

# Cáncer mamario triple negativo ¿Cómo se ve en imágenes?

Drs. Eleonora Horvath<sup>(1)</sup>, Oscar Bañuelos R<sup>(1)</sup>, Claudio Silva F<sup>(1)</sup>, Jorge Mondaca V<sup>(1)</sup>, Paulina González M<sup>(1)</sup>, ~~Marcela Gallegos A<sup>(1)</sup>, María Cecilia Galleguillos P<sup>(1)</sup>, Miguel Ángel Pinochet T<sup>(1)</sup>, Monserrat Fernández G<sup>(2)</sup>, Karen Junemann U<sup>(1)</sup>, Jamile Camacho N<sup>(1)</sup>.~~

1. Departamento de Imágenes y Centro de la Mama, Clínica Alemana de Santiago. Facultad de Medicina, Universidad del Desarrollo. Santiago, Chile.
2. Unidad Imagenología. Hospital Guillermo Grant Benavente. Concepción. Chile.

Triple receptor-negative breast cancer. How is it seen on imaging findings?

**Abstract: Introduction.** Triple-negative cancers (TNC) refers to any breast cancer that does not express the genes for estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR) or human epidermal growth factor, receptor type 2. Herceptin (HER2). They tend to be more aggressive; often being diagnosed in young patients, sometimes as interval cancers, they can grow to be large in size and patients frequently present initially with axillary metastases. They show a worse prognosis compared to other breast cancer tumors, with an increased risk of distant recurrence and death, especially in the first 5 years after diagnosis. **Patients and methods.** We conducted a descriptive, retrospective observational study of TNC cases diagnosed at our institution between March 2005 and June 2012 in order to identify their imaging features. **Results.**

TNC may not be seen on mammography (Mx) if the parenchyma is dense (ACR types 3 and 4), mainly because they appear as masses or focal asymmetries without microcalcifications. Both on mammography and ultrasound (US) they can evoke a benign lesion. On US studies they frequently manifest as a solid single nodule, markedly hypoechoic with posterior acoustic enhancement and well-defined contours. They appear hypo/ avascular on color Doppler examinations (or vascularized in the periphery without central vessels) and various afferent pedicles may be present. Magnetic resonance imaging (MRI) clearly identifies suspicious lesions with some characteristic features: mass preferably with posterior and prepectoral location, markedly hyperintense on T2-weighted images with a ring-like pattern of contrast agent uptake, presenting washout curve, sometimes with septa increased uptake in the lesion center. **Conclusion.** Triple receptor-negative cancers often exhibit imaging features that distinguish them from other types of tumors.

**Keywords:** Breast carcinoma, Breast neoplasia, Doppler sonography, Mammography, Sonography, Triple receptor-negative breast cancer, Ultrasound, Vascularity.

**Resumen: Introducción.** Los cánceres triple negativo (CTN) son aquellos que no presentan receptores de estrógeno, progesterona ni human epidermal growth factor, receptor type 2. Herceptin (HER2). Tienden a ser más agresivos; a menudo se diagnostican en pacientes jóvenes, a veces como cánceres de intervalo, llegan a ser de gran tamaño y más frecuentemente presentan metástasis axilares al momento del diagnóstico. Su pronóstico es peor que otros cánceres mamarios, existiendo una mayor probabilidad de recurrencia a distancia y de muerte, especialmente en los primeros 5 años. **Pacientes y métodos.** Se efectuó una revisión retrospectiva descriptiva de los casos de CTN diagnosticados en nuestra institución (periodo entre marzo de 2005 y junio de 2012) con el fin de identificar sus características imaginológicas. **Resultados.** Los CTN pueden quedar ocultos en mamografía (Mx) si el parénquima es denso (tipo ACR 3 y 4), puesto que aparecen principalmente como masas o asimetrías focales, sin microcalcificaciones. Tanto en Mx como en ultrasonido (US) pueden evocar una lesión de morfología benigna. En US se manifiestan frecuentemente como un nódulo sólido único, marcadamente hipocogénico con refuerzo posterior, de contornos bastante circunscritos y que aparece hypo/ avascular al Doppler color (o vascularizado en la periferia sin vasos centrales) y varios pedículos aferentes. La resonancia magnética (RM) identifica hallazgos claramente sospechosos con algunos elementos característicos: masa cuya localización es preferentemente posterior, pre-pectoral, marcadamente hiperintensa en T2 que capta el contraste en anillo y presenta curva de lavado, a veces con septos hipercaptantes en el centro de la lesión. **Conclusión.** Los CTN presentan a menudo características en imágenes que los diferencian de otros tipos de tumores.

Horvath E, et al. Cáncer mamario triple negativo ¿Cómo se ve en imágenes? Rev Chil Radiol 2012; 18(3): 97-106.

Correspondencia: Dra. Eleonora Horvath / eleonora.horvath@gmail.com

Trabajo recibido el 15 de agosto de 2012, aceptado para publicación el 03 de septiembre de 2012.

## Introducción

El cáncer mamario triple-negativo (CTN) se define como un tumor que ha perdido la expresión de receptores de estrógeno (E), progesterona (PR) y HER 2 (human epidermal growth factor, receptor type 2). Representan aproximadamente un 12 a 17%<sup>(1)</sup> de los cánceres diagnosticados. Estos cánceres tienden a ser más agresivos; a menudo se diagnostican en pacientes jóvenes como cánceres de intervalo, pueden llegar a ser de gran tamaño y presentar metástasis axilares al momento del diagnóstico. No pueden ser tratados con terapia endocrina o terapia dirigida al HER2 (Herceptin) y su pronóstico es peor que los cánceres mamarios de otro tipo; existiendo una mayor probabilidad de recurrencia a distancia y de muerte, especialmente en los primeros 5 años<sup>(2)</sup>.

Pocos reportes existen sobre las características radiológicas de cánceres triple-negativos. En las publicaciones<sup>(3-10)</sup> se insiste en el hecho que los CTN pueden no ser visualizados en la mamografía (Mx) y destacan la necesidad de estudios complementarios con ultrasonografía (US) y resonancia magnética (RM) para facilitar el diagnóstico temprano. La mayoría de los autores<sup>(6-8)</sup> enfatiza en la importancia de conocer su aspecto en imágenes de RM.

