

## ¿Existe alguna asociación entre la densidad mamaria y los subtipos moleculares del cáncer de mama?

**Tipo:** Presentación Electrónica Científica

**Autores:** **Maria Elisa Operé Salas**, Asunción Fariña Sarasqueta, Mónica Campo Diego, Sara Fernández Ferrer

### Objetivos

**OBJETIVOS.-** La densidad mamográfica es un factor potencial de riesgo para el cáncer de mama. Que la densidad mamaria pueda ser un indicador de la presencia de receptores hormonales positivos o negativos en el cáncer de mama no está claro y menos conocido es que la densidad indique los subtipos moleculares definidos por la expresión de los tres receptores de estrógeno, progesterona y HER 2.

El objetivo principal de este trabajo es analizar si existe alguna asociación entre la densidad mamográfica y los distintos subtipos moleculares de cáncer de mama y evaluar la densidad mamaria como factor de riesgo de acuerdo a la invasividad del tumor y características del propio tumor.

### Material y métodos

**MATERIAL Y METODOS.-** Estudio retrospectivo y analítico de 383 mujeres diagnosticadas de cáncer de mama en el programa de cribado de la comunidad autónoma vasca entre 2009 y 2014 con una edad entre 48 y 69 años .

Todas las pacientes tenían un estudio de inmunohistoquímica molecular. Según la expresión de los receptores hormonales de carcinoma de mama, receptores de estrógeno (RE) y progesterona (RP), el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER 2+), y el antígeno de proliferación celular Ki67, que aportan información como factores pronóstico y predictivo , se determinan los subtipos, Luminal A, Luminal B, Luminal B HER2+ ,HER2+ y Triple negativo (TN). (Fig .1)

**Luminales A:** Suponen alrededor del 40% de los CM. - Son aquellos con RE y/o RP+ y con un Ki-67< 14%. - HER2-. - Presentan menor expresión de los genes de proliferación como el Ki-67. - Tienen un mejor pronóstico que los otros subtipos.

**Luminales B:** Pertenecen a éste subgrupo el 25 % de los CM. Se dividen a su vez en: - Aquellos que presentan RE y/o RP+, HER2- y Ki-67> 14%. - Aquellos con RE y/ o RP+ y HER+, con cualquier valor de Ki-67. - Presentan peor pronóstico que los luminales tipo A.

Entre un 20-30% de los CM tienen amplificado y/o sobreexpresado el proto-oncogén **HER2**.

**Luminales B+.** Representan el 6% de los carcinoma con una sobreexpresión del oncogén HER2+

similares al luminal B pero de peor pronóstico.

El subtipo molecular **HER2+** está constituido por los tumores que no expresan RE ni RP, pero si HER2, un proto-oncogén que pertenece a la familia de factor de crecimiento epidérmico .se asocia a factores de mal pronóstico y a un alto grado histológico.

**Triples Negativos** Suponen aproximadamente entre el 10 y el 20 % de los CM. Son tumores con RH-, (RE y RP-), y HER2-. Se asocian con mayor agresividad, peor pronóstico, una tasa alta de recidiva local y metástasis precoces.

El estudio histológico nos aporta el tipo de infiltración o no del cáncer de mama y los factores pronósticos como afectación ganglionar, tamaño tumoral, grado histológico y tipo histológico. Fueron 383 mujeres con diagnóstico de cáncer de mama

Hemos aplicado la última clasificación del BI-RADS 5ª edición de 2013 en la descripción de la densidad o composición de la mama , donde se mantienen cuatro categorías con las letras a,b,c,y d . (Fig 2)

a.- Mamas completamente grasas

b.- Las mamas presentan áreas dispersas de densidad fibroglandular.

c.- Mamas heterogéneamente densas enmascarando nódulos .

d.-Mamas muy densas disminuyendo la sensibilidad de la mamografía .

Se han agrupado las mujeres según la densidad ,en dos grupos , mamas densas o de alto riesgo, c y d y no densas o de bajo riesgo a y b . En nuestro estudio 100 mujeres presentaban mamas densas y 283 no densas .

Para la comparación de las diferentes características entre los dos grupos (densas y no densas) y los subtipos moleculares de cáncer de mama se utilizó mediante tablas de contingencia la aplicación del chi square y el test exacto de Fisher's . Se analiza también la posible relación entre la densidad mamaria y los factores pronósticos del propio tumor. Quedan excluidas para el análisis global de densidad las mujeres con carcinoma in situ.

