 3 en Luminal B y 1 en HER2).

**Datos faltantes: 35 (18 en Luminal A; 13 en Luminal B y 3 en Triple Negativo).

No se encontraron diferencias significativas para el resto de los hallazgos asociados en ecografía.

El subtipo LA en esta serie fue el único que presentó un caso con ecografía negativa (1,2%), sin ser las diferencias observadas estadísticamente significativas. (Tabla IIIc)

Tabla IIIc. Características ecográficas según el subtipo molecular. Otras características

	Luminal A (n=81)	Luminal B (n=44)	Triple Negativo (n=24)	HER2 (n=17)	p
Distorsión de la arquitectura ^a	5 (6,17%)	2 (4,55%)	1 (4,17%)	3 (17,65%)	0,281
Cambios ductales ^a	0 (0,00%)	1 (2,27%)	1 (4,17%)	0 (0,00%)	0,260
Cambios en piel ^a	2 (2,47%)	0 (0,00%)	1 (4,17%)	0 (0,00%)	0,581
Edema ^a	1 (1,23%)	1 (2,27%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0,980
Adenopatías ^a	12 (14,81%)	10 (22,73%)	16 (66,67%)	3 (17,65%)	<0,0001
Sin hallazgos ecográficos ^a	1 (1,23%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	1,000

Nota:

Se excluyó 1 paciente, correspondiente a Luminal B, por datos faltantes (n total: 166).

Los datos se presentan como:

^a n (%) – p: probabilidad asociada al Test de Freman-Halton.

DISCUSIÓN

La prevalencia encontrada para cada subtipo molecular fue del 48,5% para el LA, del 26,9% para el LB, del 14,4% para el TN y del 10,2% para el HER2, coincidiendo con lo publicado en la literatura.^{11, 12, 13, 14}

La edad media de presentación fue menor para el subtipo molecular HER2, como se refiere en la literatura, con una diferencia significativa.^{14, 15, 16}

La presencia de antecedentes familiares en esta serie fue más frecuente en el subtipo TN (45,8%), siendo el que más se asocia con mutaciones en el gen BRCA1 en la bibliografía.^{12, 17, 18, 19}

La densidad mamográfica, una medida cuantitativa del tejido conjuntivo y epitelial en la mama, es un fuerte factor de riesgo para el cáncer de mama. Dado que está relacionada con factores hormonales, como el estado de la menopausia, el uso de terapia hormonal en la posmenopausia

y el uso de tamoxifeno, uno podría esperar que se asocie con cánceres LA. Sin embargo, un estudio ha demostrado que la densidad mamográfica es un fuerte factor de riesgo para los cánceres RE+ y RE-.²⁰ En otro estudio, la alta densidad no se asoció con el estado HER2.²¹ Ninguno de estos estudios ha proporcionado datos para subtipos definidos por RE, RP y HER2.^{13, 22} En esta serie no se encontraron diferencias significativas en cuanto al patrón glandular en mamografía entre los cuatro subtipos moleculares.

No hubo diferencias significativas respecto de los hallazgos asociados en mamografía y en ecografía. En la bibliografía encontrada, las distintas series no hacen referencia a estos hallazgos.

Subtipo molecular LA

El subtipo LA presentó como tipos histológicos más frecuentes el carcinoma ductal NOS y el lobulillar. Otros tipos histológicos registrados fueron: el mucinoso con el 2,4% (1 paciente), el papilar con el 2,4% (2 pacientes), el tubular con el 2,4% (2 pacientes), el poco diferenciado con el 1,2% (1 paciente), el cribiforme con el 1,2% (1 paciente) y el mixto con 1,2% (1 paciente).