El objetivo de este trabajo fue identificar retrospectivamente las características imagenológicas de los CTN evaluados en nuestro servicio en las diferentes modalidades, con especial énfasis en los hallazgos ultrasonográficos.

## Pacientes y métodos

Estudio retrospectivo, observacional y descriptivo generado mediante una búsqueda de la base de datos de anatomía patológica de nuestro centro, entre los últimos 586 cánceres mamarios diagnosticados (periodo entre marzo de 2005 y junio de 2012) que cumplieron con las siguientes características: receptores hormonales estrógeno (E) y progesterona (P) negativos (Allred < 3) y c-erb-B2 negativo (0 ó 1<sup>+</sup> ó 2<sup>+</sup> con FISH negativo).

El criterio de inclusión para esta revisión fue disponer de al menos dos de las modalidades diagnósticas: Mx, US o RM, con imágenes accesibles en el sistema PACS de nuestra clínica.

Para cada paciente se consideró un solo cáncer triple-negativo (cáncer índice), incluso en el contexto de multifocalidad-multicentricidad.

Las variables estudiadas fueron edad, antecedentes familiares y personal de cáncer mamario, carácter palpable, focalidad, tamaño tumoral, ubicación, estatus ganglionar, propiedades imagenológicas de las lesiones principales (Mx, US y RM), tipo y grado histológico, creándose una base de datos ad hoc en Excel.

## Mamografía

Las Mx disponibles (análogas y digitales) tenían las cuatro proyecciones básicas y algunas proyecciones adicionales. Los estudios fueron revisados retrospectivamente por cinco radiólogos (OB, EH, CG, PG, MAP), ingresando a la base datos: la densidad mamaria (según la recomendación del ACR<sup>(11)</sup>), detectabilidad o no del cáncer en las imágenes, clasificación BI-RADS de la mamografía<sup>(11)</sup>, forma de aparición mamográfica del CTN (masa, asimetría focal, distorsión), presencia o no de microcalcificaciones y ubicación.

## Ultrasonografía mamaria

Las US mamarias fueron realizadas en nuestra institución en equipos ATL HDI 5000 y IU22 (Philips Medical Systems), dotados con Doppler color y transductores de 5-12 MHz y 17 MHz por 7 radiólogos especialistas en imágenes mamarias con entre 4 y 15 años de experiencia (EH, MAP, PG, CG, MU, HW, ES), trabajando en forma multimodal y en un entorno multidisciplinario. Nuestro protocolo incluye el estudio exhaustivo de ambas mamas y áreas ganglionares.

Contamos con una base de datos (FileMaker Pro 8.5) en la cual se ingresan en forma prospectiva y detalladamente todas las características ecográficas y de Doppler color de los nódulos biopsiados en nuestro servicio.

Para este estudio los parámetros evaluados fueron la clasificación BI-RADS US de la lesión<sup>(11)</sup>, su tipo (masa, distorsión, asimetría focal, existencia o no de calcificaciones) y localización. En caso de masas se valoraron la forma (globalmente redonda, ovalada, lobulada, irregular), los márgenes (circuncritos, borrosos, mal definidos), los contornos (lisos, microlobulados, macrolobulados, angulados, espiculados), la ecogenicidad (iso, hiper, hipo y marcadamente hipoecogénica), ecoestructura (sólida, mixta), efecto posterior (refuerzo, sombra acústica, nada), presencia o no de halo hiperecogénico peri-lesional y la localización de la lesión (tercio anterior/medio o posterior en la glándula).

Se analizó la irrigación de los nódulos al Doppler color, evaluando su vascularización interna (no detectable, vasos visibles sólo hacia el tercio externo de la lesión, vasos centrales, hipervascularización global) y los vasos aferentes (pocos pedículos, múltiples vasos aferentes). El resultado de la revisión retrospectiva de las imágenes ecográficas y de Doppler color se consensuó entre 3 radiólogos (EH, OB, CG).

## Resonancia magnética mamaria

Los estudios de RM se efectuaron en preoperatorio en resonador de 1.5 Tesla (Signa Excite - GE Healthcare), utilizando bobina dedicada, bilateral (8 canales) después de la Mx, US y biopsia percutánea y previo consentimiento informado de las pacientes. El protocolo consistió en una serie de T2 FAT/SAT dere-

cha e izquierda, seguida por una secuencia dinámica en T1: basal (máscara) y post-contraste en sagital VIBRANT (Volume Imaging for Breast Assesment). La inyección endovenosa se realizó en bolo rápido con inyector (Spectris Solaris MR Inyector MEDRAD) y con velocidad de 3 mL/s. Medio de contraste utilizado: gadopentetate dimeglumine (Magnevist, Bayer Haelthcare Pharmaceuticals), dosis: 0,1 mmol o 0,2 ml/Kg. Adquisiciones de 1 a 7 min, anulación de la grasa, matriz 256x256, FOV: 20 cm, TR: 4 MS, TE: 1,6/fr ms, espesor de 3mm/-1,5 mm (ZIP 2). Análisis posterior de las imágenes con ayuda de CADstream, versión 4.1.0.204 (unidad de postproceso automatizada de las imágenes): sustracción a 1 y 2 min, reformateo de las imágenes en plano axial, coronal y MIP 3D.

Los exámenes fueron interpretados por los mismos médicos radiólogos, utilizando el léxico BI-RADS RM<sup>(11)</sup>. Se anotaron el tipo y características de la captación y el comportamiento del CTN en la secuencia ponderada en T2.

**Análisis histopatológico**

Los datos anatomopatológicos más relevantes (triple-negativo receptor estatus, tipo y grado histológico del tumor, tamaño) fueron extraídos de la base de datos de anatomía patológica e incluidos en nuestra base de datos Excel.

Los estudios anatomopatológicos fueron realizados por un solo patólogo (MG). Los tumores fueron clasificados según las pautas de la OMS. La evaluación de receptores hormonales consideró el porcentaje de células teñidas y su intensidad. Aquellos resultados, cuyo score de Allred fue menor de 3, 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 2(+) requirieron de la técnica de FISH, considerando como resultado negativo HER2/cep17<1.8 (Vysis PathVysion).

Para determinar el volumen tumoral, se utilizó como estándar de referencia la anatomía patológica definitiva de las piezas quirúrgicas. Para análisis, se consideró el mayor diámetro señalado en el reporte del patólogo. Cabe destacar que en 3 pacientes la cirugía se efectuó después de la quimioterapia neoadyuvante, lo que dificultó la evaluación precisa del tamaño. En estas pacientes nos basamos en el tamaño medible en imágenes.

