

## ONCOLOGÍA

# CÁNCER DE MAMA: CARACTERÍSTICAS ANATOMOPATOLÓGICAS

María Auxiliadora Brenes Fernández\*  
Juan Brenes Fernández\*\*  
Catalina Núñez Rodríguez\*\*\*

### SUMMARY

**Breast cancer is a heterogeneous and multifactorial disease in both levels, clinical and pathological. It results from a series of cellular events that produce an abnormally disordered growth of epithelial cells of the mammary ducts and lobules. Worldwide breast cancer is the most frequently diagnosed malignancy among Western women and represents a real public health problem. This review was made in order to update the knowledge about breast cancer as a disease that is constantly evolving and a health problem that does not escape from primary care.**

### INTRODUCCIÓN

A nivel mundial, el cáncer de mama es la patología maligna diagnosticada más frecuente entre las mujeres occidentales y representa un verdadero problema de salud pública, ya que en el 2008 se diagnosticaron 1.384.155 casos nuevos, lo que representa el 23% de todos los casos de cáncer en el mundo<sup>(1, 18, 19)</sup>. En Costa Rica, la situación también es alarmante ya que en su estudio, Ortiz (2005) indica que la tasa de incidencia en el año 2003 llegó a ser del

40.07%, con una mortalidad secundaria a esta patología en el 2005 de un 10.8%, ocupando así el primer lugar en mortalidad por cáncer<sup>(1, 2)</sup>. La edad promedio de presentación de esta neoplasia es de 61 años, siendo las mujeres blancas no hispánicas las que presentan una mayor incidencia de la enfermedad y las mujeres afro-americanas las que poseen una mayor mortalidad<sup>(1, 3, 4, 11)</sup>. En Costa Rica el grupo de edad en la cual aparece el cáncer de mama es entre los 20 años y 75 años, mostrando tres picos de incidencia

\* María Auxiliadora Brenes Fernández. Médico Especialista en Cuidados Paliativos de Adultos. Oncología Médica, Hospital México

\*\* Médico General Ginecología HOMACE

\*\*\* Médico General

Descriptores: Cáncer de mama, Inmunohistoquímica

Key Word: Immunohistochemistry, breast cancer

Correspondencia: Juan Brenes Fernández. Tel.: 8882-9979

Correo electrónico: juankbrenes@gmail.com

a los 20 años, 55 años y 75 años<sup>(5, 20)</sup>. Esta revisión se realizó con el objetivo de actualizar los conocimientos sobre el cáncer de mama, ya que es una patología en constante evolución y un problema de salud que brinda nuevos retos en la atención primaria.

## HISTOLOGÍA

Los carcinomas mamarios son un grupo de tumores derivados de las células epiteliales del parénquima mamario, particularmente de las células de la unidad terminal ducto-lobular. Estas neoplasias se caracterizan por la invasión a tejidos vecinos y regionales. La clasificación más ampliamente utilizada para esta patología es la de la Organización Mundial de la Salud (O.M.S) presentándose en orden de frecuencia el carcinoma ductal (40-75%), lobulillar (5-15%), tubular (1-4%), mucinoso (5%) medular (2-5%), papilar (1%) y metaplásico (<1%)<sup>(7, 9, 12, 26)</sup>. El carcinoma ductal infiltrante corresponde al tipo histológico más común y su diagnóstico se realiza principalmente por descarte ya que no corresponde a ninguna de las categorías anteriores o no es especificado como otra forma de cáncer de mama infiltrante. La necrosis es rara pero la invasión a ganglios linfáticos puede estar presente. El carcinoma lobulillar infiltrante es el siguiente tipo en frecuencia. Estos tumores tienden