En esta serie, la mayoría de los tumores LA fueron de grado histológico 2, siendo las diferencias estadísticamente significativas. Como se refiere en la literatura, este tipo de tumores generalmente son tumores de bajo grado, asociados a un pronóstico más favorable, con una tasa de supervivencia a 5 años mayor del 80% por la expresión de receptores hormonales y, por lo tanto, respuesta a terapia hormonal.¹¹ Los tumores de grado 1 tienen un desarrollo lento y los de grado 2 presentan una reacción de estroma que da como resultado imágenes con espículas y un halo hiperecogénico perilesional.^{23, 24}

El tamaño tumoral promedio en este subtipo molecular fue de 24,8 mm, menor que en los subtipos TN y HER2, coincidiendo con lo publicado en la literatura.^{15, 16, 23}

La forma de presentación más frecuente en mamografía para el subtipo LA fue el nódulo de forma irregular, con márgenes espiculados, de alta densidad. El 29,6% de estos nódulos se asoció con la presencia de microcalcificaciones. Otras formas menos frecuentes de presentación fueron la distorsión de la arquitectura (11,5%) y asimetrías en desarrollo (3,8%).

En el estudio de Taneja *et al.*, en mamografía, el nódulo irregular, de márgenes espiculados es significativamente más frecuente en los grupos luminales (42%) que en los otros subtipos.²⁵

En esta serie, la forma de presentación más frecuente en ecografía para el subtipo LA fue el nódulo hipoecoico, con halo hiperecoico, de forma irregular, con márgenes indistintos, orientación no paralela y presencia

de sombra acústica posterior, coincidiendo con la bibliografía. Se asociaron a calcificaciones intranodulares en un 24,6% de los casos.

En las distintas series, los tumores LA presentan en ecografía todos los criterios de malignidad: forma irregular, margen angular o espiculado, halo hiperecogénico, sombra acústica posterior. La interfase tumor-párrénquima revela una reacción desmoplásica y, por lo tanto, un crecimiento lento.^{12, 26}

Subtipo molecular LB

El subtipo molecular LB presentó como tipos histológicos más frecuentes el carcinoma ductal NOS y el lobulillar. Otros tipos histológicos registrados fueron el poco diferenciado 2,2% (1 paciente) y el adenoide quístico 2,2% (1 paciente).

La mayoría de los tumores fueron de grado histológico 2, siendo las diferencias estadísticamente significativas. El tamaño tumoral promedio en este subtipo fue de 25,1 mm, menor que en los subtipos TN y HER2, siendo las diferencias estadísticamente significativas.

Los cánceres de mama LB también expresan RE y RP, pero tienen una mayor actividad proliferativa, como se puede evaluar a través de los niveles de Ki-67; estos cánceres generalmente son tumores de grado medio a alto.

El pronóstico es a menudo más pobre que para los pacientes con tumores LA. Las tasas de supervivencia a cinco años son de aproximadamente el 40%. De hecho, aunque la presencia de receptores RE y RP son predictores de respuesta a las terapias basadas con tamoxifeno, el resultado clínico no puede predecirse únicamente a partir del estado de estos receptores; se requiere el análisis de otros marcadores celulares y características del tumor para una evaluación óptima del resultado.¹¹

La forma de presentación más frecuente en mamografía para el subtipo LB fue el nódulo de forma irregular, con márgenes espiculados, de alta densidad. El 20,5% de estos nódulos se asoció con la presencia de microcalcificaciones intranodulares. Otras formas menos frecuentes de presentación fueron la distorsión de la arquitectura 6,8% (3 pacientes) y la asimetría en desarrollo 2,2% (1 paciente).

Como se informó en el estudio de Taneja *et al.*, la masa espiculada se observó con mayor frecuencia en los grupos luminales cuando se comparó con otros subtipos, sin embargo esta forma de presentación es menos frecuente en el LB (27%) que en el LA (37%).

