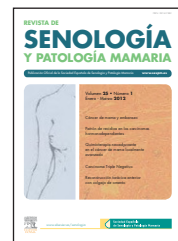


# Revista de Senología y Patología Mamaria

www.elsevier.es/ senologia



REVISIONES Y ARTÍCULOS DOCENTES

## Características de imagen del carcinoma triple negativo

Melcior Sentís Crivellé\* y Lidia Tortajada Giménez

Área de Radiología de la Mama y Ginecológica, UDIAT-CD, Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell, Barcelona, España

Recibido el 19 de abril de 2012; aceptado el 14 de mayo de 2012

### PALABRAS CLAVE

Cáncer de mama;  
Carcinoma triple  
negativo;  
Resonancia de mama;  
Patrón de recidiva

### KEYWORDS

Breast cancer;  
Triple negative breast  
carcinoma;  
Breast magnetic  
resonance imaging;  
Relapse pattern

### Resumen

El cáncer de mama triple negativo es un subtipo tumoral que puede no visualizarse en la mamografía y en la ecografía, donde frecuentemente presenta hallazgos indicativos de benignidad, mientras que todas las lesiones se visualizan en la resonancia magnética con hallazgos asociados a malignidad y con características morfológicas diferentes en otros subtipos tumorales. El patrón de recidiva de estos tumores también es distinto, por lo que cabe plantearse un esquema de seguimiento diferente del utilizado de otros subtipos tumorales.

© 2012 SESPM. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Imaging characteristics of triple-negative carcinoma

### Abstract

Triple-negative breast cancer is a tumour subtype that sometimes cannot be seen on mammograms or ultrasound. Furthermore, its appearance using these techniques often suggests a benign lesion. However, triple-negative tumours can always be seen on MRI and always have malignant signs using this technique. Their morphological characteristics and behaviour are different from other tumour subtypes. Triple-negative tumours have a distinct pattern of recurrence, thus a different approach to follow-up is proposed.

© 2012 SESPM. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: melciorsentis@gmail.com (M. Sentís Crivellé).

## Introducción

El carcinoma de mama triple negativo se caracteriza por la ausencia de los receptores de estrógeno y progesterona, así como por la falta de sobreexpresión del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2). Típicamente se asocia a mal pronóstico, dada la agresividad de los fenotipos tumorales y la respuesta parcial a la quimioterapia, sin que actualmente se disponga de dianas terapéuticas claramente establecidas. Se trata de un grupo de tumores fenotípicamente heterogéneo y con una asociación no claramente definida con las mutaciones BRCA1<sup>1,2</sup>.

El porcentaje de estos tumores respecto al total de cánceres es variable en la bibliografía, según los diferentes criterios de clasificación, y varía entre el 6 y el 28% de todos los tumores de la mama. Cuando se estratifican las lesiones por edad, su prevalencia aumenta en el subgrupo de pacientes diagnosticadas antes de los 50 años, grupo que está más relacionado con la presencia de una mutación germinal BRCA1<sup>1</sup>. Hay variaciones en función de grupos étnicos, entre los cuales son más prevalentes en Oriente Medio y África, donde la edad de aparición de los tumores es aún más temprana<sup>1</sup>.

Se trata de tumores con limitaciones para su diagnóstico mediante métodos de imagen convencionales. Estas pacientes presentan una menor proporción de diagnóstico inicial con mamografía y ecografía que el resto de los cánceres (el 19,6 frente al 36,0%;  $p = 0,0008$ , en una serie de 10 pacientes de una población de 1.421 cánceres). El primer método de detección de estas lesiones con diferencias significativas fue la clínica, de las cuales el 70% se detectó por sintomatología o por exploración física, mientras que en la misma serie en el resto de los cánceres sólo el 53% de las lesiones fueron sintomáticas<sup>1</sup>.

En los programas de cribado este tipo de tumores se presentan como cánceres de intervalo con diferencias estadísticamente significativas, lo cual contribuye a las tasas de falsos negativos del cribado poblacional y supone el grupo de peor pronóstico de los cánceres de intervalo. Éste representa un grupo diferenciado del resto de los cánceres de intervalo, que son predominantemente de fenotipo luminal<sup>1</sup>.

Elo se asocia a un aumento de la densidad mamográfica, al igual que los tumores luminal A, sin que haya una asociación mayor con alguno de los subtipos<sup>1</sup>.

La edad al diagnóstico es más temprana que en el resto de carcinomas de mama, con una *odds ratio* (OR) para edad inferior a 40 años de 1,53, comparados con los tumores no triple negativo<sup>1</sup>.

## Características de imagen

En la bibliografía hay pocos artículos en los que se describan las características de imagen de los cánceres de mama triple negativo; pero, a pesar de ello, se ha observado una serie de hallazgos radiológicos característicos de este subtipo de tumores, que por otro lado se presentan clínicamente en la mayoría de los casos como masas palpables, con afectación ganglionar axilar en un 36-90% de las pacientes, según las series<sup>2-10</sup>.

## Hallazgos mamográficos

Entre un 9 y un 18% de los casos de cánceres de mama triple negativo no se visualizan en la mamografía<sup>9-13</sup>. A pesar de que en alguna serie se informa acerca de la ausencia de falsos negativos mamográficos<sup>1</sup>, parece haber consenso entre los diferentes autores sobre las limitaciones de la mamografía para su diagnóstico.

De los que son visibles en la mamografía, la mayoría de ellos se presentan como masas (49-58%) o como asimetrías focales (21-22%)<sup>9-11</sup>. Aproximadamente, un 60% de las masas son redondas u ovaladas, y alrededor del 30% de ellas presenta márgenes bien definidos<sup>9,10,13</sup>.

A diferencia de otros subtipos tumorales, es menos frecuente que estas lesiones asocien microcalcificaciones, y sólo en el 7-9% de los casos se presentan como microcalcificaciones aisladas<sup>11,13</sup>, en concordancia con la baja incidencia de carcinoma ductal in situ asociado en los cánceres triple negativo, lo cual indica un modelo más rápido de carcinogénesis que conduce directamente al cáncer invasor, sin gran componente in situ<sup>12</sup>.