**Análisis estadístico**

Las características cualitativas son descritas por sus distribuciones de porcentaje; los cuantitativos serán descritos en términos de promedios (y SD) o en intercuantiles en caso de asimetría. La normalidad de variables cuantitativas fue evaluada usando la prueba de Shapiro-Wilk.

**Resultados**

Durante el periodo de estudio (90 meses) de los 586 cánceres mamarios diagnosticados en el servicio de anatomía patológica, 88 casos correspondieron a CTN (15%). De ellos sólo 47 cumplen con los criterios de inclusión para esta revisión. Se dispuso de 17 Mx, 47 US y 41 RM.

**Clínica**

Al momento de diagnosticar el CTN, las edades de las pacientes fluctuaron entre 26 y 80 años, con promedio de 48 años y mediana de 52 años. Veinte pacientes (43%) tenían menos de 50 años. El 11% de las mujeres ya habían sido tratadas por cáncer de mama y el 33% tenía antecedentes familiares de primer grado. No se estudió mutación genética en las pacientes incluidas en esta revisión.

Diecisiete lesiones (36%) eran clínicamente palpables al momento del diagnóstico. El rango de tamaño de los CTN fue entre 5 y 100 mm (mediana: 19 mm).

Cuarenta y cuatro cánceres (93%) fueron unifocales y 3 multifocales. No se encontró cáncer bilateral en esta serie. El 46% de las pacientes presentaban adenopatías axilares metastásicas.

La Tabla I resume los aspectos clínico-patológicos más relevantes de los 47 casos de CTN.

Tabla I. Características clínico-patológicas de los 47 cánceres triple-negativos de la serie.	
Características clínico-patológicas	CTN (n=47)
Edad (promedio y rango en años)	48 (26-80)
Tamaño (promedio y rango en mm)	19 (5-100)
Palpable	17 (36%)
Metástasis axilar	21 (45%)
<b>Tipo histológico</b>	
• Carcinoma lobulillar infiltrante	1 (2%)
• Carcinoma ductal infiltrante	46 (98%)
• Carcinoma medular atípico	4 (9%)
• Carcinoma metaplásico escamoso	3 (4%)
<b>Grado histológico</b>	
Alto	37 (79%)
Intermedio	8 (17%)
Bajo	2 (4%)

El seguimiento desde 2005 a la fecha da cuenta de 43 (91%) pacientes vivas sin enfermedad, 2 muertas por cáncer de mama, 1 mujer viva con

metástasis a distancia y 1 paciente con un nuevo cáncer no triple negativo en la mama contralateral.

#### Hallazgos mamográficos

En el 53% de los casos las mamas fueron catalogadas como densas (tipo ACR 3 y 4).

De las 17 Mx disponibles, el cáncer fue detectable en 11 (65%), quedando éste oculto en los 6 casos restantes (35%). La Tabla II muestra las distintas formas de presentación en Mx de las CTN. Uno de los 11 cánceres visibles en Mx fue interpretado como masa probablemente benigna, de categoría BI-RADS 3, inicialmente incluso en US (Figura 1 a-d).

Tabla II. Distintas formas de manifestación mamográfica de los cánceres triple-negativos en las 17 mamografías disponibles.

Cánceres triple-negativos en Mx	Mx (n=17)
Ocultos	6 (35%)
Visibles	11 (65%)
• Nódulo	6
• Nódulo + microcalcificaciones	1
• Distorsión + microcalcificaciones	2
• Asimetría focal + microcalcificaciones	1
• Microcalcificaciones sospechosas	1