La distorsión de la arquitectura se observó con mayor frecuencia en el tipo LB (16%) que en los otros subtipos. Sin embargo, solo hubo 44 casos de cánceres LB en este estudio.²⁵

En esta serie, la forma de presentación más frecuente en ecografía para el LB fue el nódulo hipoecoico, con halo hiperecoico, de forma irregular, con márgenes indistintos, orientación no paralela y presencia de sombra acústica posterior. Se asociaron a calcificaciones intranodulares en un 27,2% de los casos.

En el estudio de Boisserie-Lacroixa *et al.*, en ecografía, este subtipo presentó forma irregular (88% de los casos) y sombra acústica posterior (85% de los casos).²²

Subtipo molecular TN

El subtipo molecular TN presentó como tipo histológico más frecuentes el carcinoma ductal NOS y el medular con el 16.6% (4 pacientes). No se registraron casos de carcinomas lobulillares, en esta serie.

En la serie de Boisserie-Lacroixa *et al.*²² la mayoría de los cánceres TN fueron carcinomas ductales invasivos (79,5%), asociados con carcinoma ductal *in situ* en el 12,3%, carcinoma lobulillar invasivo en el 1,4%, y el 6,8% presentó otro tipo (medular, sarcomatoide, carcinoma papilar y apócrino).

El carcinoma medular y metaplásico están fuertemente asociados con los cánceres de mama TN y su diagnóstico también puede sugerir una susceptibilidad genética subyacente, especialmente si se diagnostica en mujeres jóvenes.²⁷ Uematsu *et al.* reportaron que los carcinomas medulares y metaplásicos se asocian de forma significativa con el cáncer de mama TN, similar al informe de Cadarella *et al.*¹⁵

La mayoría de los tumores TN de esta serie fueron de grado histológico 3, en coincidencia con la bibliografía.¹⁵

El tamaño tumoral promedio fue de 32,8 mm, mayor que en los subtipos LA y LB, dato similar a lo referido en la literatura.^{15, 16, 23}

Dent *et al.* informaron los hallazgos en una cohorte de 1.601 mujeres, 180 de las cuales presentaba tumores TN. Comparado con otros subtipos de cáncer de mama, los TN a menudo eran más grandes al momento del diagnóstico (64% > 2 cm frente a 37% > 2 cm para otros subtipos), tenían ganglios linfáticos comprometidos con más frecuencia (54% *versus* 46%), y eran más a menudo tumores de alto grado (66% *versus* 28%).¹⁵

Los tumores de alto grado son más agresivos y responden bien a la quimioterapia. De evolución rápida, estos cánceres no desarrollan una reacción de estroma y tienen una forma redonda u oval.^{23, 24}

La forma de presentación más frecuente en mamografía para el subtipo TN fue el nódulo de forma oval, con márgenes oscurecidos, de alta densidad. La segunda forma de presentación más frecuente fue la asimetría

focal 12,5% (3 pacientes). En esta serie, en coincidencia con la literatura, el subtipo TN no se asoció a microcalcificaciones ni a distorsión de la arquitectura.²⁸

La presencia de adenopatías en la mamografía fue mayor que en el resto de los subtipos moleculares, siendo las diferencias estadísticamente significativas.

En 2009, Ko *et al.* encontraron que los cánceres TN (n=87) se presentaban con mayor frecuencia como masas sin calcificaciones (49%), asimetrías focales (22%), masas con calcificaciones (21%) o solamente calcificaciones (7%).²⁹

En 2009, Dogan *et al.* encontraron que la mayoría de los cánceres TN (n=44) eran masas sin calcificaciones (54%) y el 32% tenían márgenes circunscritos.²⁸

Yang *et al.* informaron los hallazgos mamográficos en 38 cánceres TN, encontrando que estos se presentaban como una masa sin calcificaciones en el 85% de los casos y menos frecuentemente como una masa con calcificaciones (15%). Los márgenes más comunes en mamografía fueron indistintos (45%), circunscritos (24%) o espiculados (18%). Para Yang *et al.* la baja incidencia de microcalcificaciones en estos cánceres se correlaciona con la infrecuencia de carcinomas ductales *in situ*: el 82% de 38 cánceres TN fueron carcinomas ductales invasores sin componente intraductal.³⁰