## Hallazgos ecográficos

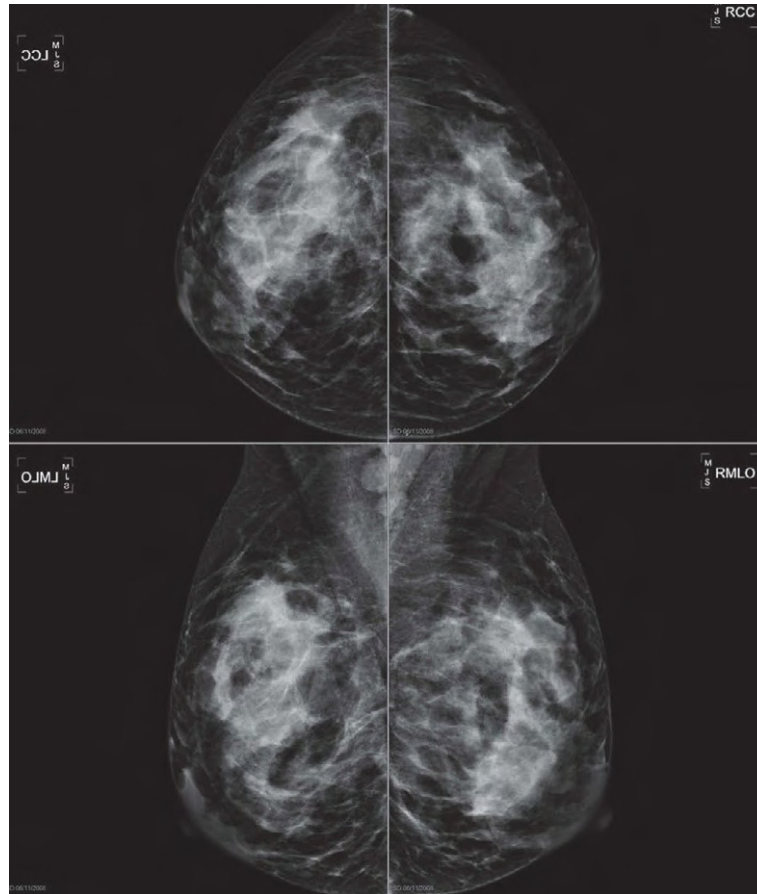
En alrededor del 7-21% de los casos, este subtipo de tumores no se visualiza en la ecografía<sup>9</sup>. El 86% se presenta como masas, con márgenes bien definidos entre el 21 y el 57% de los casos<sup>9,11,13</sup>, hipoecoicas o marcadamente hipoecoicas<sup>11</sup>, y es menos probable observar sombra posterior que en otros subtipos tumorales. Dados los hallazgos ecográficos descritos, pueden confundirse con lesiones benignas, de forma similar a lo que ocurre con otros subtipos de tumores de alto grado y en cánceres de mama hereditarios, por lo que en pacientes de alto riesgo debe siempre realizarse un estudio histológico de la lesión, a pesar de su apariencia de benignidad.

## Hallazgos en la resonancia magnética

Todas las lesiones se visualizan en la resonancia magnética (RM) y muestran captación anómala del medio de contraste<sup>9</sup>. En el 77-97% de los casos muestran realce tipo masa, la mayoría de forma redonda u ovalada, con márgenes irregulares o espiculados, y realce interno en anillo<sup>9,10,14</sup>. También en un 30% de los casos se ha observado otro patrón de realce interno, donde se han mostrado septos internos hipercaptantes asociados o no a captación central<sup>9</sup>. Ambos patrones de realce interno tienen un alto valor predictivo de malignidad, por lo que, a pesar de que en alguna serie se describe en un 39% de casos un margen liso o bien definido que podría indicar benignidad —al igual que se ha descrito en otros subtipos de tumores de alto grado y en cánceres de mama hereditarios—, la captación anómala indicará malignidad. La evaluación funcional será decisiva en la caracterización de estas lesiones.

La mayoría de estas lesiones presentan una curva tiempo/intensidad de señal tipo 3 (realce temprano e intenso de la lesión con lavado posterior)<sup>9</sup>.

También se ha descrito hiperintensidad intratumoral en las secuencias potenciadas en T2, que, según postulan algunos autores, podría corresponder a áreas de necrosis tumoral en los hallazgos histológicos<sup>10</sup>.



**Figura 1A** Mujer de 24 años, que acude por palparse tumoración de nueva aparición en cuadrante supero-externo de la mama izquierda. La mamografía muestra una zona asimétrica con efecto de masa de contornos mal delimitados, en el contexto de una mama de densidad aumentada, y una imagen a nivel de la axila izquierda de una adenopatía aumentada de tamaño, sin hilio y de morfología redondeada.

En un estudio se describe que la RM detecta multicentricidad en un 22% de los casos, visible únicamente mediante RM en la mitad de ellos, y que los hallazgos de la RM suponen un cambio en el tratamiento terapéutico en aproximadamente el 16% de las pacientes de la serie<sup>9</sup>. Aunque hay otra serie en que no se observa multicentricidad, pero sí multifocalidad en el 34% de los casos<sup>10</sup>.