a ser agresivos y multicéntricos, dando metástasis a distancia. También pueden ser bilaterales en el 35-59% de los casos y el riesgo de desarrollar carcinoma contra lateral es aproximadamente 10 veces mayor en las mujeres premenopáusicas. Un tumor maligno de crecimiento lento y menos agresivo que el carcinoma de mama ductal infiltrante, es el carcinoma medular que está compuesto de estroma fibroso, cordones y masas de células grandes bien circunscritos<sup>(7, 9, 12, 26)</sup>. Otro tipo es el carcinoma tubular, que se caracteriza por ser bien diferenciado, con pobre potencial metastásico debido a su patrón de crecimiento no agresivo y posee un excelente pronóstico. Se presenta en edades más tardías y el compromiso de ganglios axilares se reporta en un 10 % de los casos. El tipo de neoplasia que se presenta en mujeres de edad avanzada es el carcinoma mucinoso o coloide. Este tumor se caracteriza también por coexistir con una gran duración de los síntomas, posee un crecimiento escaso y baja incidencia de infiltración a ganglios axilares; la necrosis, reacción celular y la invasión linfática son raras es por ello que se asocia a un pronóstico favorable de sobrevida. El carcinoma papilar corresponde a un grupo predominante no invasivo y raro con una baja incidencia de invasión y metástasis a ganglios

linfáticos regionales. Un grupo heterogéneo es el carcinoma metaplásico, que se caracteriza por haber perdido la similitud con la célula epitelial. Este tipo de neoplasia tiene relación con los tumores triple negativos<sup>(7, 9, 12, 26)</sup>.

## INMUNOHISTOQUÍMICA

La Inmunohistoquímica (IHQ) es un procedimiento especial de coloración con tinta que se realiza del tejido mamario canceroso fresco o congelado extirpado. Se utiliza para determinar si las células cancerosas poseen receptores HER2 y receptores hormonales en su superficie, lo que permite orientar al especialista sobre el tratamiento óptimo para cada paciente y posee la capacidad de indicar el pronóstico del mismo. Los receptores de estrógeno (RE) y progesterona (RP) corresponden a una serie de proteínas que se localizan en el núcleo de la célula del epitelio glandular de la mama y de las células tumorales los cuales forman complejos que desencadenan reacciones del ADN, lo que conlleva a la diferenciación y proliferación celular. Es importante recalcar que el 75% de los tumores de mama posee estos receptores hormonales positivos<sup>(12)</sup>. El factor de crecimiento epidérmico humano (Her-2/neu) también conocido como ErbB2, es un protooncogén localizado en el cromosoma

17, que se caracteriza por ser un diferenciador de anticuerpos monoclonales de CD340 y p185. En el caso del cáncer de mama éste se puede encontrar sobre expresado, alterando el crecimiento de las células lo que concierne mayor agresividad al tumor. Aproximadamente el 15% de los tumores presenta Her-2 enriquecido o sobre expresado <sup>(12)</sup>. Finalmente existe un porcentaje restante de aproximadamente un 10% que no expresan receptores hormonales ni el factor de crecimiento epidérmico. Perou (2000), estudió los diferentes fenotipos y logro identificar cuatro subtipos moleculares del cáncer de mama que se relacionan con la Inmunohistoquímica tumoral, esto grupos son diferentes tanto en su pronóstico como en su tratamiento <sup>(6, 8, 15, 17, 21,22, 23)</sup>.

Grado	Puntaje	Sobrevida 5 años
Grado I (bien diferenciado)	3 a 5	86%
Grado II (moderadamente diferenciado)	6 a 7	70%
Grado III (pobrementemente diferenciado)	8 a 9	57%

tumor es un factor importante para determinar el pronóstico del paciente, pues ha demostrado tener valor predictivo en la supervivencia del mismo. El sistema de Scarff-Bloom-Richardson modificado es el método de gradificación histológica que se utiliza actualmente y consta de los siguientes parámetros: la formación de túbulos, el pleomorfismo o grado nuclear y el número de mitosis. Con base en lo anterior la calificación menor es de tres y la mayor de nueve <sup>(7, 12, 24)</sup>.

tumorales locales, junto con un menor intervalo libre de enfermedad y una supervivencia global más corta del paciente <sup>(7,12, 24)</sup>.

## TAMAÑO TUMORAL (T)

El tamaño tumoral se considera el principal factor pronóstico en ausencia de afectación ganglionar. Está relacionado con el riesgo de desarrollar metástasis ganglionares y con el riesgo de recurrencia, por ello el riesgo de recidiva tumoral se multiplica cuando coexisten ambos factores <sup>(13)</sup>. Este es un parámetro que se puede obtener de la práctica clínica, los estudios radiológicos como la mamografía y/o el ultrasonido, o mediante estudios patológicos como la biopsia. Para poder obtener el tamaño tumoral más adecuado, la lesión se debe medir en dos dimensiones, siendo la mayor la que se toma como referencia para la estadificación. Es importante tomar en cuenta que se debe tratar de correlacionar el tamaño macroscópico con el microscópico <sup>(10)</sup>. La clasificación

