

CARACTERÍSTICAS MAMOGRÁFICAS DE LOS SUBTIPOS INTRÍNSECOS DE ALTO RIESGO TRIPLE NEGATIVO Y HER2

JOEL E RODRÍGUEZ, JORGE R URIBE, MARÍA L ANZOLA, MARÍA E MÁRQUEZ, JULIO RIVAS, DULCE SÁEZ, HENRY PÉREZ, ZAMIR SUÁREZ

CLÍNICA DE MAMAS DE BARQUISIMETO, ESTADO LARA, VENEZUELA

RESUMEN

OBJETIVO: En esta investigación describimos las principales características mamográficas de los subtipos intrínsecos de alto riesgo, Her2 y triple negativo, determinados por inmunohistoquímica. **MÉTODO:** Se revisaron retrospectivamente las historias clínicas de 300 pacientes con cáncer de mama de Clínica de Mamas de Barquisimeto desde enero 2011 a diciembre 2012, registrando las principales características mamográficas. **RESULTADOS:** De 300 casos, 239 (79,67 %) fueron carcinoma ductal invasor. Se reportaron 25,33 Luminales A, 34,67 % Luminales B, 2 Luminales B cerb2+, 29 triple negativos y 9 Her2. 114 casos (31 %) comprendieron los subtipos de alto riesgo. Los Her2 fueron descritos como imágenes nodulares en 14 casos (51,86 %), bordes mal definidos en 20 casos (74,07 %), lesiones radio-densas en 44,44 %, microcalcificaciones pleomórficas en 93,33 %, de los nódulos 6 casos fueron irregulares (42,9 %). Los triple negativos se describieron como lesiones nodulares en 65 casos (74,7 %), los bordes definidos se presentaron en 41 casos (47,13 %), lesiones radio-densas en 68,96 %, las microcalcificaciones pleomórficas en 65,51 %, los nódulos redondeados, ovalados o lobulados fueron descritos en 36 casos (55,4 %). **CONCLUSIONES:** La mayoría de los triple negativos y Her2 presentaron características mamográficas de sospecha de malignidad, imágenes nodulares, mal definidas, radio-densas y microcalcificaciones pleomórficas cuando están presentes, sin embargo, el triple negativo presenta mayor número de imágenes definidas y nódulos redondeados, lobulados u ovalados y menos lesiones irregulares, estelares y mal definidas. Los Her2 son lesiones irregulares pero menos radio-densas.

PALABRAS CLAVE: Subtipo, inmunohistoquímica, mamografía, her2, triple negativo, cáncer, mama.

SUMMARY

OBJECTIVE: Breast cancer is heterogeneous disease. Different subtypes have been described from genetic tests and immunohistochemistry. In this study we describe mammographic characteristics of the high-risk molecular subtypes, Her2 and triple negative, determined by immunohistochemistry. **METHODS:** We retrospectively reviewed medical records of 300 patients with breast cancer in Breast Clinic of Barquisimeto from January 2011-December 2012, recorded major mammographic characteristics. **RESULTS:** Of 300 cases, 239 (79.67 %) were invasive ductal carcinoma. 25.33 % were reported as Luminal A, Luminal B 34.67 %, 2 % Luminal B cerb2+, 29 % triple negative, 9 % Her2. 114 cases (31 %) involved high-risk subtypes. The Her2 were described as nodular in 14 cases (51.86 %), poorly defined edges in 20 cases (74.07 %), radio dense lesions in 44.44 %, 93.33 % pleomorphic micro calcifications, in the nodules 6 cases were irregular (42.9 %). The triple negative were described as nodular lesions in 65 cases (74.7 %), defined edges occurred in 41 cases (47.13 %), 68.96 % radio dense lesions, pleomorphic micro calcifications in 65.51 %, nodules rounded, oval or lobed were described in 36 cases (55.4 %). **CONCLUSIONS:** Most of the triple negative and Her2 presented mammographic features of suspected malignancy, nodular, poorly defined, radio dense and pleomorphic micro calcifications when were present, however the triple negative image shows more defined and rounded nodules, lobular or oval and fewer nodules irregular and ill-defined stellar. The Her2 are irregular but less radio dense lesions.