### **Imágenes en esta sección:**

# SUBTIPOS MOLECULARES

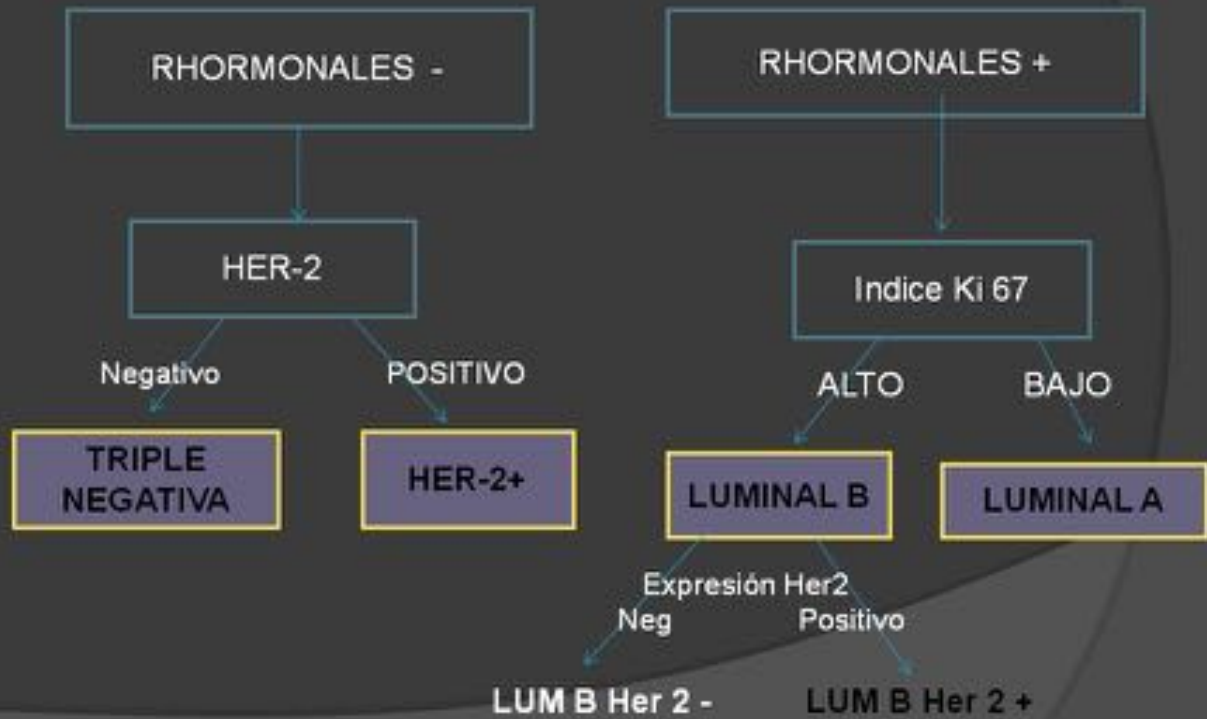
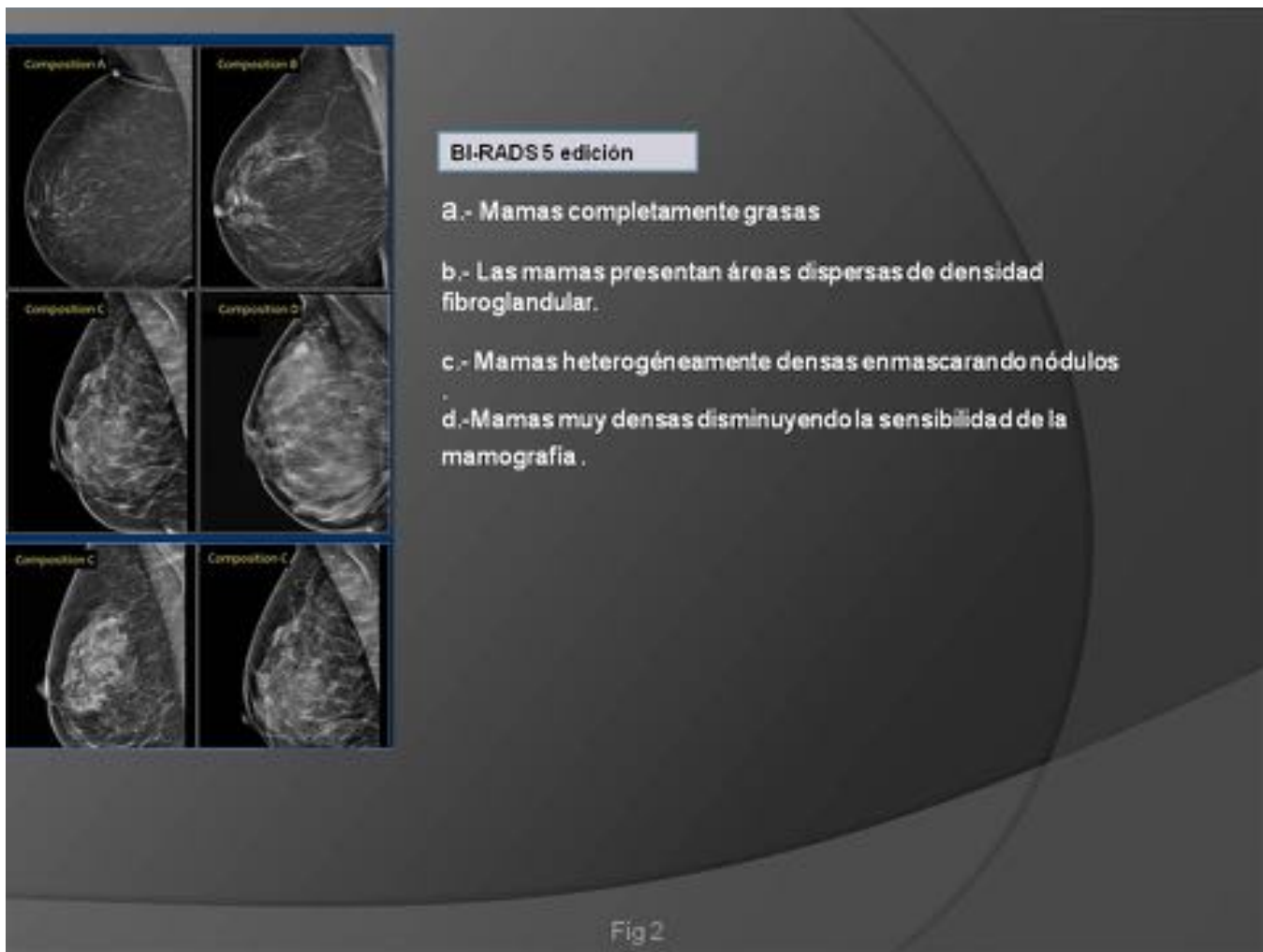