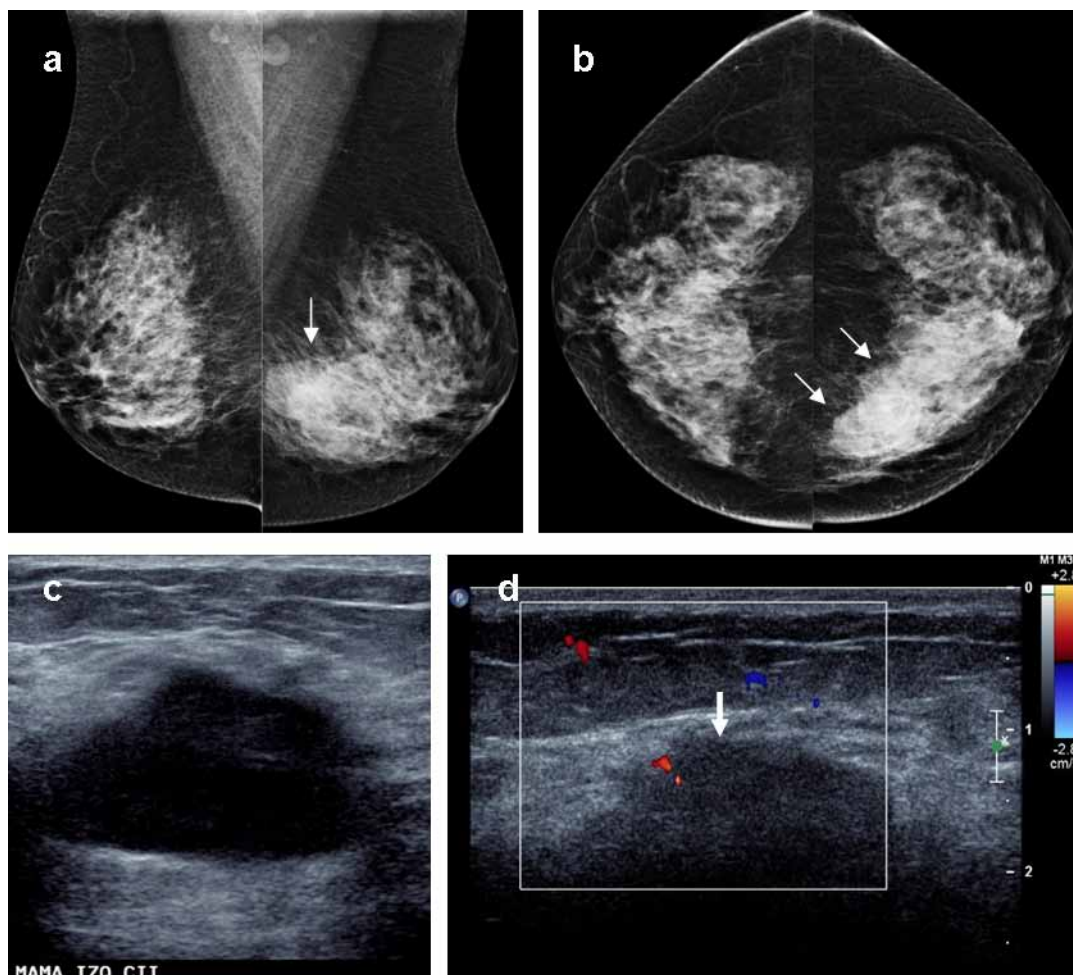


Figura 1. Paciente de 46 años de edad, con terapia hormonal de reemplazo. Consultó por aumento de volumen de la mama izquierda. Su médico tratante palpó una masa y realizó una punción no eco-guiada en la consulta. Sólo obtuvo líquido hemorrágico, por lo cual solicitó un estudio por imágenes. La Mx con proyecciones oblicuas (a) y CC (b) muestra mamas heterogéneamente densas (tipo ACR 3) y una mayor densidad en el cuadrante ínfero-interno izquierdo (flechas) con una masa de márgenes circunscritos, presuntamente benigna, parcialmente definida en este sector (BI-RADS 3). La US de complemento demostró varios macro-quistes con contenido espeso e identificó una lesión marcadamente hipocogénica (c) con reforzamiento posterior, avascular, sensible a palpación. Se interpretó como un quiste complejo que probablemente sangró por la PAAF reciente (BI-RADS US 3). Se indicó antiinflamatorio y una nueva evaluación ecográfica a corto plazo. El control ecográfico al mes (d) permitió detectar algunos vasos en la periférica de la masa (flecha gruesa), confirmando su carácter sólida. Se realizó una Biopsia Core bajo US con resultado de CTN.

**Hallazgos ultrasonográficos**

En las 47 pacientes con US disponibles, el CTN fue ecográficamente detectable, incluyendo el caso que se presentó mamográficamente como microcalcificaciones sospechosas, ya que en US se encontró una masa hipocogénica asociada (oculta en la Mx).

Cuarenta y cinco (96%) CTN aparecieron como nódulos sólidos y 2 (4%) de aspecto mixto, sólido-quístico. Treinta y siete (79%) eran marcadamente hipocogénicos. Veintiuno tenían forma irregular, destacándose 24 (51%) menos sospechosos por su forma oval, redonda o lobulada, de márgenes circunscritos y varios con reforzamiento posterior (Figura 2 a-f). Dos de éstos (4%) fueron interpretados como de categoría BI-RADS US 3.

En tres pacientes no contamos con imágenes de Doppler color. Dieciséis (36%) de las 44 lesiones restantes aparecieron prácticamente avasculares en este método, pero 35 (80%) de ellas con numerosos vasos aferentes (Figura 2 g-i). La Tabla III detalla las características ultrasonográficas y de Doppler color de los 47 nódulos triple-negativos (1° columna), con énfasis en los 24 casos con patrón ecográfico característico (2° columna).

**Hallazgos en Resonancia**

En los 41 estudios de RM disponibles todos los CTN se presentaron como una masa con captación precoz e intensa, en un 54%<sup>(22)</sup> de éstas de morfología anular (Figura 3 a-e), exhibiendo una curva tipo wash-out (Figura 3 f). En las secuencias ponderadas en T2 aparecieron en hiperseñal relativa, siendo 11 (27%) marcadamente hiperintensas (Figura 3 a). Veinticinco (61%) se ubicaron en el tercio posterior de la glándula.

**Discusión**

La primera mención de los CTN en la literatura data de octubre de 2005<sup>(1)</sup>, desde entonces este término apareció en más de 1.600 publicaciones. Representan aproximadamente el 15% de los cánceres de mama y característicamente son tumores de alto grado histológico, la mayoría ductales clásicos, aunque tipos especiales son vistos (ej. medular, metaplásico).

Actualmente el análisis con marcadores inmunohistoquímicos permite identificar 6 subtipos de cáncer mamario invasor: tres receptor E-positivos (luminal A y luminal B, luminal HER2) y tres receptor E-negativos (HER2 positivo, triple-negativo y basal-like) (Tabla IV).