KEY WORDS: Subtype, immunohistochemistry, mammography, her2, triple negative, breast, cancer.

Recibido: 23/02/2014 Revisado: 19/04/2014
Aceptado para publicación: 17/07/2014

Correspondencia: Dr. Joel Rodríguez. Urb. Del Este
Av. Concordia con calle 5, Barquisimeto Estado Lara.
Tel: +58-416-6501651. E-mail: joelrodriguez273@hotmail.com.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es, histológicamente, un tejido heterogéneo, que contiene distintos tipos celulares. Dos grupos diferentes de células epiteliales se consiguen en la glándula mamaria: basales o mioepiteliales y luminales. En base a estudios genéticos de microarray se han podido identificar 4 grupos distintos de cáncer de mama con diversas características moleculares, ellos son: *Luminal-like*, *Basal-like*, *ErbB2* y *Normal breast*. Los tumores receptores de estrógenos negativos compaginan con los subtipos *Basal-like* y *ErbB2*, por lo que son enfermedades distintas⁽¹⁾. Cada subtipo tiene distintos factores de riesgo genético, historia natural y respuesta al tratamiento⁽²⁾.

Los *Basal-like* se caracterizan por una alta expresión de keratinas, lamininas y otras proteínas, mientras el subtipo *ErbB2* por una alta expresión de genes relacionados con la amplificación del oncogén *ErbB2*. Estos subtipos descritos tienen peor pronóstico y se han proporcionado evidencias que inciden en los resultados del manejo de las pacientes, como la resistencia y la sensibilidad a terapias específicas, capacidad de invasión y/o potencial metastásico. Estas consideraciones implican que el manejo del cáncer de mama debe ser distinto según el subtipo implicado⁽²⁾.

La utilización de la inmunohistoquímica (IHQ) nos ha permitido realizar una clasificación molecular del cáncer de mama, con una validez bastante cercana a la que obtenemos mediante la utilización de las plataformas genéticas y además de utilidad clínica, por tanto según las definiciones clínico-patológicas los subtipos intrínsecos determinados por IHQ son: Luminal A (RE+ y/o RP+, Her2- y Ki67 bajo <14 %), Luminal B (RE+ y/o RP+, Her2- y Ki67 alto >14 %), Luminal B Her2+ (RE+ y/o RP+, Her2+ y cualquier valor de Ki67), Her2 (Her2+,

RE- y RP-) y Basal Like “triple negativo ductal” (RE-, RP- y Her2-) ⁽³⁾.

La habilidad de poder predecir de cierta manera la presencia de los subtipos del cáncer de mama basándonos en la mamografía, nos podría llevar a una más rápida pre-planificación del tratamiento y a obtener mejores resultados⁽⁴⁾.

Existen en la literatura pocos reportes que comparen la relación entre los subtipos moleculares y sus características en las imágenes. Las publicaciones disponibles describen grupos pequeños de casos, y cubren solo una modalidad de imagen o no comparan los aspectos imaginológicos de los triples negativos o los Her2⁽⁴⁾.

OBJETIVO

El objetivo de la presente investigación es describir las principales características mamográficas de los subtipos intrínsecos de alto riesgo, triple negativo y Her2.

MÉTODO

Se revisaron de manera retrospectiva las historias clínicas de 300 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama de la base de datos de la Institución Clínica de Mamas de Barquisimeto, Estado Lara, Venezuela, desde enero de 2011 hasta diciembre de 2012. Se elaboró una base de datos en el programa *Microsoft Office Excel 2010*®, donde se registraron las variables, se obtuvieron los resultados y se expresaron en cuadros y figuras.

Las variables estudiadas fueron las siguientes: edad, sexo, motivo de consulta, tamaño clínico, diagnóstico histológico e inmunohistoquímico, posteriormente la muestra fue subdividida en las pacientes con los subtipos de alto riesgo, triple negativo y Her2, quedando constituidas por 114 pacientes. En estas pacientes se evaluaron presentación, bordes, densidad de la lesión y

microcalcificaciones por la mamografía.