Fig 1

**Fig. 1:** Subtipos



**Fig. 2:** Clasificación densidad BI-RADS 5ª edición

## Resultados

**RESULTADOS.-** Se revisaron 381 mujeres con carcinoma de mama que se agruparon en mamas **densas** de riesgo o **no densas** de bajo riesgo y en carcinomas infiltrante o intraductales. El carcinoma ductal infiltrante fue el subtipo histológico predominante SIN dependencia de la densidad mamaria y del subtipo molecular, Fig 3, Tabla 1. Se estudian 321 mujeres con diagnóstico de carcinoma infiltrante. Al categorizar el Subtipo molecular Luminal A representó el 40% de los cánceres de mama, el LB el 45%, el Luminal B+ y el TN el 6% y el de menor representación fue el HER2+ solo el 3%. Fig 4, Tabla 2. Los carcinomas de tipo lobulillar infiltrante se observaron sobre todo en los luminales A y B 12% y 9%, mientras que los carcinomas de mama HER2+, TN y B+ fueron menos del 3% los CLI. Los hallazgos radiológicos asociados a malignidad más frecuentes fue el nódulo en el 68,2% de los cánceres, siendo el Triple Negativo el que más lo asoció, 89,5%, seguido por igual en el LA y en el Luminal B con el 68,5%. Las microcalcificaciones se presentaron en 33 casos, con una presencia entre 3 y 12% en los Luminales pero muy presente en cambio en los HER2+, 70% (siete casos de 11).

La asimetría focal y la distorsión de la arquitectura con o sin calcificaciones asociadas se presentaron en el 12 % y 8% respectivamente de los cánceres sin diferencias en los distintos subtipos.

En la Fig 4 se detallan en diagrama la relación en cuanto a número según el fenotipo molecular del cáncer de mama y la densidad mamaria de las mujeres .

Los cánceres de los subtipos moleculares Luminal A, y B eran tumores pequeños y su asociación a mamas densas fue solo en el 20,47 % y 25,87% , el 89% fueron menores de 1 cm , con poca afectación ganglionar , pero en un 27% de los Luminales B tenían un alto grado histológico GIII., No se encontró significación estadística con la densidad mamaria Fig 5, 6 y 7

El 6% de tumores de nuestra serie eran luminales B con expresión del Her2, y un 90,5% menores de 1 cm , con N0 en el 81% pero un 43% eran de alto grado histológico GIII , y en este grupo de 21 , solo 4 mujeres presentaban mamas densas . Fig 8

En nuestro estudio , 11 mujeres se asoció su tumor al subtipo molecular HER2+ , con predominio de tumores mayores de 1 cm , afectación ganglionar en el 18% y un alto grado histológico en el 63,6%. Las calcificaciones malignas fue el hallazgo más frecuente en el 70% en este grupo. El 36% de estas mujeres si presentaban mamas densas . Fig 9.

El subtipo Triple Negativo, considerado como el de peor pronóstico estuvo presente en 19 mujeres, con tumores pequeños en el 68 % sin afectación ganglionar en el 74% y con GIII en el 47%. Solo 3 mujeres presentaban mamas densas , en contra de lo que está descrito de los tumores TN , en principio por su asociación con mamas densas . En el 89,% de estos tumores el hallazgo radiológico maligno de nuestra serie más frecuente fue lesión nodular Fig 10

Al hacer el estudio de la asociación de la densidad mamaria con los parámetros patológicos de los distintos fenotipos moleculares , no hemos encontrado ninguna significación estadística al hacer el análisis de relación con el subtipo molecular ni tampoco cuando se hace con los factores patológicos del propio tumor, . Fig 11, Tabla 3