<b>Luminal A/B</b>	RE (+), RP (+/-), Her-2 (+/-) CK7, CK8,CK18
<b>HER-2 like</b>	RE (-), RP (-), Her-2 (+)
<b>Basal like (triple negativo):</b>	RE (-), RP (-), Her-2 (-) CK5, CK6,CK14, CK 17 Her-1, vimentina, p-caderina, aB cristalina, careolinas 1 y 2 y Ki67 alto
<b>Normal o Breast-like</b>	RE (-), RP (-) y por expresar un gran número de genes propios del epitelio mamario normal.

## GRADO DE DIFERENCIACIÓN TUMORAL

El grado histológico de cada

Según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se distinguen tres grados. Un alto grado histológico se ha relacionado con mayor frecuencia de metástasis, y recurrencias

se basa en el tamaño del tumor medido en milímetros y en el caso de no encontrarse tumor después de una biopsia previa se puede clasificar como T0 o si el tamaño no se pudo determinar por completo, se señala como TX. El riesgo de recidiva aumenta de forma lineal con el tamaño del tumor, donde por ejemplo T1 tiene un riesgo de recurrencia a cinco años del 11%, T2 del 22% y el T3 del 24% (7, 12).

## INVASIÓN GANGLIONAR (N)

La afectación de los ganglios axilares es el mejor factor pronóstico, siendo el más representativo de recurrencia y supervivencia en pacientes con cáncer de mama en estadio temprano (tumores no metastásicos). Para establecer el estado de afectación ganglionar axilar se requiere que sea revisado un número importante de estos. En la actualidad se considera que una disección de axila es adecuada si incluye como mínimo 15 ganglios de los 3 niveles axilares (7, 12, 16). El pronóstico está relacionado con el número de ganglios afectados, así el 70% de las pacientes con ganglios axilares positivos recurrirán entre los 5-10 años posteriores; mientras que aquellos con ganglios axilares negativos, solo recidivarán en ese mismo

período en un 20-30% de los casos. El número de ganglios afectados también es importante porque aquellas pacientes con cuatro o más ganglios afectados tienen un peor pronóstico. En el caso de los tumores triples negativos los estudios no son concluyentes en lo que respecta al grado de afectación ganglionar. Aun así se mantiene la teoría de que la afectación ganglionar es menor en este grupo de tumores (14, 27).

## CONCLUSIÓN

La importancia de abordar las características tumorales radica en la posibilidad de predecir el pronóstico de las pacientes con cáncer de mama, para esto se toma en cuenta: el tamaño tumoral, la Inmunohistoquímica, el tipo histológico, el grado de diferenciación histológica, el grado de afectación axilar y el estadiaje que se le da finalmente a todos los tumores, ayudando a predecir la sobrevida general de la paciente. Además es importante tipificar el tumor mediante Inmunohistoquímica para brindar el tratamiento adecuado para cada caso y de esta forma mejorar la sobrevida.

## RESUMEN

El cáncer de mama representa una enfermedad heterogénea y multifactorial tanto a nivel clínico

como patológico. Es el resultado de una serie de fenómenos celulares que producen un crecimiento anormalmente desordenado de las células epiteliales de los conductos y lobulillos mamarios. A nivel mundial, el cáncer de mama es la patología maligna más frecuentemente diagnosticada entre las mujeres occidentales y representa un verdadero problema de salud pública. Esta revisión se realizó con el objetivo de actualizar los conocimientos sobre el cáncer de mama, ya que es una patología en constante evolución y un problema de salud que no escapa de la atención primaria.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Agency for Research on Cancer (IARC). Globocan International 2008. [consultado el 17/2/2012 a las 6:00p m.]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/>.
2. Agudelo B M. Niveles, tendencia e impacto de la mortalidad por cáncer de mama en Costa Rica según provincias, 2000-2009. Población y Salud en Mesoamérica. Vol 9, Nº 1, art 4, jul-dic 20011. Pp 1-14.
3. American Cancer Society. Breast Cancer Facts & figures 2011-2012. Atlanta: American Cancer Society, Inc. p. 1-8. Disponible en: [www.cancer.org](http://www.cancer.org)
4. American Cancer Society. Datos y Estadísticas sobre el Cáncer entre los Hispanos/Latinos 2009-2011. Atlanta: American Cancer Society, Inc. 2009. Archivo pdf. p. 2 [consultado el 24 de febrero del 2012, 5:00 a m.] Disponible en: [www.cancer.org/statistics](http://www.cancer.org/statistics)
5. Aparicio LI A, Morera SM. Patrones geográficos de incidencia y mortalidad evitable por cáncer de mama en Costa Rica. Rev Costarr Salud Pública 2009. Vol 18, No1-enero-julio 2009. Pp 43-47.
6. Blows FM, et al. Subtyping of breast