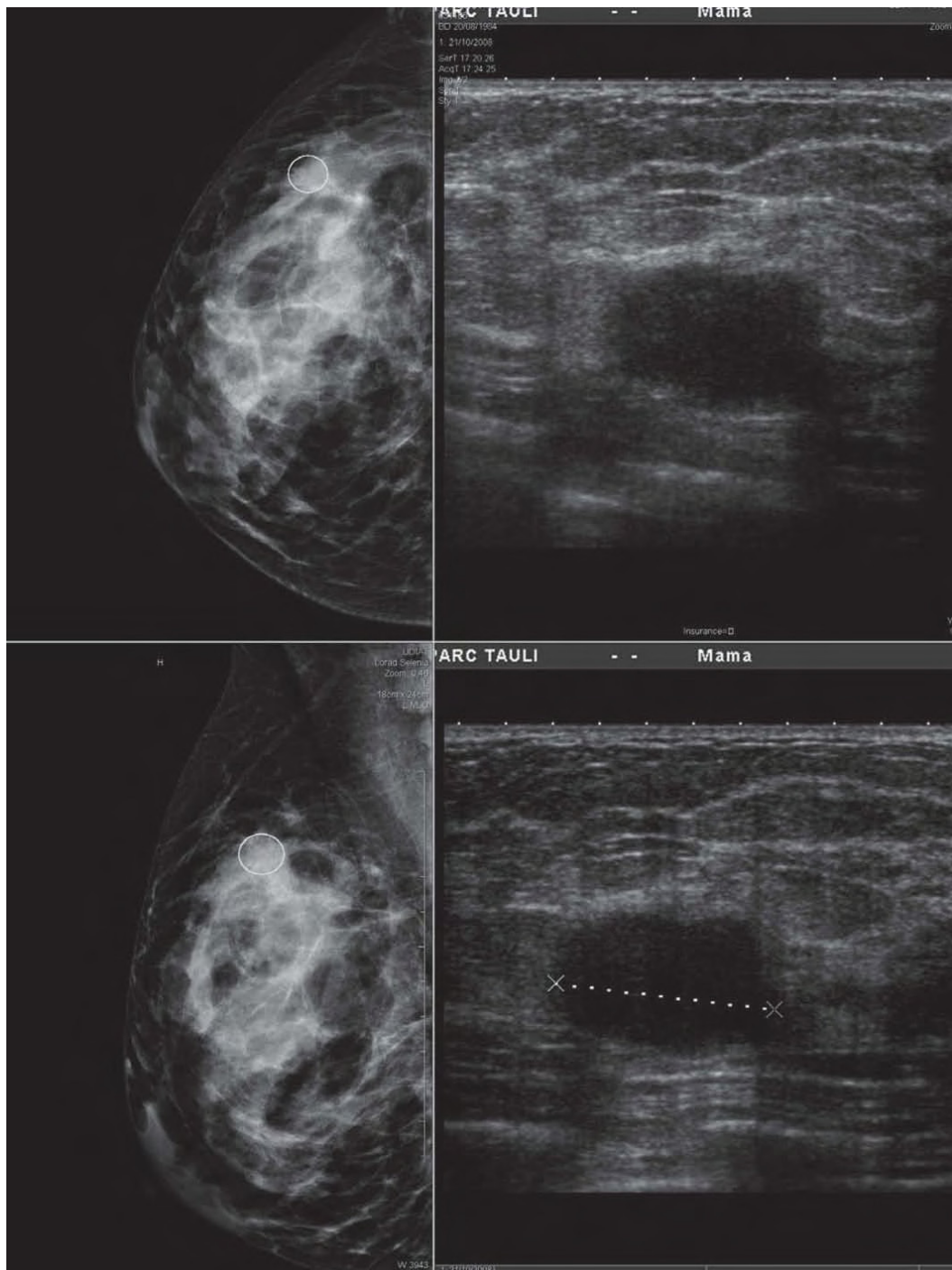
Apesar del escaso número de estudios publicados sobre los hallazgos de imagen en los cánceres de mama triple negativo —donde de forma mayoritaria se recoge un pequeño número de casos—, en ellos se describe que este subtipo tumoral puede no visualizarse en la mamografía y en la ecografía, donde además frecuentemente se presenta con hallazgos indicativos de benignidad y puede existir enfermedad multifocal o multicéntrica oculta, mientras que todas las lesiones se visualizan en la RM con hallazgos asociados a malignidad. La RM puede ser la técnica de imagen más precisa en el diagnóstico de los cánceres triple negativo, ya que permite observar hallazgos indicativos de malignidad que no se identifican con los estudios de imagen convencionales.

La RM ha demostrado ser el método más efectivo en el seguimiento del tratamiento neoadyuvante también en este subtipo de tumores, donde el porcentaje de respuesta completa a la quimioterapia primaria en que se incluyen antraci-

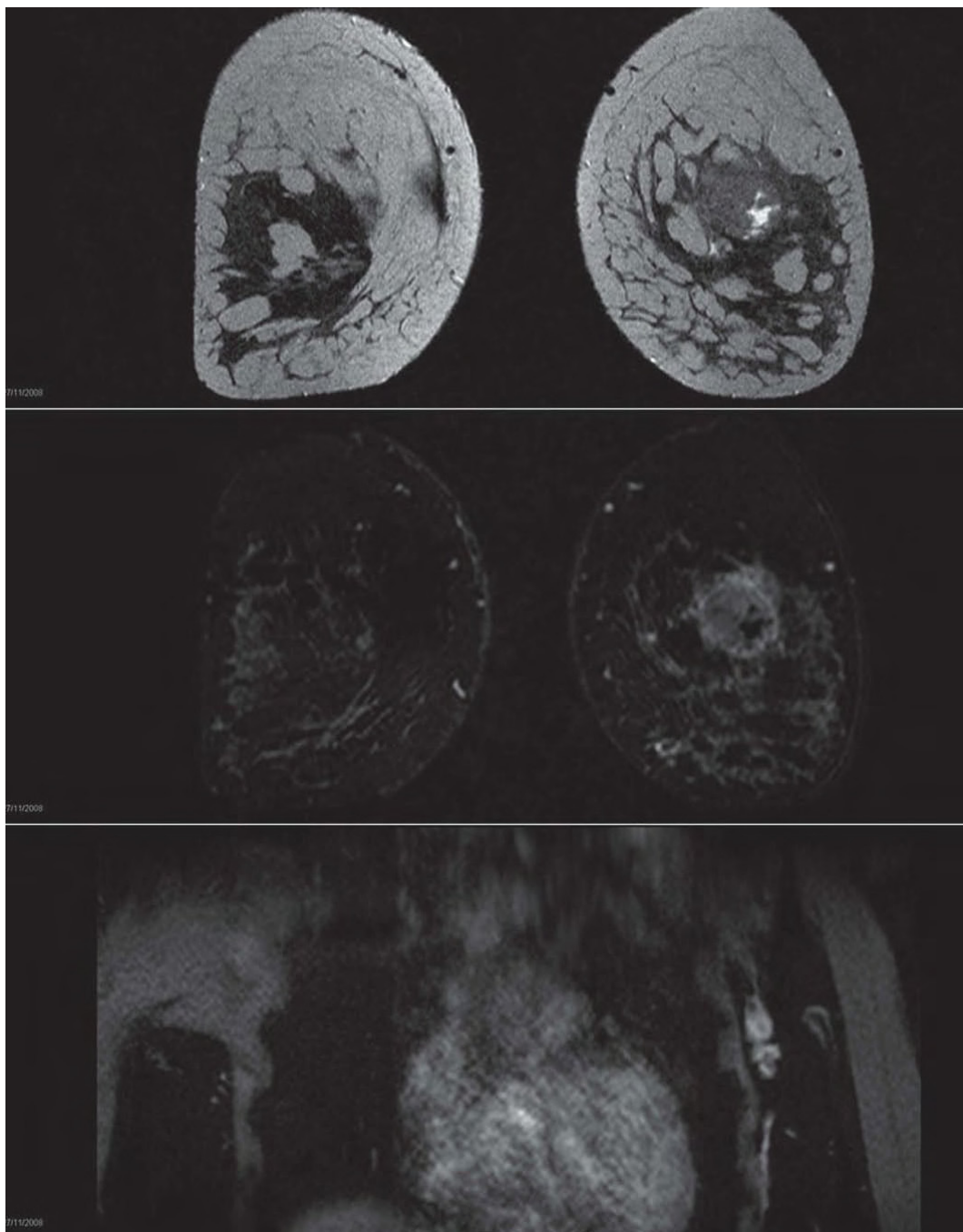
clinas y taxanos es mayor que en otros fenotipos tumorales, con una alta correlación con la patología/anatomía patológica, tanto en la valoración de la respuesta completa, como en la del tamaño del tumor residual en los casos de respuesta parcial, lo que va a permitir una mejor planificación de la cirugía posterior. La ausencia de actividad angiogénica (no captación de contraste) se describe como un *surrogate marker*, que predice el intervalo libre de enfermedad en mujeres tratadas con quimioterapia neoadyuvante<sup>15</sup>.