### **Imágenes en esta sección:**

- 383 mujeres asintomaticas
- 42-69 años

Mamas densas , tipo c y d 100  
 Mamas no densas tipo a y b 283

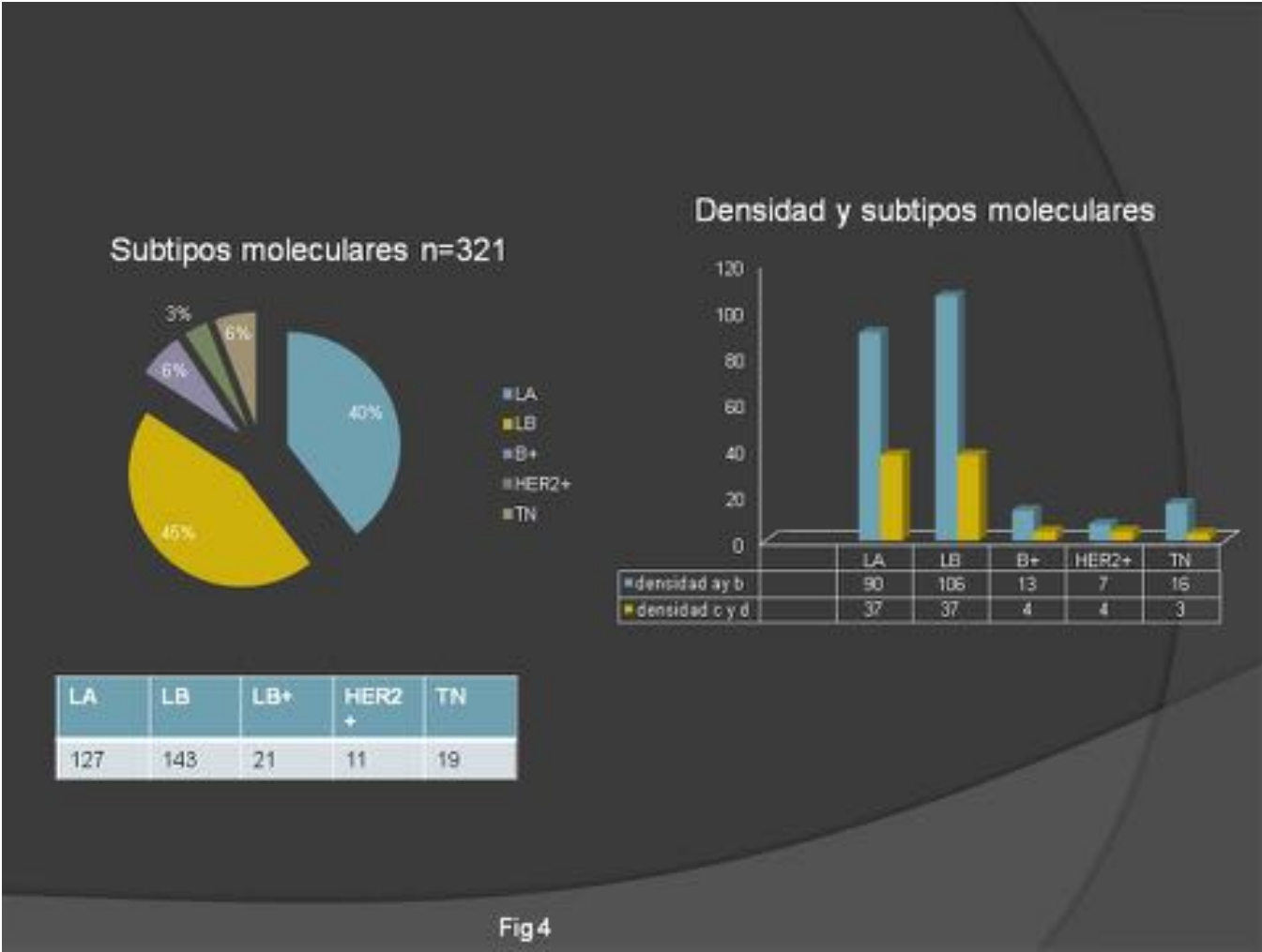


#### Densidad e infiltración

	Densas	No densas