En nuestra institución y como parte de un protocolo establecido, las pacientes se realizan primero mamografía, para tal fin se utiliza un mamógrafo digital directo (*Inspiration, Siemens, Erlangen, Germany®*), con sus proyecciones estándares (cráneo-caudal y oblicuas), más el CAD (*Computer Assisted Detection*) y proyecciones adicionales en caso de ser necesario, las imágenes son evaluadas por 2 radiólogos dedicados a la patología mamaria. Posteriormente se realizan el ultrasonido con equipos de alta resolución (*Antares, S2000 y Acuson X300, Siemens, Erlangen, Germany®*), con transductores lineales de 11-14 MHz, el cual es realizado por cirujano mastólogo entrenado en ecografía mamaria. En las pacientes seleccionadas se realiza citología con aguja fina N° 19 y biopsia Core con aguja N° 12. En el laboratorio de patología se realiza el análisis histológico y posteriormente la IHQ de la muestra según la técnica LSBA+ (Método de la streptavidina - biotina marcada). Ambos estudios realizados por el mismo patólogo.

Para la elección de la muestra definitiva se utilizaron como criterios de inclusión todas aquellas pacientes con diagnóstico de cáncer de mama registrado en su historia la evaluación clínica, ecografía mamaria, mamografía digital, diagnóstico histopatológico e inmunohistoquímica. Se excluyeron del estudio las pacientes con ausencia de algunos de estos estudios.

En la evaluación mamográfica se utilizaron los criterios reportados en la 4ª edición del BIRADS publicado en el 2003 por el Colegio Americano de Radiología (ACR), adecuándolo al léxico mamográfico propuesto por el ACR y agrupando las variables para un mejor análisis⁽⁵⁾. De esta manera la presentación por mamografía quedó dividida en 3 grupos: 1. Lesiones nodulares que incluyen las imágenes pseudonodulares, los conglomerados nodulares y las imágenes nodulares como tal. 2. Distorsión arquitectural y las asimetrías y 3. Las microcalcificaciones,

como expresión aislada. En cuanto a los bordes se agruparon en definidos y mal definidos (irregulares, difusos y mal definidos). A su vez fueron evaluadas otras características tales como la densidad de las lesiones y el tipo de microcalcificaciones.

RESULTADOS

Según la distribución por grupo etario, 246 pacientes (82 %), comprende edades entre los 40 y 69 años, 29 pacientes (9,66 %) son pacientes menores de 40 años de edad y 25 pacientes fueron mayores de 70 años (8,33 %).

El principal motivo de consulta fue la palpación de una tumoración en 193 pacientes (64,34 %), seguido de la evaluación de rutina en pacientes asintomáticas 76 casos (25,33 %), el resto de los motivos de consulta fueron dolor, inflamación, retracción del pezón y telorragia para el 10,34 % restante.

Según el tamaño clínico, se presentaron 58 casos (19,33 %) como T0, 5 casos (1,67 %) como T1b, 28 casos (9,33 %) como T1c, los T2 en 140 casos (46,67 %), 69 casos (23 %) T3 y T4.

Cuadro 1. Motivo de Consulta.

Motivo de consulta	Nº pacientes	%
Asintomático	76	25,33
Dolor	7	2,33
Inflamación	16	5,33
Palpa tumor	193	64,34
Retracción pezón	2	0,67
Telorragia	6	2
Total	300	100

Cuadro 2. Tamaño clínico según TNM.

Tamaño clínico TNM	Nº pacientes	%
T0	58	19,33
T1b	5	1,67
T1c	28	9,33
T2	140	46,67
T3	35	11,67
T4a	1	0,33
T4b	25	8,33
T4c	3	1
T4d	5	1,67
Total general	300	100

Cuadro 3. Diagnóstico histopatológico

Diagnóstico histopatológico	Nº pacientes	%
Carcinoma apocrino	1	0,33
Carcinoma metaplásico	1	0,33
Carcinoma mucinoso	6	2
Carcinoma papilar	5	1,67
Ductal <i>in situ</i>	28	9,33
Ductal invasor	239	79,67
Ducto-lobulillar	6	2
Lobulillar invasor	14	4,67
Total general	300	100

Se diagnosticaron 239 casos de carcinoma ductal invasor (79,67 %), carcinoma ductal *in situ* en 28 casos (9,33 %), carcinoma lobulillar invasor en 14 casos (4,67 %), carcinoma ducto-lobulillar en 6 casos (2 %), el restante 4,33 % entre carcinoma papilar, mucinoso, metaplásico y apocrino.