En 2008, Wang *et al.* compararon los hallazgos mamográficos de cánceres RE negativos/HER2 negativos (96% de los cuales también fueron RP negativo, y por lo tanto TN) con cánceres RE negativos/HER2 positivo, y llegaron a la conclusión de que los cánceres RE negativos/HER2 negativos se presentaban con más frecuencia como masas sin calcificaciones (48%), ocultos (18%) o bien como masas con calcificaciones (12%). Los márgenes en mamografía fueron indistintos en el 45% de los casos, circunscritos en el 30% y espiculados en el 15%.³¹

En esta serie el subtipo TN fue el más asociado a la ausencia de hallazgos mamográficos: el 12,5% (3 pacientes). Según la bibliografía, la tasa de mamografías normales fue variable en las distintas series: del 0 al 18%.^{12, 14, 16, 22, 27} La negatividad de la mamografía puede atribuirse al “efecto máscara” de la densidad mamaria que reduce el contraste y a la rápida evolución de estos tumores que no van acompañados de distorsión de la arquitectura.

Collett *et al.* evaluaron los cánceres de intervalo diagnosticados en un programa de *screening* entre 1996 y 2001 y descubrieron que los cánceres TN fueron más propensos que otros cánceres de mama a presentarse en el intervalo entre mamografías.³²

En esta serie, la forma de presentación más frecuente en ecografía para el subtipo TN fue el nódulo hipoeoico, con interfaz abrupta, de forma oval, con márgenes microlobulados, orientación paralela y ausencia de cambios acústicos posteriores, como se refiere en la bibliografía.^{16, 28}

En la literatura en ecografía, predominan los nódulos redondos u ovales en un 65,1% a 70%, con márgenes indistintos o microlobulados.^{12, 22} La interfase tumor-parénquima es más abrupta en los tumores TN (71 a 84%) y HER2 (91%) que en los cánceres Luminales (64%).¹² La hipocogenicidad marcada es más común: el 48% de los casos en las series de Ko *et al.*²⁹ La ecoestructura puede ser heterogénea con zonas de necrosis; esto se vio en 5 de cada 25 casos de tumores de más de 3 cm en el estudio de Kojima y Tsunoda.³³

En la serie de Boisserie-Lacroixa *et al.* hubo una diferencia estadísticamente significativa para el tipo de reacción periférica: los cánceres TN presentaron con mayor frecuencia una interfaz abrupta (65,6%) respecto de los tumores Luminales (51,2%), que presentaron halo hiperecogénico más frecuentemente que los cánceres TN (48,8% *versus* 34,4%) ($p=0,05$). La ecografía no mostró cambios acústicos posteriores en 72 de 93 lesiones TN (77,4% *versus* 47,7% para Luminales) ($p<0,001$).²⁶

Los ligamentos de Cooper se presentan desplazados (en lugar de alterados) con más frecuencia en tumores TN. Este hallazgo puede ser explicado por el patrón de crecimiento típico, que es descrito como un “borde de empuje” con ausencia de márgenes infiltrativos. Esta apariencia suele estar asociada a procesos no infiltrativos de la mama, pero también ocurre en tumores TN como una expresión del rápido crecimiento tumoral. El fenómeno patológico de un margen de empuje que muestran estos tumores también explica la tasa elevada de márgenes microlobulados en la ecografía. El halo ecogénico es expresión de una respuesta desmoplásica e inflamación. Como se muestra en estudios recientes, los tumores TN muestran un patrón de crecimiento sincicial en aproximadamente el 56% de los casos. En este patrón, las células tumorales están muy cercanas y anidadas una contra la otra y carecen de membranas citoplasmáticas distintas, formando un gran sincitio. Este patrón de crecimiento crea menos capas que el patrón trabecular y, por lo tanto, puede explicar la propagación mejorada de las ondas de ultrasonido.²³