C. Intraductal	15	47
C. Infiltrante	85 85%	236 84%

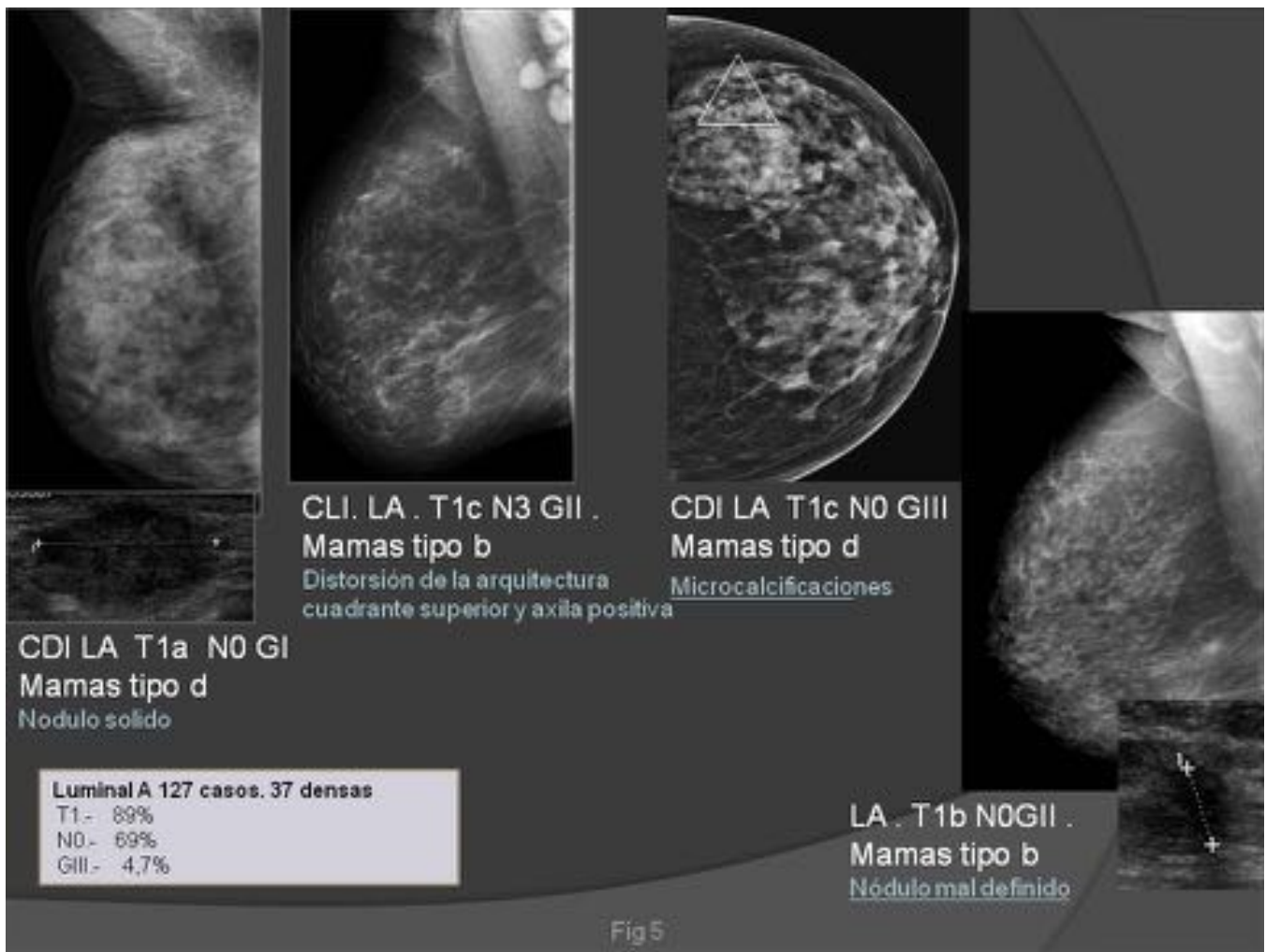
Fig 3

**Fig. 3:** Tipo histológico.



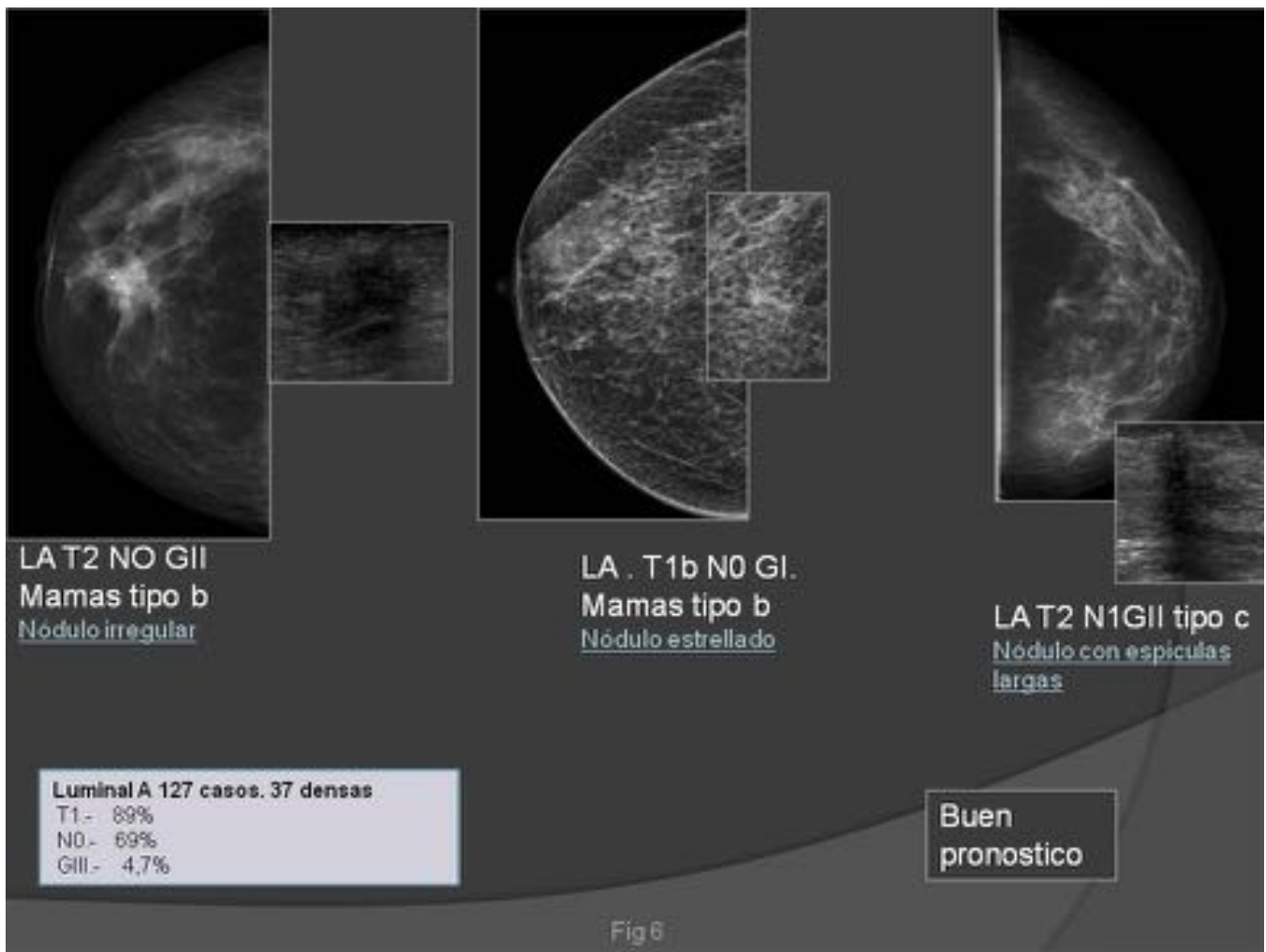
**Fig. 4:** Densidad y subtipos moleculares .