- cancer by Immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: a collaborative analysis of data for 10,159 cases from 12 studies. *PLOS med* 2010; 7(5): e 1000279
7. Burstein HJ, Harris JR and Morrow M. Malignant Tumors on the breast. In: de Vita, Hellman, Rosenberg, and editors. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*. 8a Ed. Philadelphia: Lippincott-Williams. pp. 1606-1654; 2008.
  8. Del Casar JM, et al. Characterization of breast cancer subtypes by quantitative assessment of biological parameters: relationship with clinic pathological characteristics, biological features and prognosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 141(2): 147-52.
  9. Fauci SA, et al. Harrison. Principios de Medicina Interna, 17ma edición. Editorial Mc Graw Hill, México, 2009. Cap. 86, pp.: 563-570.
  10. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D y cols. Prognostic factors in breast cancer. *College of American Pathologists. Consensus Statement* 1999. *Arch Pathol Lab Med* 1999; 124: 966-78
  11. GAMO. Tercera revisión de Consenso Nacional sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama. 2008; 7 (supl 6), p7.
  12. Gómez A., Rodríguez CA. Cáncer de mama. En JJ Cruz Hernández, CA Rodríguez, E del Barco, editores: *Oncología Clínica*, 4a Ed. Editorial Nova Sidonia. Madrid, España. 2008, pp. 338-369.
  13. Michaelson JS, et al. The effect of tumor size and lymph node status on breast carcinoma lethality. *Cancer* 2003; 98(10):2133-43.
  14. Millar EK, et al. Prediction of local recurrence, distant metastases, and death after breast-conserving therapy in early-stage invasive breast cancer using a five-biomarker panel. *J Clin Oncol* 2009; 27(28):4701-8.
  15. Millikan RC, et al. Epidemiology of basal-like breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 109 (1): 123-39.
  16. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) ®. Breast Cancer. Versión 1. 2012. NCCN. org [consultado el 15 abril 2012, 16 hrs]. Disponible en: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf).
  17. Nielsen TO, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10(16): 5367-74
  18. Organización Mundial de la Salud. Cáncer. Centro de prensa, Nota descriptiva N° 297, febrero de 2012, WHO [consulta el 17 de feb. de 12. 8:45]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/index.html>.
  19. Organización Mundial de la Salud. Cancer mortality and morbidity, Global Health Observatory (GHO), WHO. [consultado el 17 de feb. de 12, 8:39]. Disponible en: [http://www.who.int/gho/ncd/mortality\\_morbidity/cancer/en/index.html](http://www.who.int/gho/ncd/mortality_morbidity/cancer/en/index.html).
  20. Ortiz B A, Vargas AR, Muñoz LG. Incidencia y Mortalidad del Cáncer en Costa Rica 1990-2003. Ministerio de Salud, San José – Costa Rica, julio 2005.
  21. Parker JS, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol* 2009; 27(8):1160-7.
  22. Perou CM, et al. Molecular portraits of human breast tumors. *Nature* 2000; 406(6797): 747-52.
  23. Rakha EA, Ellis IO. Triple-negative/basal-like breast cancer: review. *Pathology* 2009; 41:40-47.
  24. Rosen, PP. Rosen's breast pathology, 2da edición, 2001. Editorial Lippincott Williams and Wilkins, USA. Cap 14, pp.: 325-356.
  25. Sorlie T, et al. Predictors of satisfaction with surgical treatment. *Int J Qual Health Care* 2000; 12(1): 31-40.
  26. Tavassoli FA, Devilee P, Eds. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. IARC Press, Lyon 2003.
  27. Voduc KD, et al. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol*; 28(10): 1684-91.