Los cánceres de este subtipo molecular fueron los que menos presentaron vascularización al examen doppler: el 20% (4 pacientes), siendo la diferencia estadísticamente significativa. En la literatura uno de los pocos autores que incluyó la evaluación con doppler fue Kojima: en una serie de 80 casos observó: que en un 72,8% de los casos los cánceres TN presentaban escasa vascularización central y periférica, que raramente presentaban marcada vascularización (12,5%) y que en un 14,7% de los casos el doppler fue negativo.³³

Dentro de los hallazgos asociados en ecografía, fue el subtipo que más se asoció a la presencia de adenopatías (66,6%), coincidentemente con lo referido en la literatura.²³

Curiosamente, a diferencia del resto de los subtipos, el TN no tiene una correlación lineal entre el tamaño del tumor y la probabilidad de compromiso de los ganglios linfáticos.^{11,15} Foulkes *et al.* informaron que este fenómeno también está presente en tumores asociados a mutaciones BRCA y sugirió que el modo de propagación de estos cánceres es la vía hematógena.¹⁸

Subtipo molecular HER2

El subtipo molecular HER2 presentó como tipo histológico más frecuente el carcinoma ductal NOS y un caso de carcinoma lobulillar pleomórfico (5,8%).

La mayoría de los tumores fueron de grado histológico 3, siendo las diferencias estadísticamente significativas.

El tamaño tumoral promedio fue de 30,2 mm, mayor que en los subtipos LA y LB.

Los tumores HER2 son generalmente de grado intermedio a alto, con curso agresivo; los informes iniciales se asociaron con una tasa de supervivencia a 5 años del 31% y alta recurrencia. El desarrollo y la disponibilidad de terapias dirigidas para cánceres HER2 han invertido gran parte del pronóstico adverso; la introducción de la terapia con trastuzumab ha resultado en una reducción del 52% en la recurrencia de la enfermedad y una reducción del 33% en la tasa de mortalidad.¹¹

La forma de presentación más frecuente en mamografía para el subtipo HER2 fue el nódulo de forma irregular, con márgenes indistintos, de alta densidad. El 16,6% de estos nódulos se asoció con la presencia de microcalcificaciones intranodulares. Otras formas menos frecuentes de presentación fueron la distorsión de la arquitectura en el 5,8% (1 paciente) y las asimetrías en desarrollo con un 11,7% (2 pacientes).

En mamografía, un nódulo de contornos indistintos es el modo de presentación más común: 42% en la serie de Taneja *et al.*²⁵ La presencia de microcalcificaciones en la mamografía (finas pleomórficas en el nódulo o de distribución segmentaria) se asocian significativamente con un estado HER2+.³¹

En esta serie, la forma de presentación más frecuente en ecografía para el subtipo HER2 fue el nódulo hipoecoico, con halo hiperecoico, de forma irregular, con márgenes indistintos, orientación no paralela y presencia

de sombra acústica posterior. Se asociaron a calcificaciones intranodulares en un 17,6% de los casos, coincidiendo con lo publicado.²²

En la ecografía, se observa un nódulo irregular cuyos bordes se describen de diferentes maneras en la literatura: se vieron bordes indistintos en el 94% de los nódulos en la serie de Au-Yong *et al.*³⁴ y bordes espiculados en el 56% de los casos en la serie de Wang *et al.*³¹ Este autor concluye que los bordes espiculados ayudan a predecir el estado HER2+ más que los receptores negativos.