El manejo pretratamiento de estas pacientes obliga a una evaluación exhaustiva de las lesiones adicionales detectadas, mediante ecografía de reevaluación, así como a ser exhaustivo en el marcaje de las lesiones adicionales, tanto por la posibilidad de desaparición con la quimioterapia primaria, como para asegurar una cirugía adecuada con márgenes libres de la lesión inicial. El uso de marcadores metálicos es una buena alternativa y nuestro grupo emplea grapas de sutura quirúrgica que introducimos mediante un trocar coaxial, tanto en las lesiones adicionales, como en los márgenes libres de la lesión. En los casos de reducción concéntrica de las lesiones, los clips se aproximan marcando el área tumoral.

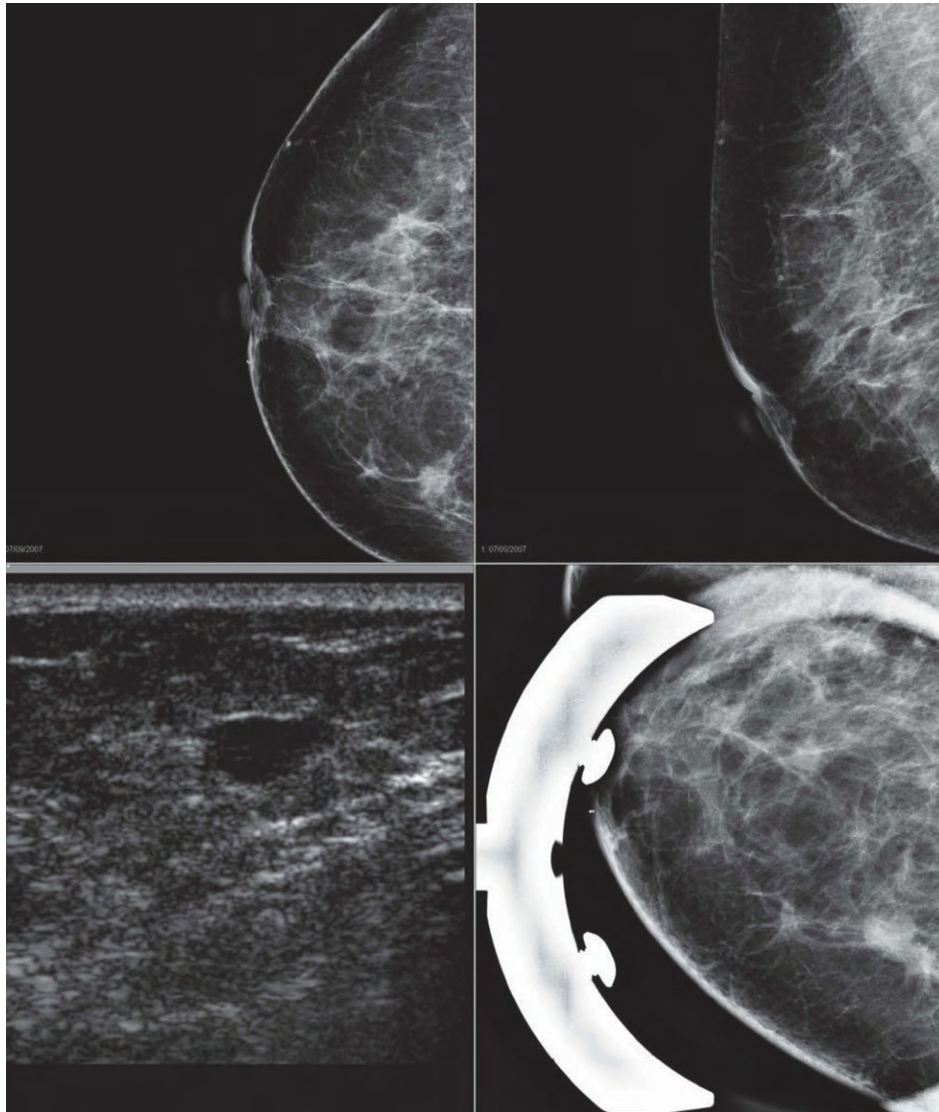
En las figuras 1-3 correspondientes al estudio de imagen de 3 pacientes, se ilustran las características reseñadas en los apartados anteriores.