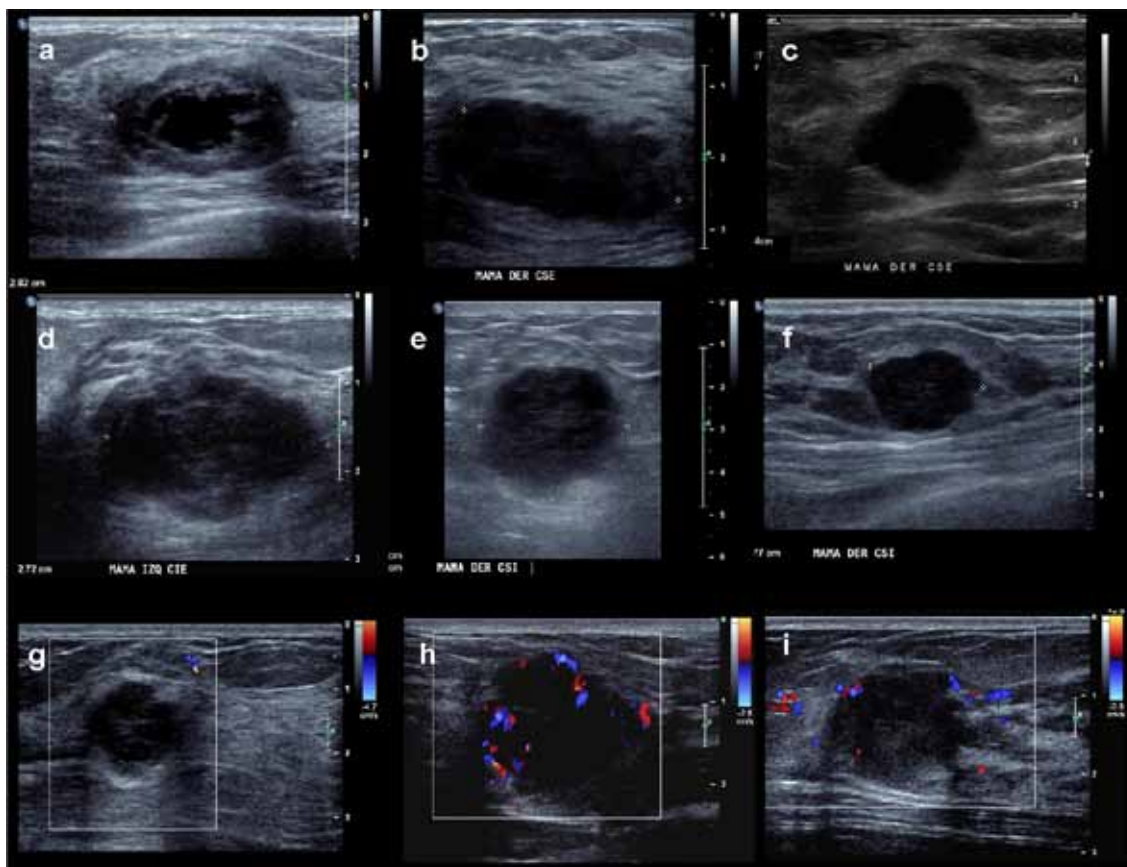


Figura 2. Patrón ultrasonográfico típico de los CTN, encontrado en el 52% de los casos de esta serie (a-f): lesiones marcadamente hipocogénicas, casi quísticas con ecos internos (a-i), algunas son mixtas (a), varias tienen forma redonda (e,f), márgenes circunscritos (c,e,f), contornos lisos o lobulados (c,e,f), producen reforzamiento posterior (a,b,d,e) – sugiriendo una lesión no sospechosa. Se localizan preferentemente en el tercio posterior de la glándula (a-i), dejando a veces huella sobre el músculo pectoral (c,g). Al Doppler color se ven avasculares (g) o vascularizados, pero sólo se detecta vaso en la corteza de la masa (sin vasos centrales) y numerosos vasos aferentes (h,i).



Tabla III. Características ultrasonográficas y de Doppler color de los 47 cánceres triple-negativos con énfasis en los 24 casos con patrón ecográfico característico.

Hallazgos Ultrasonográficos	Todos los CTN (n=47)	CTN con patrón US característicos (n=24)
Tipo de lesión		
no masa	0	0
masa sólida	45 (96%)	22 (92%)
masa mixta	2 (4%)	2 (8%)
Ecogenicidad		
isoecogénica	0	0
hiperecogénica	0	0
hipoecogénica	10 (21%)	3 (13%)
marcadamente hipoecogénica	37 (79%)	21 (87%)
Morfología		
globalmente redonda	11 (23%)	10 (42%)
oval	11 (23%)	11 (46%)
lobulada	4 (9%)	1 (4%)
irregular	21 (45%)	2 (8%)
Márgenes (límites de la lesión)		
circunscritos	18 (38%)	16 (67%)
borrosos	22 (47%)	8 (33%)
mal definidos	7 (15%)	0
Contornos		
lisos	5 (11%)	5 (21%)
macrolobulados	10 (21%)	7 (29%)
microlobulados	20 (43%)	11 (46%)
angulados	1 (2%)	1 (4%)
espiculados	11 (23%)	0
Halo ecogénico peri-lesional		
si	7 (15%)	0
no	40 (85%)	24 (100%)
Efecto posterior		
sombra acústica	4 (8%)	0
reforzamiento	21 (45%)	16 (67%)
nada	22 (47%)	8 (33%)
Microcalcificaciones		
si	5 (11%)	2 (8%)
no	42 (89%)	22 (92%)
Vascularización aferente		
Doppler color no disponible	3	3
múltiples vasos aferentes	35 (80%)	16 (76%)
pocos vasos aferentes	9 (20%)	5 (24%)
Vascularización intra-lesional		
Doppler color no disponible	3	3
avascular	16 (36%)	6 (28%)
sólo hacia a la periferia (no central)	17 (39%)	13 (62%)
hipervascularización (central y periférico)	11 (25%)	2 (10%)
Localización		
tercio anterior	1 (2%)	0
tercio medio	17 (36%)	2 (8%)
tercio posterior	29 (62%)	22 (92%)
Huella sobre el músculo pectoral		
si	6 (13%)	6 (25%)
no	41 (87%)	18 (75%)