La interfase tumor-parénquima es más abrupta en los tumores HER2+ (91%) que en los cánceres HER2- (64%). La mejora posterior se observa con mayor frecuencia en cánceres HER2+ (50%) que en cánceres HER2- (29%) en el estudio de Ko *et al.*²⁹

CONCLUSIONES

La interpretación de los resultados de esta serie permite concluir que los cánceres Luminal A y Luminal B presentan similares características mamográficas y ecográficas. Los tumores del subtipo HER2 comparten muchas de estas características, a excepción de los márgenes en mamografía que suelen ser indistintos y no espiculados. En cambio, los tumores Triple Negativos presentan características mamográficas y ecográficas diferentes a los otros subtipos moleculares, simulando lesiones benignas.

En la literatura, la mayoría de las series estudia las características imagenológicas de los tumores Triple Negativos comparados con los tumores no Triple Negativos agrupando en estos últimos el resto de los subtipos moleculares. Se requieren más estudios, con mayor número de casos que analicen los distintos subtipos moleculares con diferentes metodologías diagnósticas (mamografía, ecografía, resonancia magnética, tomosíntesis), para determinar si existe alguna característica imagenológica distintiva (como para los tumores Triple Negativos) para el resto de los subtipos moleculares.

El acercamiento al subtipo molecular mediante los métodos de diagnóstico por imágenes permite mejorar la precisión diagnóstica de las lesiones malignas y una planificación de la estadificación más adecuada según el grado de agresividad del subtipo molecular.

REFERENCIAS

- De Ronde J, Hannemann J, Halfwerk H *et al.* Concordance of clinical and molecular breast cancer subtyping in the context of preoperative chemotherapy response. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 119 (1): 119-26.
- Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R *et al.* Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98 (19): 10869-74.
- Yamamoto Y, Iwase H. Clinicopathological features and treatment strategy for triple-negative breast cancer. *Int J Clin Oncol* 2010; 15 (4): 341-51.
- American Joint Committee on Cancer Breast. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC *et al*, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010; 347-376.
- De Vita VT Jr, Rosenberg SA. Two hundred years of cancer research. *N Engl J Med* 2012; 366 (23): 2207-2214.
- National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. SEER Web site <<http://www.seer.cancer.gov/>>. Accessed June 11, 2013.
- Van't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ *et al.* Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002; 415 (6871): 530-536.
- Perou CM, Sørlie T, Eisen MB *et al.* Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406 (6797): 747-752.
- Sotiriou C, Neo SY, McShane LM *et al.* Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100 (18): 10393-10398.
- Bae MS, Moon WK, Chang JM *et al.* Mammographic features of calcifications in dcis: correlation with estrogen receptor and human epidermal growth factor receptor 2 status. *Eur Radiol* 2013; 23 (8): 2072-8.
- Trop I MD, LeBlanc S, David J *et al.* Molecular Classification of Infiltrating Breast Cancer: Toward Personalized Therapy. *RadioGraphics* 2014; 34: 1178-1195.
- Boisserie-Lacroixa M, Hurtevent-Labrota G, Ferrona S, Lippa N, Bonnefoi H, Mac Grogan G. Correlation between imaging and molecular classification of breast cancers. *Diagnostic and Interventional Imaging* 2013; 94: 1069-1080.
- Ma H, Luo J, Press M, Wang Y, Bernstein L, Ursin G. Is There a Difference in the Association between Percent Mammographic Density and Subtypes of Breast Cancer? Luminal A and Triple-Negative Breast Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009 February; 18 (2).
- Dogan B, Turnbull L W. Imaging of triple-negative breast cancer. *Annals of Oncology* 2012; 23 (Supplement 6): vi23-vi29.
- Dent R, Trudeau M, Pritchard K *et al.* Triple-Negative Breast Cancer: Clinical Features and Patterns of Recurrence. *Clin Cancer Res* 2007 August; 13 (15): 4429.
- Krizmanich-Conniff K, Paramagul C, Patterson S *et al.* Triple Negative Breast Cancer: Imaging and Clinical Characteristics. *AJR Am J Roentgenol* 2012 August; 199 (2): 458-464.
- Sotiriou C, Pusztai L. Gene-expression signatures in breast cancer. *N Engl J Med* 2009; 360 (8): 790-800.
- Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2010; 363 (20): 1938-1948.
- Li B, Zhao X, Dai S, Chun 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.
- Ziv E, Tice J, Smith-Bindman R *et al.* Mammographic density and estrogen receptor status of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13: 2090-5.
- Seo BK, Pisano ED, Kuzimac CM *et al.* Correlation of HER-2/neu overexpression with mammography and age distribution in primary breast carcinomas. *Acad Radiol* 2006; 13: 1211-8.
- Boisserie-Lacroixa M, Mac Groganb G, Debledc M *et al.* Radiological features of triple-negative breast cancers (73 cases). *Diagnostic and Interventional Imaging* 2012; 93: 183-190.
- 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.