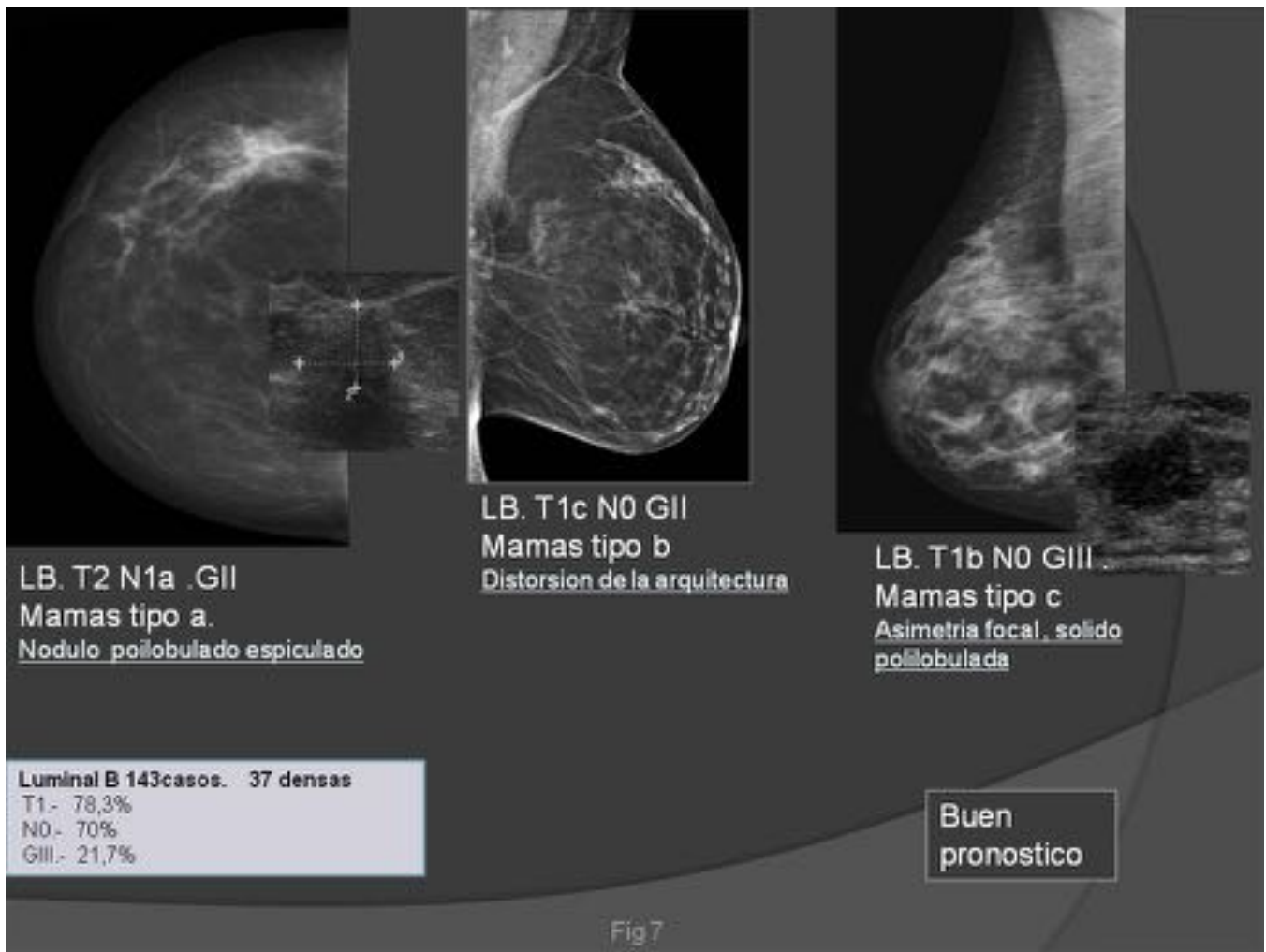


**Fig. 5:** Imágenes de Luminal A

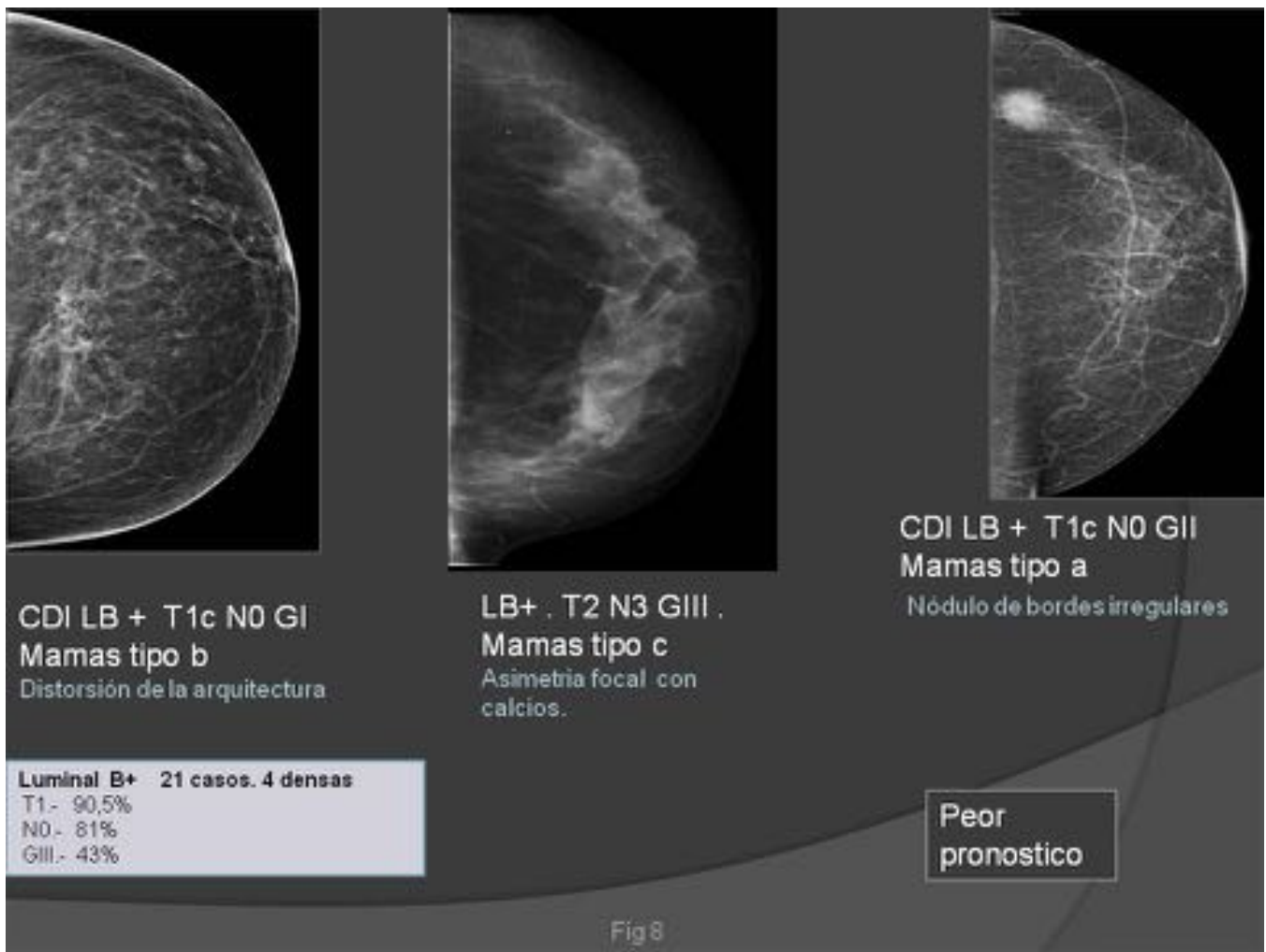




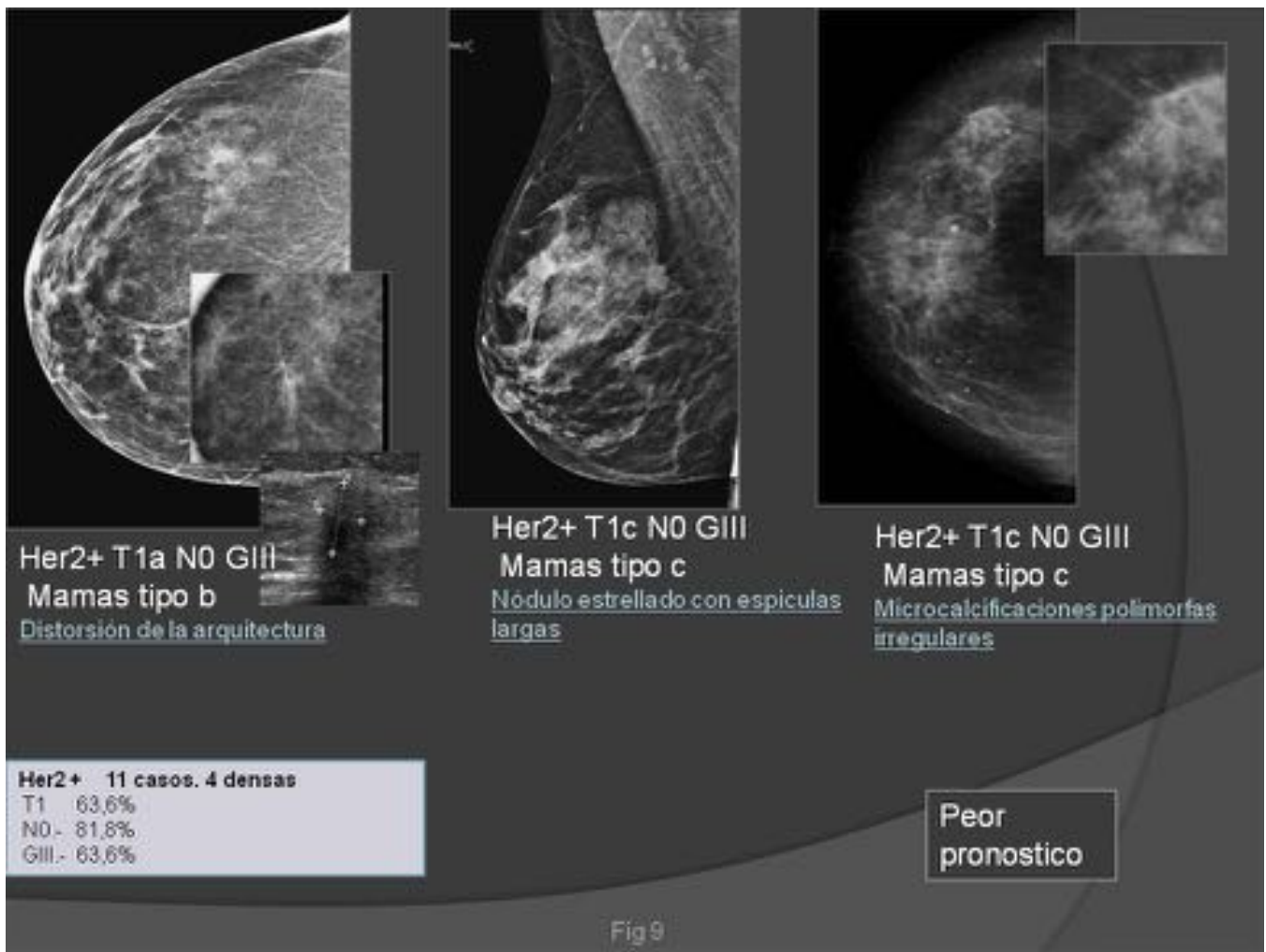
**Fig. 6:** Imágenes Luminal A



**Fig. 7:** Hallazgos por imagen Luminal B



**Fig. 8:** Hallazgos por imagen luminal B +



**Fig. 9:** Hallazgos por imagen en subtipo molecular HER 2+



**Fig. 10:** Hallazgos por imagen del subtipo Triple Negativo

Tabla 3.- Asociación de la densidad mamaria con los parámetros patológicos y fenotipos moleculares.

Subtipo Molecular	Parámetro histológico	Mamas Densas	Mamas no densas	P- valor
LA	T1	88,19%	88,89%	1,000
	N0	70,27%	68,69%	0,8781
	GIII	2,70%	5,56%	0,8708
LB	T1	81,08%	77,36%	0,6381
	N0	64,88%	71,70%	0,4352
	GIII	27,03%	19,81%	0,3581
LB+	T1	100%	88,24%	1,000
	N0	100%	76,47%	0,5455
	GIII	50%	41,18%	1,000
HER2+	T1	75%	36,36%	1,000
	N0	100%	71,43%	0,4909
	GIII	50%	71,43%	0,5758
TN	T1	68,87%	68,75%	1,000
	N0	68,87%	75%	1,000
	GIII	33,33%	50%	1,000

Fig 11. Tabla 3

Fig. 11: Tablas de contingencia ,chi square y test exacto de Fisher's con p valor