**Figura 1B** Ecografía de la misma paciente en la que se observa, subyacente a la zona palpable, una lesión nodular sólida, sin claros criterios ecográficos de malignidad y que puede confundirse con una lesión benigna (contornos lobulados y eje mayor de la lesión paralelo a la piel suprayacente). El tamaño de la lesión es de 23 mm. La biopsia percutánea de la lesión demostró un carcinoma ductal infiltrante de grado histológico 3, con extensas áreas de necrosis tumoral asociada (RE-, RP-, factor de crecimiento epidérmico humano 2 [HER2-]). La punción aspiración con aguja fina de la adenopatía fue positiva para células malignas.



**Figura 1C** Resonancia magnética de estudio de extensión, en la que se muestra una masa en cuadrante supero-externo que, en la secuencia en T2, se observa aumentada de intensidad y con áreas líquidas en su interior que se correlacionan con las áreas de necrosis que se describen en la anatomía patológica. La lesión mide 33 mm de diámetro, que concuerda con el diámetro patológico. El estudio con contraste —imagen de sustracción central— muestra una captación periférica en anillo, con áreas de ausencia de captación central correspondientes a las zonas necróticas. En la imagen inferior se observan adenopatías axilares de aspecto patológico y aumentadas de tamaño, una de las cuales se corresponde con la adenopatía puncionada ecográficamente. El contexto de los hallazgos, junto con la edad de la paciente, indican que puede corresponder a un tumor triple negativo con el subtipo ligado a la mutación germinal BRCA1.



**Figura 2A** Mujer de 59 años que, en un estudio mamográfico de seguimiento, se demuestra una lesión nodular de contornos espiculados a nivel de la unión de los cuadrantes internos de la mama izquierda. El estudio ecográfico demuestra a este nivel una lesión sólida de 10 mm. En la biopsia percutánea se observó un carcinoma ductal infiltrante de grado histológico 3. En el estudio axilar se identificaron adenopatías aumentadas de tamaño que fueron positivas en la punción citológica.

### Patrón de recidiva y seguimiento

El patrón de recidiva de estos tumores tiene un comportamiento especial, siendo la recidiva a distancia más precoz y prevalente que la recidiva local, y se da en edades más tempranas. El perfil del evento recidiva es asimismo diferente. El mayor número de recidivas se dan entre el 1.<sup>er</sup> y el 4.<sup>o</sup> años después del diagnóstico, y posteriormente el riesgo disminuye, de modo que las pacientes que no hayan recidivado en los 8 años tras el diagnóstico no suelen presentar más recidivas, mientras que en el resto de los tumores el riesgo de recidiva se mantiene en los años siguientes<sup>16</sup>.

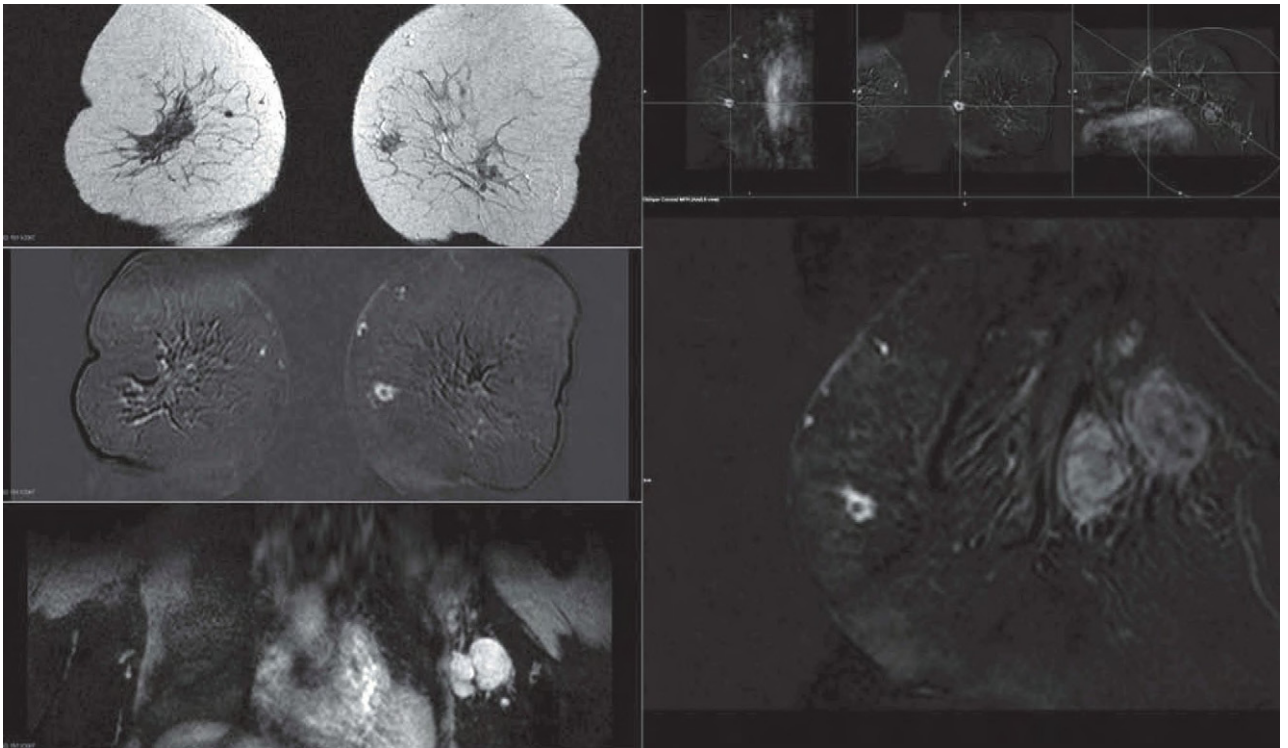
El esquema de seguimiento de estas pacientes no está claramente definido, aunque el comportamiento de las le-

siones induce a pensar que el seguimiento de la enfermedad sistémica debe ser prioritario, y aquí las técnicas como la RM de cuerpo entero o la tomografía por emisión de positrones van a tener un papel crucial.