24. Hai-Yan Du, Bao-Rong Lin, Du-Ping Huang. Ultrasonographic findings of triple-negative breast cancer. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8 (6): 10040-10043.
25. Taneja S, Evans AJ, Rakha EA, Green AR, Ball G, Ellis IO. The mammographic correlations of a new immuno-histochemical classification of invasive cancer. *Clin Radiol* 2008; 63: 1228-35.
26. Boisserie-Lacroix M, Mac Grogan G, Debled M *et al.* Triple-Negative Breast Cancers: Associations Between Imaging and Pathological Findings for Triple-Negative Tumors Compared With Hormone Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor-2-Negative Breast Cancers. *The Oncologist* 2013; 18: 802-811.
27. Schmadeka R, Harmon B, and Singh M. Triple-Negative Breast Carcinoma. Current and Emerging Concepts. *Am J Clin Pathol* 2014; 141: 462-477.
28. Dogan B, Gonzalez-Angulo A, Gilcrease M, Dryden M, Yang W. Multimodality Imaging of Triple Receptor-Negative Tumors with Mammography, Ultrasound, and MRI. *AJR* 2010; 194: 1160-1166.
29. Ko E, Lee B, Kim H-A *et al.* Triple-negative breast cancer: correlation between imaging and pathological findings. *European Radiology* 2010; 20: 1111-1117.
30. Yang W-T, Dryden M, Broglio K *et al.* Mammographic features of triple receptor-negative primary breast cancers in young premenopausal women. *Breast Cancer Research & Treatment* 2008; 111: 405-410.
31. 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 1. *Radiology* 2008; 246: 367-375.
32. Collett K, Stefansson IM, Eide J *et al.* A Basal Epithelial Phenotype Is More Frequent in Interval Breast Cancers Compared with Screen Detected Tumors. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2005; 14: 1108-1112.
33. Kojima Y, Tsunoda H. Mammography and ultrasound features of triple-negative breast cancer. *Breast Cancer* 2011; 18 (3): 146-51.
34. Au-Yong IT, Evans AJ, Taneja S *et al.* Sonographic correlations with the new molecular classification of invasive cancer. *Eur Radiol* 2009; 19: 2342-8.

DEBATE

Dr. González: Muy bueno el trabajo. Muy buena metodología para recabar toda la información y la comparación. Debe haber sido algo bastante pesado y complicado acceder a toda la información de tanta cantidad de pacientes con todos sus estudios completos, biológicos, etcétera.

Dra. Semenkiw: En realidad no tantos, porque hay que considerar que el trabajo es de enero de 2009 a diciembre de 2016. Son casi 7 años, son pocas pacientes. En el Hospital Centenario ingresan aproximadamente unas 40 pacientes con cáncer de mama por año. Teníamos muchos datos incompletos; algunos pudimos resolverlos llamando por teléfono a las pacien-

tes. El tema es que los datos se sacaron de cada historia clínica y de cada biopsia de anatomía patológica porque todavía no tenemos nada computarizado, no hay sistema.

Dr. González: Queda entonces en discusión el trabajo.

Dr. Borghi: Quería preguntar a la doctora si hicieron alguna consideración sobre la densidad mamaria en las imágenes de todas estas enfermas.