La mayoría de los casos pertenecen al subtipo Luminal para un total de 186 pacientes (62 %) subdividiéndose en 76 casos Luminales A (25,33 %), 104 Luminales B (34,67 %) y 6 casos Luminales B *cerb2+* (2 %), 87 casos (29 %) pertenecían al subtipo triple negativo y 27 casos (9 %) a los Her2.

Los tumores Her2 fueron descritos principalmente como imágenes nodulares en 14 casos (51,86 %), seguidos de distorsión arquitectural del parénquima y asimetrías en 8 casos (29,63 %), solo 3 casos (11,11 %) se presentaron como microcalcificaciones solas.

Según los bordes por mamografía predominaron los mal definidos en 20 casos (74,07 %) y definidos en 3 casos (11,11 %), en 14,82 % de los casos no hubo descripción de hallazgos relacionados. En cuanto a la morfología de las lesiones nodulares subtipo Her2, predominaron los tumores irregulares con 6 casos (42,9 %), estelares en 5 casos (35,7 %), lobulados en 2 casos (14,3 %) y ovalado en 1 caso (7,1 %)

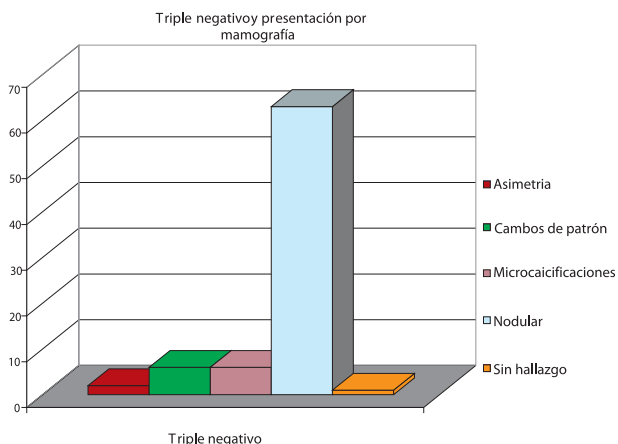


Figura 1. Presentación mamográfica según subtipo triple negativo.

Se describieron principalmente como lesiones nodulares en 65 casos (74,7 %), como distorsión arquitectural o cambio de patrón del parénquima y asimetría focal en 12 casos (13,8 %) y en 8 casos (9,2 %) como microcalcificaciones aisladas. En cuanto a los bordes por mamografía predominaron los mal definidos en 36 casos (41,38 %), los bordes definidos se presentaron en

41 casos (47,13 %) y en 11,5 % no se reportaron hallazgos relacionados.

Según la morfología de las lesiones nodulares triple negativo predominaron los tumores irregulares con 19 casos (29,2 %), estelares en 10 casos (15,4 %), lobulados en 16 casos (24,6 %), ovalados en 7 casos (10,8 %) y redondeados en 13 casos (20 %). Las lesiones ovaladas, lobuladas o redondeadas representan un porcentaje del 55,4 %.

En cuanto a la densidad de las lesiones el subtipo molecular triple negativo se presenta como imagen radio-densa en un 68,96 % de los

casos, seguido de similar al parénquima con un 19,54 %. En menor proporción los Her2 se presentan como lesiones radio-densas con un 44,44 % con una discreta diferencia sobre las lesiones de densidad similar al parénquima con 40,74 %. En ninguno de los 2 subtipos se describieron lesiones de baja densidad.

Al analizar la presencia de microcalcificaciones según el subtipo molecular se observó en los triples negativos con 65,51 % son pleomórficas y 27,58 % puntiformes. El Her2 con un 93,33 % también se representa como microcalcificaciones pleomórficas.

Cuadro 4. Densidad de las lesiones de los subtipos moleculares de alto riesgo.