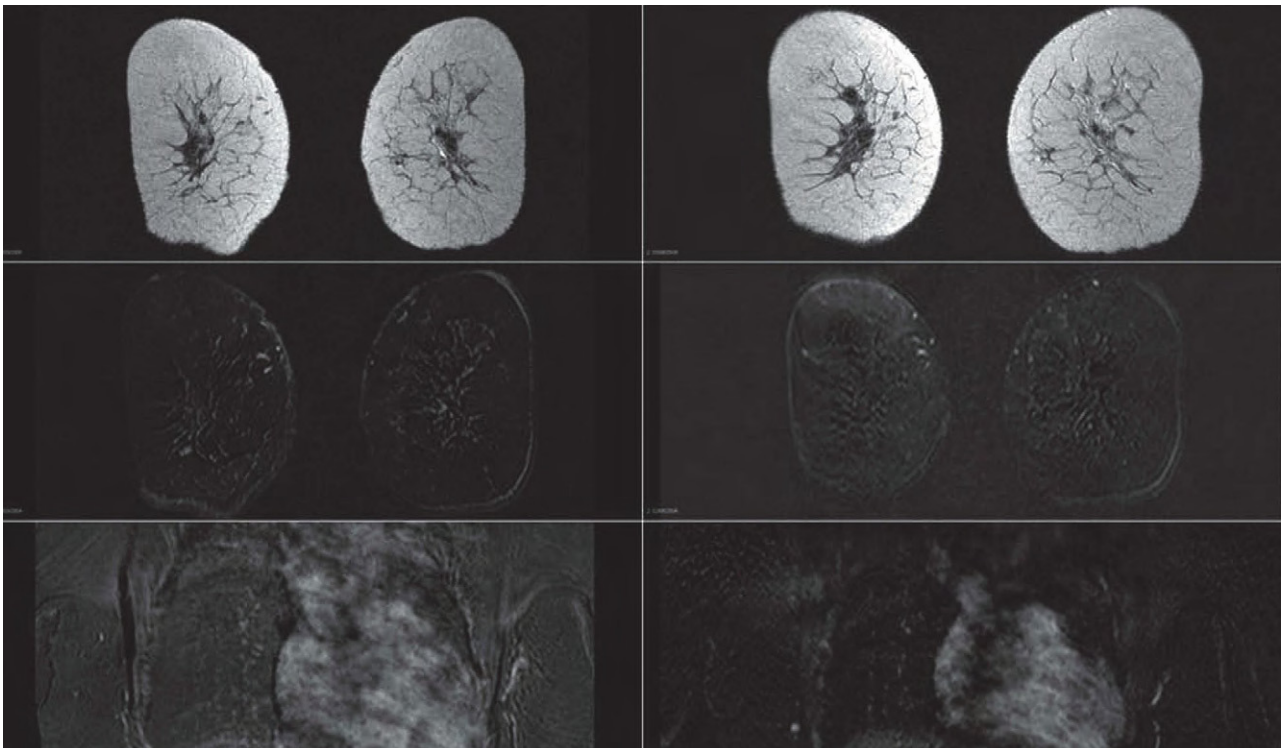
El seguimiento local se plantea como el de las demás pacientes con un antecedente de cáncer, y en función del perfil de riesgo individual de las pacientes evaluado con un modelo predictivo habitual.

### Conflicto de intereses

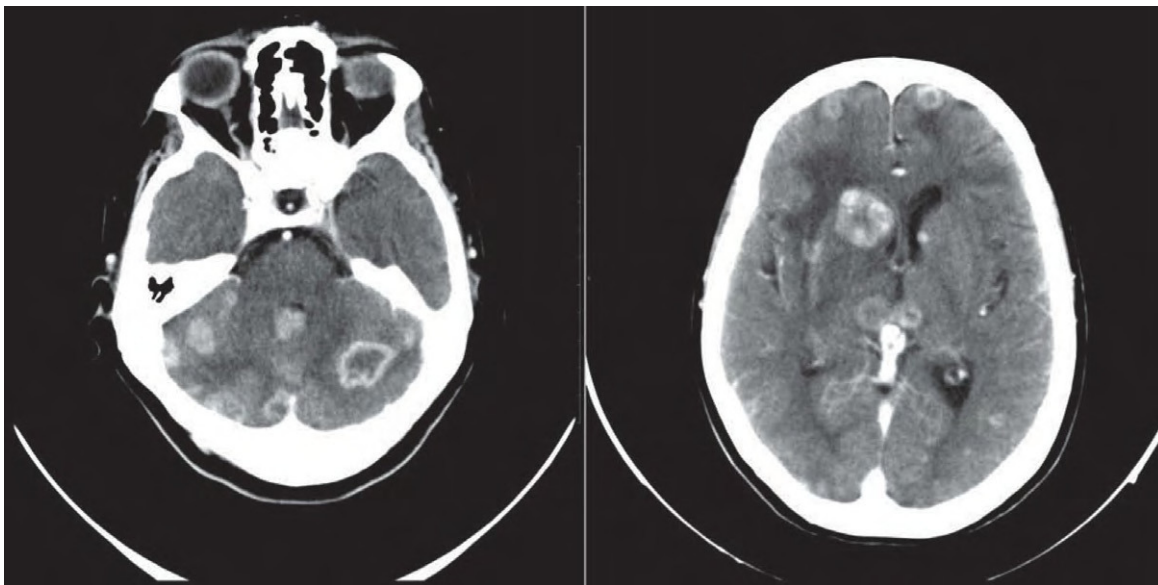
Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.