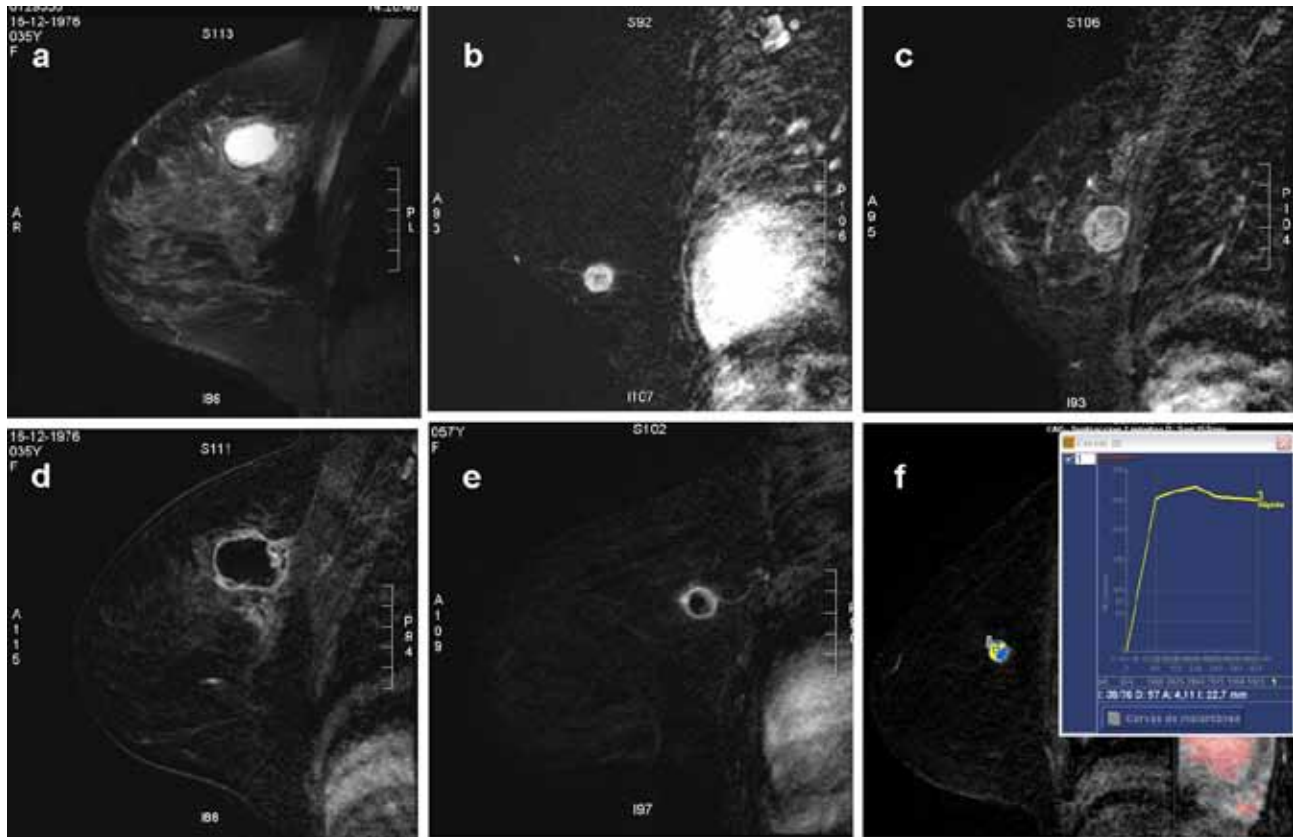


Figura 3. Cánceres triple-negativos en resonancia (a-f): tumores globalmente redondos, localizados a menudo en el tercio posterior de la glándula. Aparecen en marcada hiperseñal en las secuencias T2 (a), captan el gadolinio en forma precoz, en anillo (b,c,d,e) debido a necrosis central que los caracteriza y presentan una curva de tipo wash-out (f).

Tabla IV. Frecuencia y características inmunohistoquímicas de los cánceres mamarios según tipo molecular.

Cáncer mamario según tipo molecular	Luminal A	Luminal B	Luminal HER2	HER2	Triple negativo	Basal-like
Frecuencia (*)	44%	24%	6,5%	7,2%	8,5%	9,8%
Características IHQ						
RE	+++	++	++	-	-	-
RP	+++	+/-	+/-	-	-	-
HER2	-	-	+++	+++	-	-
Ki67	<14%	=>14%	>14%	fuerte	fuerte	fuerte
CK5/6	-	-	-	-	-	+++
EGFR	-	-	-	-	-	+++

(\*) Kennecke et al. J Clin Oncol 2010

IHQ = Inmunohistoquímicas  
 RE = Receptor de Estrógeno  
 RP = Receptor de Progesterona  
 HER 2 = Human Epidermal Growth Factor, receptor type 2  
 Ki67 = Anticuerpo monoclonal Ki 67  
 CK5/6 = Citokeratina 5/6  
 EGFR = Epidermal Growth Factor Receptor (HER1)

Hasta hoy existe cierta confusión entre los cánceres triple-negativos y basal-like<sup>(12)</sup> (expresión génica similar a la capa basal-mioepitelial de la mama normal, con ausencia o baja expresión de RE y ausencia de sobre-expresión de HER 2). Este último tiene varios sinónimos, como basal-type, basal-epithelial phenotype, basal o basaloid breast cancer), lo que refleja el desconocimiento de la verdadera naturaleza de la entidad.

Muchos carcinomas triple negativos y basaloides reúnen la definición de ambos. Así, la mayoría (80%) de los carcinomas triple negativos son también carcinomas basaloides y la mayoría de los carcinomas basaloides son triple negativos<sup>(1,13)</sup>, lo que ha llevado a utilizarlos como sinónimos. Sin embargo, la clínica, el perfil genético y los datos inmunohistoquímicos muestran diferencias entre ellos (por ejemplo, la sobre-expresión de CK5/6 y EGFR en cánceres basal like) (Tabla IV)<sup>(14)</sup>. Entre el 18-40% de los carcinomas basaloides no presentan fenotipo triple negativo y hasta el 20% expresa receptor de estrógeno o sobre-expresión de HER 2.

Por otro lado, BRCA-1 es un importante gen de susceptibilidad para cáncer de mama; más del 75% de los cánceres en pacientes BRCA-1(+) son triple negativos, basaloides, o ambos<sup>(15)</sup>.

Existe evidencia que los cánceres triple-negativos responden mejor a la quimioterapia neoadyuvante (QTNA)<sup>(16)</sup> debido a su alto índice de proliferación y expresión de Ki67. Sin embargo, pese a una respuesta total, estas pacientes tienden a recurrir tempranamente y como no se dispone de terapia endocrina ni de terapia dirigida al receptor HER2, tienen peor pronóstico.

Los CTN en nuestra institución representan el 15% de los cánceres mamarios estudiados en anatomía patológica, porcentaje similar a lo descrito en la literatura<sup>(1)</sup>.

Si bien éstos se caracterizan por su agresividad, con una mayor probabilidad de recaída a distancia y muerte, especialmente en los primeros 5 años, en nuestro estudio sólo registramos 2 fallecimientos desde el 2005 hasta la fecha. Si, cabe destacar, que aún hay 43 pacientes que no completan los 5 años de seguimiento. Además puede influir positivamente el hecho que 8 CTN se detectaron en etapa temprana, midiendo <10 mm.

#### Edad

Las pacientes con CTN suelen ser más jóvenes<sup>(1)</sup>. En esta serie la mitad de las pacientes tenían menos de 50 años y 6 (13%) de ellas, incluso menos de 35 años.

#### Alto grado histológico

Tal como se menciona en otras series<sup>(5,7)</sup>, en la nuestra también predomina el alto grado histológico:

96% de los CTN tenía grado intermedio/alto (Tabla I). Se destaca un caso de carcinoma lobulillar infiltrante, siendo la gran mayoría (46/47) carcinomas ductales infiltrantes. Entre ellos encontramos 3 casos de carcinomas metaplásicos que según reportes previos<sup>(5,13)</sup> corresponderían a cánceres de subtipo basal-like. Hubo además 4 casos de carcinoma medular atípico. Los carcinomas medulares que son característicamente triple negativos –inmunotipificación requerida para el diagnóstico– son poco frecuentes, representando menos del 5% de los cánceres de mama, cuyo pronóstico usualmente es bueno. Sin embargo, deben ser clasificados en anatomía patológica con criterios estrictos, dado que los carcinomas medulares en ocasiones son “atípicos” (como nuestros 4 casos) siendo carcinomas ductales infiltrantes de alto grado y por tanto de peor pronóstico.