Densidad/Subtipo	Her2neu %	Triple negativo %	Total %
Baja densidad	0	0	0 (0)
Radio-densa	12 (44,44)	60 (68,96)	72 (63,15)
Similar al parénquima	11 (40,74)	17 (19,54)	28 (24,56)
Sin hallazgo	04 (14,81)	10 (11,49)	14 (12,28)
Total	27 (100)	87 (100)	114 (100)

DISCUSIÓN

Se evaluaron 300 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en la Clínica de Mamas de Barquisimeto, Estado Lara, Venezuela, predominaron las pacientes con edades comprendidas entre los 40 y 69 años, 246 pacientes para un 82 %. El principal motivo de consulta fue la palpación de una tumoración en el 64,34 % de los casos y 25,33 % se presentaron de manera subclínica en pacientes asintomáticas que acudían a su control de rutina. Se diagnosticaron 239 casos de carcinoma ductal invasor (79,67 %) lo cual concuerda con los descrito por Yeatman y col., el carcinoma ductal infiltrante o invasor es el tipo histológico más frecuente de cáncer de

mama y abarca entre el 70 % y 80 % de todos los casos ⁽⁶⁾.

En cuanto al subtipo molecular determinado por IHQ, se presentaron 76 pacientes del subtipo Luminal A (25,33 %), 104 Luminales B (34,67 %), 6 casos Luminales B *cerb2+* (2 %), 87 casos triple negativo (29 %) y 27 casos Her2 (9 %), estos datos concuerdan para los triple negativo y Her2 con los datos publicados por esta misma institución en el año 2010, en 320 pacientes entre enero de 2007 y julio de 2009, sin embargo, para esa oportunidad el tumor Luminal B se consideraba como receptores hormonales positivos y Her2 positivo, según esos resultados el tumor más frecuente fue Luminal A (60,63 %), seguido por el *Basal like* (28,75 %) Her2neu

(9,06 %) y Luminal B (1,56 %) ⁽⁷⁾.

Realizando estudios de perfiles genéticos Cheang y col., reportaron en el 2009, 17 % casos del subtipo Her2 y 28 % del *Basal like* ⁽⁸⁾. Carey y col., reportaron en el 2006, la prevalencia de los subtipos moleculares y entre ellos *Basal-like* se presentó en el 20 % de los casos y el Her2 en el 6 % ⁽⁹⁾. Muñoz y col., reportaron en el 2009 los siguientes resultados Her 2: 13,3 % y triple negativo: 10,7 % ⁽¹⁰⁾. El triple negativo se encuentra entre el 10 % y 30 %, datos discretamente mayores a como lo reporta Boisserie-Lacroix y col., en el 2013, el triple negativo se presenta en aproximadamente un 7 % a 16 % de los casos de cáncer de mama ⁽⁴⁾. Dogan y col., el triple negativo comprende alrededor del 11 % al 20 % de todos los subtipos moleculares ⁽¹¹⁾. En nuestra investigación el número de casos triple negativos es de 28 %.

Al parecer la descripción de imagen nodular, radio-densa, de bordes mal definidos, ya sea irregulares, espiculadas o difusos, asociándose o no microcalcificaciones pleomórficas, es lo más frecuentemente observado como descripción del cáncer de mama por mamografía en los subtipos de alto riesgo (55,26 %), sin embargo, el triple negativo tiene un discreto cambio en cuanto a estas características. El triple negativo se presenta con un discreto mayor porcentaje de casos como nódulos definidos en mamografía (47,13 %) y en cuanto a la forma, predominaron los tumores ovalados, lobulados y redondeados (55,4 %). El tumor Her2 es mal definido (74 %), irregular y estelar en mayor proporción (78,6 %). En ambos subtipos cuando hay presencia de microcalcificaciones, predominan las pleomórficas, en los triples negativos con 65,51 % y los Her2 con un 93,33 %.

En cuanto a la densidad de las lesiones, los triple negativos se presentaron en mayor proporción como lesiones radio-densas (68,96 %) que lesiones similares al parénquima, sin embargo, el subtipo Her2 presentó porcentajes muy similares con un discreto predominio

de lesiones radio-densas con una diferencia de apenas 3,7 %. En ambos subtipos no se presentaron lesiones de baja densidad.