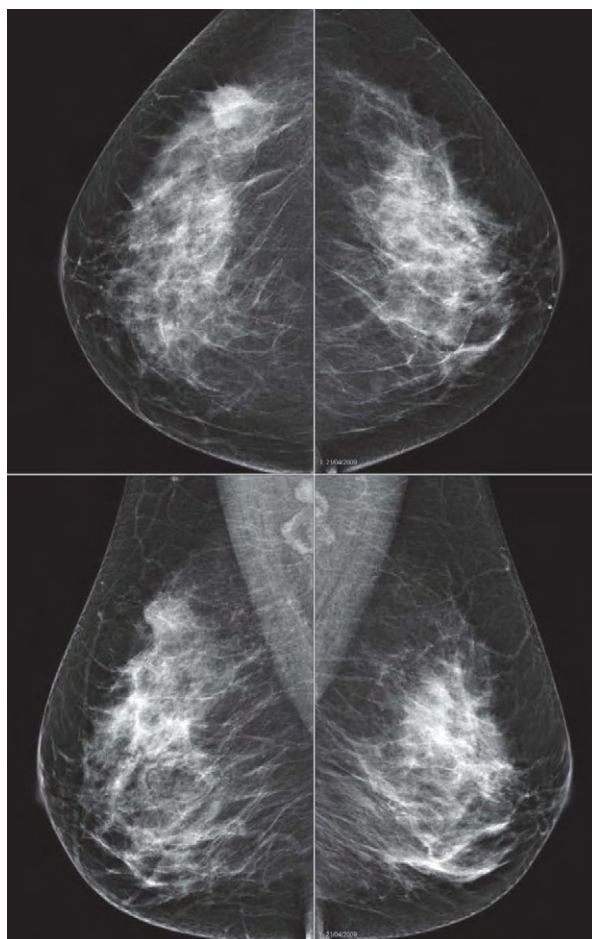
**Figura 2B** El estudio de extensión mediante resonancia magnética identifica un tumor de 10 mm en cuadrantes internos de la mama izquierda asociado a adenopatías de gran tamaño a nivel axilar. Aunque se trata de una lesión de pequeño tamaño, mantiene las características habituales en estos tumores: hiperintensidad en T2, márgenes irregulares y captación anular periférica. Este grupo de pacientes triple negativo puede manifestar esta discordancia entre tamaño tumoral y afectación axilar masiva.



**Figura 2C** Se muestran 2 estudios de control de la respuesta a quimioterapia primaria. A la izquierda, el estudio intermedio y, en la columna de la derecha, el estudio prequirúrgico. En el estudio intermedio ya se demuestra respuesta completa del tumor local y de las adenopatías. Se confirma patológicamente que corresponde a un estadio G5 de la clasificación de Miller y Payne.

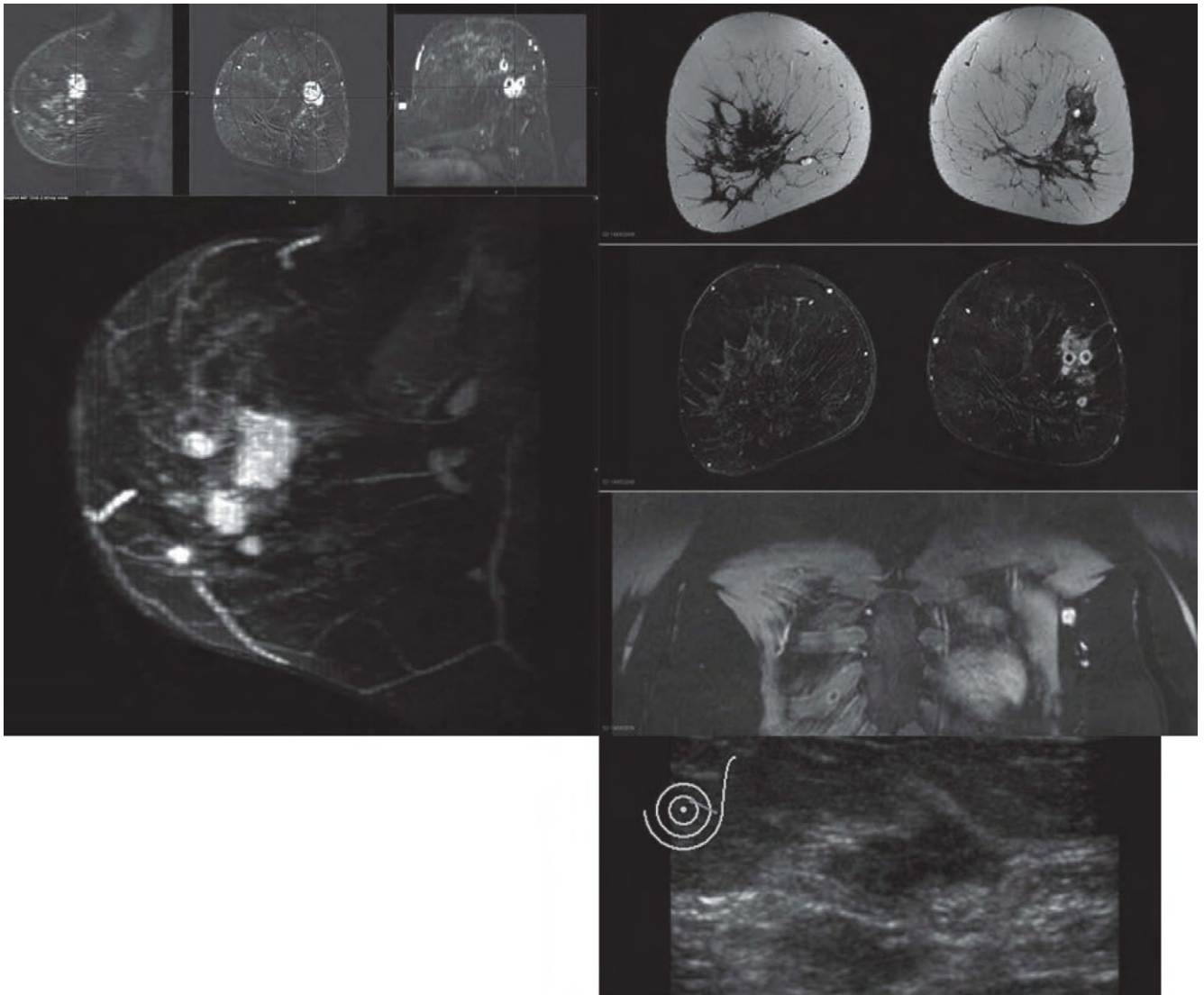


**Figura 2D** Tomografía computarizada craneal realizada durante el seguimiento de la paciente, 12 meses después del diagnóstico, que demuestra enfermedad metastásica múltiple. La paciente refería vómitos persistentes y trastorno cognitivo y conductual. En ningún momento se observó recidiva local a nivel de la mama, ni lesión metacrónica homolateral o contralateral.