#### Tamaño

El tamaño de los CTN de esta revisión varió entre 5 y 100 mm, con una mediana de 19 mm. En este tipo de cánceres es común que las lesiones alcancen varios centímetros al momento de su diagnóstico, especialmente en pacientes más jóvenes quienes no tienen indicación de realizar estudios mamarios por imágenes.

Dos de nuestros casos ilustran bien el rápido crecimiento del tumor triple-negativo. En una paciente un nódulo de 11 mm –interpretado inicialmente como presuntamente benigno en US– alcanzó a medir 16 mm en el control a 3 meses, motivo por el cual se biopsió con resultado de CTN. La segunda paciente tiene un cáncer de intervalo documentado en mamografía: estudio de septiembre absolutamente normal y 8 meses más tarde se evidencia un nódulo sospechoso de 12 mm, cuya biopsia reveló carcinoma metaplásico.

Hemos logrado diagnosticar 13 cánceres triple-negativos precozmente –midiendo menos de 15 mm (8 de ellos infracentimétricos) pero esto sólo ocurrió en pacientes de más de 40 años– en mujeres que realizan exámenes por imágenes en forma anual.

Diecisiete (36%) tumores fueron palpables al momento del diagnóstico, 9 en pacientes jóvenes, de < 40 años.

#### Densidad mamaria

En la serie de Basak, et al<sup>(6)</sup>, el 9% de los CTN quedaron ocultos en la Mx, en la nuestra alcanzan un 35% de los pacientes con Mx disponible<sup>(17)</sup> (Tabla II). El 53% de nuestras pacientes tenían mamas densas, catalogadas de tipo ACR 3 ó 4. Huiyan et al<sup>(9)</sup> sugieren que la densidad mamaria está positivamente asociada con algunos subtipos de cáncer de mama, como el CTN.

Cabe destacar que los 6 cánceres mamográficamente ocultos de la presente serie (nódulos sin



calcificaciones) se encontraron en mamas densas (tipo ACR 3 y 4).

### Imágenes

Desde el punto de vista imagiológico llamó la atención que 24 CTN aparecieron de bajo grado de sospecha en Mx y/o en US. Esto debido a su frecuente manifestación como una masa redonda/oval, bastante bien delimitada, no calcificada que en US puede dar un aspecto mixto o muy hipocogénico, casi quístico, pobremente vascularizado con reforzamiento posterior, evocando una lesión benigna (Figura 2 a-f), especialmente en pacientes jóvenes, en que no se piensa inmediatamente en malignidad.

Mientras las microcalcificaciones son frecuentes en los cánceres receptor E-positivos, alcanzando 38-61% en diferentes trabajos<sup>(3-5,10)</sup>, la baja asociación de las microcalcificaciones con los CTN (7 a 15%) se destaca en todas las series radiológicas<sup>(3,5)</sup> y es concordante con la baja incidencia de CDIS en estas pacientes. Yang<sup>(3)</sup> plantea que la carcinogénesis tan rápida que caracteriza los triple negativos, los lleva directamente a la etapa invasora, sin pasar antes por una fase pre-cancerosa, in situ.

En la serie de Krizmanich-Conniff et al<sup>(10)</sup>, que incluye 207 CTN, el 7% de éstos aparecieron como microcalcificaciones agrupadas y otros 29% como masas asociadas con microcalcificaciones. En nuestra serie sólo un CTN (2%) se presentó como microcalcificaciones agrupadas sospechosas (el nódulo hipocogénico detectado en US quedó oculto en la Mx). En otros cuatro casos se observaron microcalcificaciones patológicas en la Mx, pero éstas fueron asociadas con diversos hallazgos mamográficos sospechosos, como nódulo, distorsión o asimetría focal (Tabla II).

### Ultrasonografía

En esta serie todos los CTN fueron identificados en US. En otras publicaciones existió entre el 2 y 7% de lesiones ocultas con este método de imágenes<sup>(6,10)</sup>.

En el 51% de nuestras pacientes los CTN se presentaron en US como cualquier cáncer invasor, pero un 49%<sup>(24)</sup> apareció con características especiales (Figura 2 a-i). Como otros autores<sup>(5)</sup>, nosotros también observamos un patrón ecográfico compuesto por una serie de elementos que sugieren benignidad y que fueron también descritos en cánceres hereditarios-familiares<sup>(8,15)</sup>, especialmente en pacientes portadoras de mutación BRCA-1.

Los hallazgos US que encontramos en las 24 pacientes y que conforman este patrón altamente sugerente, son los siguientes (Tabla II): masa sólida (92%), ocasionalmente incluso de estructura mixta (8%), marcadamente hipocogénica (87%), sin calcificaciones (92%), en algunos casos imitando patología benigna por su forma globalmente redonda

(42%) u oval (46%), de contornos circunscritos (67%) o borrosos (33%), produciendo reforzamiento posterior (67%) que se localiza en el tercio posterior de la glándula (92%), a veces dejando una huella sobre el músculo (25%).

En ningún CTN de la serie se observó halo hiperecogénico (común en cánceres ER-positivos). Respecto a la marcada hipocogenicidad de algunos CTN, se debe insistir en la importancia de ajustar la ganancia frente a estas lesiones casi quísticas para poder percibir ecos internos, áreas claramente sólidas y así no malinterpretar la imagen.

Según nuestro conocimiento, aún no ha sido descrito el comportamiento de estos tumores en Doppler color, el cual en nuestros casos fue el siguiente: masa avascular (28%) o con escasos vasos identificables principalmente hacia la periferia de las lesiones de mayor tamaño (62%), ausencia de vasos en el centro del tumor (90%) y numerosos vasos aferentes en su vecindad (76%). Se supone que un gran número de neovasos aferentes son necesarios para el crecimiento de este tipo de tumor y la ausencia de vasos centrales puede ser explicada por la frecuente necrosis central.