Estos datos concuerdan con lo reportado en la literatura. Taneja y col., en el 2008, reportaron que el grupo caracterizado por receptores hormonales positivos las lesiones eran más espiculadas que el grupo con características basales y Her2, quienes presentaban lesiones menos indefinidas ⁽¹²⁾. Dogan B y col., en el 2010, reportaron los hallazgos imaginológicos de los triple negativos, las lesiones fueron descritas como masas en un 58,1 %, 60 % de estas masas fueron redondeadas u ovaladas y 32 % tenían márgenes circunscritos ⁽¹³⁾. Kojima y col., en el 2011, reportaron que en la mamografía los triple negativos se presentaron con más frecuencia márgenes micro-lobulados (39,6 %) y los bordes espiculados los más raros (4,7 %) ⁽¹⁴⁾. Dogan y col., en el 2012 concluyeron que el triple negativo por lo general se presenta en la mamografía como una masa con bordes circunscritos y ausencia de microcalcificaciones ⁽¹¹⁾. Boisserie-Lacroix y col., en el 2013 reportaron que los tumores triple negativo resultaron más redondeados, ovales o lobulados con márgenes indistintos que los Luminales Her2 negativos ⁽⁴⁾.

Los tumores triple negativos y Her2 presentaron las características clásicas de descripción mamográfica de una lesión sospechosa de malignidad como es la de ser imágenes nodulares, de bordes mal definidos, radio-densas, con o sin microcalcificaciones por lo general pleomórficas, en un gran porcentaje de los casos, sin embargo, el subtipo triple negativo presenta mayor número de casos de nódulos definidos y una proporción discretamente mayor de nódulos redondeados, lobulados u ovalados a expensas de menos casos irregulares, estelares y mal definidos. Los Her2 son por lo general lesiones irregulares, espiculadas, mal definidas y radio-densas pero con una discreta diferencia sobre casos con densidad similar al parénquima. De esta manera podemos ir estableciendo algunas

características sutiles y particulares de cada subtipo en los estudios de imagen.

REFERENCIAS

1. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast cancer. *Nature*. 2000;406(6797):747-752.
2. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguished tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(19):10869-10874.
3. Goldhirsch A1, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ, et al. Strategies for subtypes dealing with the diversity of breast cancer: Highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol*. 2011;22(8):1736-1747.
4. Boisserie-Lacroix M1, Macgrogan G, Debled M, Ferron S, Asad-Syed M, McKelvie-Sebileau P, 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. *Oncologist*. 2013;18(7):802-811.
5. American College of Radiology. Breast Imaging Reporting and Data System (BIRADS®). 4ª edición. Reston VA: American College of Radiology; 2003.
6. Yeatman TJ1, Cantor AB, Smith TJ, Smith SK, Reintgen DS, Miller MS, et al. Tumor biology of infiltrating lobular carcinoma. Implications for management. *Ann Surg*. 1995;222(4):549-559.
7. Uribe J, Hernández C, Menolascino F, Rodríguez JE, Istúriz LM, Márquez M, et al. Clasificación molecular del cáncer de mama y su correlación clínica. *Rev Venez Oncol*. 2010;22(2):109-116.
8. Cheang MC, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with Luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(10):736-750.
9. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA*. 2006;295(21):2492-2592.
10. Muñoz-Díaz MM1, Fernandez-Aceñero MJ, Salvadores P, Schneider J. Utility of a simplified molecular classification of tumors for predicting survival of patients with invasive ductal breast carcinoma. *Anticancer Res*. 2009;29(11):4727-4730.
11. Dogan B, Turnbull LW. Imaging of triple-negative breast cancer. *Ann Oncol*. 2012;23 (Suppl 6):vi23-vi29.
12. Taneja S1, Evans AJ, Rakha EA, Green AR, Ball G, Ellis IO. The mammographic correlations of a new immunohistochemical classification of invasive breast cancer. *Clin Radiol*. 2008;63(11):1228-1235.
13. Dogan BE1, Gonzalez-Angulo AM, Gilcrease M, Dryden MJ, Yang WT. Multimodality imaging of triple receptor negative tumors with mammography, ultrasound, and MRI. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;194(4):1160-1166.
14. Kojima Y1, Tsunoda H. Mammography and ultrasound features of triple-negative breast cancer. *Breast Cancer*. 2011;18(3):146-151.