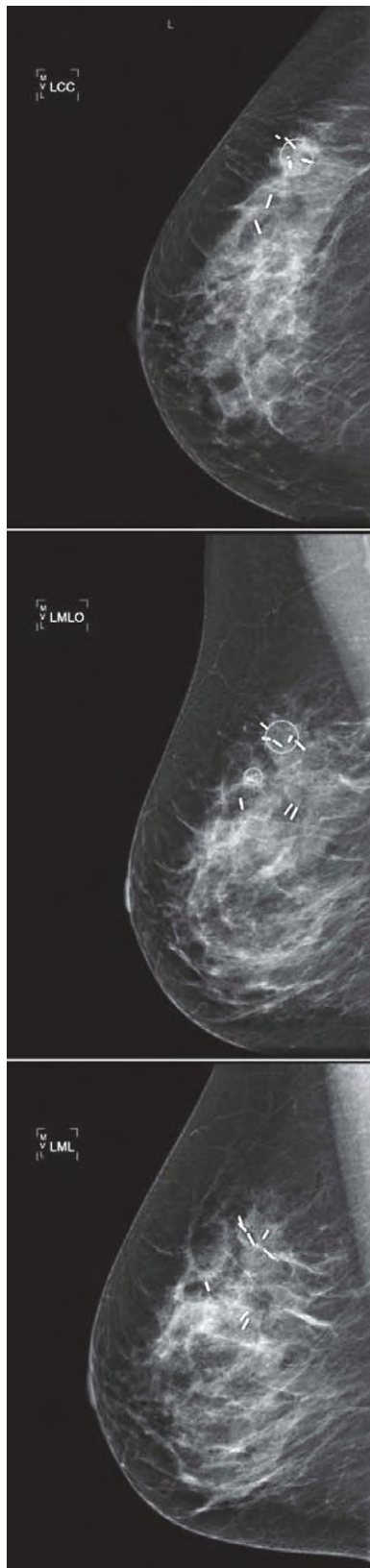


**Figura 3A** Mujer de 36 años que acude a causa de una lesión palpable de nueva aparición en el cuadrante superior externo de la mama izquierda. En la mamografía se observa una masa de contornos irregulares, en el contexto de una mama de densidad intermedia. No se identifican otras lesiones.





**Figura 3B** El estudio de extensión mediante resonancia magnética identifica la lesión dominante y cinco lesiones asociadas que se distribuyen en el mismo cuadrante de la mama izquierda, con zonas de parénquima respetado entre las lesiones adicionales. Corresponde a una lesión multifocal de crecimiento discontinuo que globalmente afecta un área de  $55 \times 47 \times 50$  mm. Asimismo, se identifican adenopatías patológicas a nivel axilar homolateral. El valor del estudio de extensión mediante resonancia magnética en estas pacientes es muy importante, tanto para detectar lesiones adicionales, como para determinar la extensión global de la lesión. El manejo de estas lesiones adicionales antes del tratamiento implica su reevaluación mediante ecografía de *second-look* y marcaje de las lesiones adicionales con clips, para poder ajustar la cirugía posterior a los márgenes libres pretratamiento y no dejar enfermedad residual (véase la fig. 3C). Nuestro grupo prefiere identificar las lesiones susceptibles de desaparición durante el tratamiento y el margen sano de la lesión, que servirá para obtener un margen quirúrgico libre en el tratamiento posquimioterapia.



**Figura 3c** Se muestran las 3 proyecciones mamográficas empleadas de forma habitual para valorar la correcta colocación de los clips. Empleamos grapas de sutura quirúrgica automática de titanio, que se introducen en las lesiones a través del trócar coaxial empleado para la biopsia percutánea.

## Bibliografía

1. Podo F, Buydens L, Degani H, Hilhorst R, Klipp E, Gribbestad IS, et al. Triple-negative breast cancer: Present challenges and new perspectives. *Mol Oncol*. 2010;4:209-29.
2. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, Van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406:747-52.
3. Linn SC, Van't Veer LJ. Clinical relevance of the triple-negative breast cancer concept: Genetic basis and clinical utility of the concept. *Eur J Cancer*. 2009;45(Suppl 1):11-26.
4. Ayad E, Francis I, Peston D, Shousha S. Triple Negative, Basal Cell Type and EGFR Positive Invasive Breast Carcinoma in Kuwaiti and British Patients. *Breast J*. 2009;15:109-11.
5. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, et al. Triple-Negative Breast Cancer: Clinical Features and Patterns of Recurrence. *Clin Cancer Res*. 2007;13:4429-34.
6. Collett K, Stefansson IM, Eide J, Braaten A, Wang H, Eide GE, et al. A Basal Epithelial Phenotype Is More Frequent in Interval Breast Cancers Compared with Screen Detected Tumors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prevent*. 2005;14:1108-12.
7. Ma H, Luo J, Press MF, 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;18:479-85.
8. Bauer KR, Brown M, Cress RD, Parise CA, Caggiano V. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California cancer Registry. *Cancer*. 2007;109:1721-8.
9. Dogan BE, Gonzalez-Angulo AM, Gilcrease M, Dryden MJ, Yang WT. Multimodality imaging of triple receptor-negative tumors with mammography, ultrasound, and MRI. *Am J Roentgenology*. 2010;194:1160-6.
10. Uematsu T, Kasami M, Yuen S. Triple-Negative Breast Cancer: Correlation between MR Imaging and Pathologic Findings. *Radiology*. 2009;250:638-47.
11. Ko ES, Lee BH, Kim H, Noh W, Kim MS, Lee S. Triple-negative breast cancer: correlation between imaging and pathological findings. *Eur Radiol*. 2009;20:1111-7.
12. Yang W, Dryden M, Broglio K, Gilcrease M, Dawood S, Dempsey PJ, et al. Mammographic features of triple receptor-negative primary breast cancers in young premenopausal women. *Breast Cancer Res Treat*. 2007;111:405-10.
13. Wang Y, Ikeda DM, Narasimhan B, Longacre TA, Bleicher RJ, Pal S, 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;246:367-75.
14. Chen JH, Agrawal G, Feig B, Baek HM, Carpenter PM, Mehta RS, et al. Triple-negative breast cancer: MRI features in 29 patients. *Ann Oncol*. 2007;18:2042-3.
15. Seguí-Palmer MA, Sentis M, Fernández-Morales LA, Dalmau E, Santos C, Pous E, et al. Magnetic resonance imaging in predicting disease-free survival in patients treated with primary chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Breast Cancer Symposium*. ASCO 2007.
16. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res*. 2007;13:4429.