En este tipo de lesión es de vital importancia ajustar los parámetros del Doppler color con el fin de obtener óptima coloración de los vasos [PRF entre 700-1000 Hz, filtro de pared lo más bajo posible (50 a 100Hz max.), algoritmo adecuado para eliminar artefactos de movimiento, máxima ganancia (85-90%), persistencia media, caja sin angulación]. De esta manera se logra demostrar flujo al menos en la zona más periférica de la masa, pudiendo así confirmar su carácter sólido e indicar biopsia.

### Resonancia magnética

En diferentes series<sup>(5-7)</sup> los CTN se presentan en la resonancia como masas redondas o de forma oval con captación en anillo, a veces con septos hipercaptantes en el centro de la lesión<sup>(6)</sup>, con curva de tipo wash-out, y marcada hiperseñal en las secuencias T2. Este último hallazgo es atribuido a focos de fibrosis o necrosis en este tipo de tumores<sup>(7)</sup>.

Los 41 casos con RM disponibles corresponden a nódulos/masas, de los cuales 53%<sup>(22)</sup> se caracterizó por una captación de tipo anular con el medio de contraste. Todos aparecieron hiperintensos en las secuencias ponderadas en T2, y 12 (29%) marcadamente hiperintensos (Figura 3 a-f). Veintiséis (63%) de ellos se localizaron en el tercio posterior de la glándula, en situación pre-pectoral como es común (62%) en los tumores portadores de mutación BRCA-1<sup>(8)</sup>.

Si bien la RM demostró el 100% de los CTN, en nuestra práctica este método no juega un rol fundamental en su diagnóstico precoz. Por protocolo, en nuestra institución la mayoría de las resonancias mamarias se realiza en el preoperatorio, después de la biopsia percutánea y siempre

después de una ecografía. No obstante, puede ser interesante en la evaluación de pacientes jóvenes de alto riesgo.

Por lo antes descrito el signo de captación en anillo en esta serie no significa necesariamente necrosis tumoral o fibrosis central, puesto que podría ser consecuencia a un hematoma intralesional post-biopsia.

Como limitaciones del estudio, cabe mencionar su carácter retrospectivo y el alto número de pacientes (41) que al no contar con al menos dos de las modalidades imaginológicas disponibles, no pudieron ser incluidas. En el futuro sería posible realizar un estudio comparativo, considerando cánceres de todo tipo para evaluar la especificidad y sensibilidad del patrón ecográfico de los CTN aquí descrito. Pese a sus limitantes, nuestra revisión demuestra que este singular fenotipo de cáncer mamario puede asociarse con un patrón particular en las diferentes modalidades de imágenes, lo que permite sospecharlo e indicar su biopsia oportunamente.

#### Conclusión

Los cánceres triple-negativos, de comportamiento biológico especial y clínicamente más agresivos, aparecen en imágenes principalmente como nódulos/masas y a menudo en pacientes jóvenes. Pueden quedar ocultos en la Mx o generar una imagen de morfología benigna. Si bien la RM identifica hallazgos sospechosos con algunos elementos característicos (captación en anillo, hiperseñal marcada en T2, localización profunda), es un método poco disponible o, como en nuestra práctica, no es relevante en el diagnóstico temprano, ya que por protocolo se realiza después de las biopsias percutáneas en pacientes con histología ya disponible.

El US es un método diagnóstico de alto valor, al alcance de todos. Se puede sospechar un CTN frente un nódulo único, marcadamente hipoecogénico con refuerzo posterior, de contornos circunscritos o borrosos que aparece hipo o avascular al Doppler color (o vascularizado en la periferia, pero sin vasos centrales) con varios pedículos aferentes.

#### Conflicto de interés

Los autores de este artículo declaran no tener ningún tipo de conflicto de interés en relación al contenido del trabajo.

#### Bibliografía

1. William D. Foulkes, Ian E. Smith, Jorge S. Reis-Filho. Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 1938-1948.
2. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin. Cancer Res.* 2007; 13: 4429-4434.
3. Yang WT, Dryden M, Broglio K, et al. Mammographic features of triple receptor-negative primary breast cancers in young premenopausal women. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 111: 405-410.
4. 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: 367-375.
5. Eun Sook Ko, Byung Hee Lee, Hyun-A Kim, Woo-Chul Noh, Min Suk Kim, Sang-Ah Lee. Triple-negative breast cancer: correlation between imaging et pathological findings. *Eur Radiol* 2010; 20: 1111-1117.
6. Basak E. Dogan, Ana Maria Gonzalez-Angulo, Michael Gilcrease, Mark J. Dryden, and Wei Tse Yang. Clinical Observations: Multimodality Imaging of Triple Receptor-Negative Tumors With Mammography, Ultrasound, and MRI. *AJR* 2010; 194: 1160-1166.
7. Uematsu T, Kasami M, Yuen S. Triple-Negative Breast Cancer: Correlation between MR Imaging and Pathologic Findings. *Radiology* 2009; 250: 638-647.
8. Schrading S, Kuhl C. Mammographic, US, and MR Imaging Phenotypes of Familial Breast Cancer. *Radiology* 2008; 246: 58-70.
9. Huiyan Ma, Jianning Luo, Michael F. Press, Yaping Wang, Leslie Bernstein, Giske Ursin. 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; 18: 479-485.
10. Krizmanich-Conniff KM, Paramagul C, Patterson SK, Helvie MA, Roubidoux MA, Myles JD, et al. Triple Receptor-Negative Breast Cancer: Imaging and Clinical Characteristics. *AJR* 2012; 198: 458-464.
11. American College of Radiology (ACR). ACR BI-RADS. In: ACR breast imaging reporting and data system, breast imaging Atlas, 4th ed. Reston, VA: American College of Radiology 2003.
12. Rakha EA, Reis-Filho JS, Ellis IO. Basal-like breast cancer: a critical review. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2568-2581.
13. Reis-Filho JS, Tutt AN. Triple negative tumors: a critical review. *Histopathology* 2008; 52: 108-118.
14. Hagen Kennecke, Rinat Yerushalmi, et al. Metastatic Behavior of Breast Cancer Subtypes. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3271-3327.
15. Veltman J, Mann R, Kok T. et al. Breast tumor characteristics of BRCA 1 and BRCA2 gene mutation carriers on MRI. *Eur Radiol* 2008; 18: 931-938.
16. Carey LA, Dees EC, Sawyer L, et al. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 2329-2334.