## Conclusiones

CONCLUSIONES. Nuestros resultados indican que la densidad mamaria , factor de riesgo para cancer de mama , no se ha comportado como un factor predictor para los distintos subtipos moleculares del cáncer de mama y tampoco hemos encontrado relación significativa de la densidad mamaria como factor de riesgo con los factores pronósticos histológicos del propio tumor.

## Bibliografía / Referencias

- 1.-Kimberly A Bertrand, Rulla M Tamimi<sup>1</sup>, Christopher G Scott , Matthew R Jensen , V Shane Pankratz , Daniel Visscher , Aaron Norman , Fergus Couch, John Shepherd , Bo Fan , Yunn-Yi Chen , Lin Ma , Andrew H Beck, Steven R Cummings, Karla Kerlikowske and Celine M Vachon. **Mammographic density and risk of breast cancer by age and tumor characteristics**: Breast Cancer Research 2013, 15:R104 .
- 2.-Pollan M, Ascunce N, Ederria M, Murillo A, Erdozain N, Ales-Martinez JE, Pastor-Barriuso R:

- Mammographic density and risk of breast cancer according to tumor characteristics and mode of detection: a Spanish population-based case-control study.** Breast Cancer Res 2013, 15:R9. 21.
- 3.-Eriksson L, Hall P, Czene K, Dos Santos SI, McCormack V, Bergh J, Bjohle J, Ploner A: **Mammographic density and molecular subtypes of breast cancer.** Br J Cancer 2012, 107:18–23.
- 4.-M.A.Arrechea Irigoyen, F.Vicente Garcia,A.Cordoba Iturriagagoitia ,B Ibañez Beroiz,M.Santamaria Martinez,F.Guillen Grima . **Subtipos moleculares del cáncer de mama: implicaciones pronósticas y características clínicas e inmunohistoquímicas.** An. An. Sist. Sanit. Navar. 2011, Vol. 34, Nº 2,
- 5.- Antoni S, Sasco AJ, Dos Santos SI, McCormack V: **Is mammographic density differentially associated with breast cancer according to receptor status? A meta-analysis.** Breast Cancer Res Treat 2013, 137:337–347.
- 6.- 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, 18:479–485.
- 7.-Phoebe E, Freer . **Mammographic Breast Density: Impact on Breast Cancer Risk and Implications for Screening.** RadioGraphics 2015; 35:302–315
- 8.- Chen JH, Hsu FT, Shih HN, Hsu CC, Chang D, Nie K, Nalcioglu O, Su MY: **Does breast density show difference in patients with estrogen receptorpositive and estrogen receptor-negative breast cancer measured on MRI?** Ann Oncol 2009, 20:1447–1449.