Dra. Semenkiw: Sí, estaba analizado. No encontramos ninguna diferencia significativa. No predominó ningún patrón con ningún subtipo molecular. En la revisión bibliográfica, se podía

ver que la densidad mamográfica estaba estudiada con subtipos que no eran definidos por receptores de estrógeno-progesterona y HER2. Creo que hay un solo trabajo, mencionado por la doctora Pesce en las Jornadas de Mastología de hace dos semanas, que lo relaciona sin diferencias significativas con el HER2, pero en el resto de las series es un poco difícil de evaluar porque en su tiempo comparaban, por ejemplo, tumores Receptores de Estrógeno positivos *versus* tumores Receptores de Estrógeno negativos o HER2 positivos *versus* HER2 negativos. No encontré trabajos que analizaran estos cuatro subtipos moleculares separados; o, en realidad, hay muy pocos trabajos.

Dr. Mysler: La felicito por el trabajo, es muy bueno. Solamente una cosita para comentar. Me pareció que dijiste que los Triple Negativos fueron ovals, de márgenes microlobulados. Debo decir que eso no es correcto, porque el BI-RAD específica que el margen microlobulado es una forma irregular, o sea que no es oval. Nosotros, en la Argentina, tendemos a informarlos como ovals microlobulados porque si le ponemos que la forma es irregular en seguida el que recibe el informe se asusta; pero, en la realidad, lo que dice el BI-RAD es que si es microlobulado el margen se debería denominar como forma irregular. Es solo una aclaración; el trabajo está perfecto.

Dra. Semenkiw: Este es un estudio retrospectivo donde uno buscaba el informe y lo que decía lo pasaba a la estadística. Pero es verdad que es así, obviamente.

Dr. González: Una pregunta: las imágenes, ¿las tenían informatizadas, las recaudaban o las conseguían como podían? Porque la pregunta más interesante de todo esto –por lo menos, la que yo me hago porque leí el trabajo y lo escuché recién– es: en el grupo de los Triple Negativos, ese subgrupo, ¿tiene alguna forma, lo investi-

garon, lo pudieron ver; obtuvieron un retraso en el diagnóstico por mala interpretación de los resultados previamente al diagnóstico?

Dra. Semenkiw: No evalué si hubo un retraso en el diagnóstico o no. Lo que sí tuvimos fue un gran problema cuando hicimos el trabajo. Las imágenes de ecografía no estaban integradas al servicio –se integraron hace 2 años recién– y las mamografías, en la mayor parte del período de las pacientes que participaron, eran analógicas. El sistema indirecto se incorporó casi en 2015. Por esta razón, no se pudo hacer una revisión de lo que ya estaba informado. En algunas historias clínicas estaban los estudios de las pacientes y en algunas se llamó por teléfono como para poder completarlas. En cuanto al retraso del diagnóstico, insisto que no se estudió, pero sí que los Triple Negativos parecían en la mayoría de los casos lesiones benignas, muchas de las cuales a veces son estudiadas posteriormente con una resonancia o biopsiadas cuando queda alguna duda.

Dr. González: La última pregunta: ¿qué cantidad de tumores Triple Negativos tuvieron Eco Doppler? ¿El porcentaje fue elevado? Porque para tomar esa determinación de ese 20%...

Dra. Semenkiw: De 24 pacientes en total que eran Triple Negativas, 20 pacientes tenían la evaluación con Doppler y de ellas el 20% presentó vascularización predominantemente de tipo periférico.

Dr. González: ¿Y era del mismo grupo imagenológico, con los mismos criterios de información, o era heterogéneo?

Dra. Semenkiw: En general, los que hacen ecografía mamaria son dos ecografistas que no hacen la parte de mamografía. La persona que informa la mamografía no hace ecografía. Eso también es un tema para corregir.

Dr. González: Muchas gracias, doctora.