

TUMORES MALIGNOS DE MAMA

INTRODUCCIÓN

Los tumores de mama constituyen un 10-20% de la patología mamaria. Se trata de un proceso cada vez más frecuente. Se trata de una patología importante pues es el tumor más frecuente en la mujer, representando el 25-30% de los tumores.

Los tumores malignos de mama llevan asociadas fuertes connotaciones de ansiedad por varias razones:

1. Hace años el Ca de mama era un cáncer mortal (por ejemplo “experiencia de middle-sex” → mujeres portadoras de cáncer de mama que rechazaron el tratamiento de la época, que era quirúrgico, y todas las mujeres murieron)
2. Es una patología que afecta a un órgano relacionado con la belleza, femineidad, maternidad, lactancia, sexualidad... Es un Ca que produce temor por los posibles efectos del tratamiento, ya que en el siglo pasado, la cirugía era mutilante y con muchos efectos secundarios. Actualmente se teme a la QT, RT y los efectos de la cirugía también.
3. Frecuencia va en aumento
4. Se encuentran factores etiopatogénicos de tipo genético/hereditario, importantes desde el punto de vista clínico. En este sentido como veremos a lo largo del tema es importante el conocimiento de los antecedentes familiares y personales, que nos van a permitir instaurar programas de diagnóstico precoz (screening) e incluso “profilaxis” Ca mama, es decir, diagnóstico previo a la aparición de síntomas.
5. Hace años el Ca de mama tenía muy mal pronóstico. En la actualidad la mortalidad está disminuyendo y la mejoría del pronóstico se debe a que se identifican antes las lesiones, cuando estas son de menor tamaño, utilizando técnicas diagnósticas más eficaces e instaurando un tratamiento eficaz más dirigido y precoz. Esto se demuestra porque en los años 50-60 más del 50% de los Ca de mama se diagnosticaban con tumores de gran tamaño o avanzados; sin embargo actualmente > 85% se identifican en etapas precoces y se trata generalmente de tumores pequeños con escasa o nula afectación ganglionar.
6. Otro aspecto importante es que en el tratamiento del Ca de mama durante muchos años existieron muchas contradicciones, sin embargo actualmente no existe tal controversia entre cirugía, RT y QT y el tratamiento está perfectamente estandarizado. No hay discusiones y se trata por tanto de un tratamiento multidisciplinar con cirugía, QT, RT, hormonoterapia... Además el tratamiento actualmente se adapta a las características de cada tumor y cada caso. No existe un tratamiento único, sino que este es individualizado en función de diferentes parámetros como la edad del paciente, las características tumorales, la extensión del tumor, la existencia o no de

determinados receptores, la sensibilidad a determinados QT, etc...lo que hace que el tratamiento sea más eficaz en nuestros días.

EPIDEMIOLOGÍA

Afecta entre **100-150/100.000 habitantes**; con algunas variaciones en función de varios criterios. La mayoría se da en **mujeres (99%), pero existe un 1% en hombres** (*se darán en otra clase los tumores varón*).

Se dice que 1 de cada 12 mujeres sufrirá Ca de mama a lo largo de su vida. Esto se relaciona con la edad: a mayor edad → mayor probabilidad de Ca mama. Es raro en mujeres menores de 30 años, aumentando progresivamente la **frecuencia máxima entre los 45-65 años** (media de edad → 60-62 años).

Es el tumor más frecuente en la mujer y constituye la primera causa de muerte dentro de la patología de la mujer. Algunos grupos de mujeres tienen mayor probabilidad de desarrollar un Ca de mama, relacionada con características de su vida sexual/hormonal activa. El Ca de mama es más frecuente en nulíparas, solteras, mujeres con menarquia precoz, menopausia tardía y aquellas que no han tenido embarazos ni lactancia.

Otro factor que influye en su aparición es la **situación geográfica** (más frecuente en Occidente, raro en Oriente), **etnia** (esto de la mayor frecuencia racial hace referencia a las diferentes poblaciones raciales en EEUU, porque es en este país donde se han hecho los mejores estudios al respecto así → es >hispanos > afroamericanos >asiáticoamericanos), **clase social** (más frecuente en clases sociales altas)...

ETIOPATOGENIA o factores de riesgo

Existen numerosos factores que influyen directamente en su aparición. En casos concretos de Ca en una sola persona es difícil determinar qué factor interviene o no, pero no obstante podemos señalar **cuatro grandes grupos de factores etiopatogénicos**, que influyen claramente en su aparición y que se pueden dar incluso de forma simultánea (es decir, que pueden afectar varios de ellos a la vez, no tienen por qué ser todos).

- **Factores genético/hereditarios**
- **Factores de tipo ambiental** (*entendido globalmente*)
- **Factores hormonales**
- **Patología mamaria**

A continuación comentamos ampliamente cada uno de ellos.

- **Factores genéticos hereditarios:**
 - Diferencias raciales
 - Grupos sanguíneos: grupo A tiene mayor incidencia de cáncer en personas mayores y grupo O en cánceres de mama de personas jóvenes

- Antecedentes familiares positivos, en este cáncer cada vez es más importante la presencia de antecedentes familiares. Hay una alta incidencia que oscila entre el 8-30% de los pacientes con HF de cáncer de mama o tanto en su madre o en familiares de primer grado. Además si hay antecedentes la persona que sufre el cáncer tiene una tendencia de sufrirlo a una edad más temprana de lo que lo sufrieron sus familiares y con más frecuencia aparecen tumores múltiples o multicéntricos.

En esta situación se ha visto también que en los portadores de cáncer de mama muchos familiares no necesariamente de primer orden ni sexo femenino sufren tumores similares tanto de mama, ovario, próstata, leucemias, linfomas. Por lo que favorece la aparición de este cáncer parece estar también relacionado con otros cánceres.

En un 5-10% de estos tumores parece que hay un factor de naturaleza hereditaria que se transmite sin duda alguna a la descendencia. Cuando hablamos de un cáncer de mama hereditario hablamos que hay alteraciones de una serie de genes concretamente del BRCA1 y del BRCA2, hay otros pero estos son los más importantes. Estos dos son genes supresores y se sabe que cuando se identifica la mutación en estos dos genes, se eleva significativamente la probabilidad de sufrir el cáncer de mama.

Si en un estudio de la población se identifican mutaciones en estos genes hay una probabilidad entre el 50-85% de los casos de sufrir un cáncer de mama.

Esta alteración genética podría explicar las diferencias raciales, se ha visto en un grupo de judíos Askenazis tienen en un 8.5% de su población alteraciones de estos genes, en el ambiente americano, la población hispana se encuentra en el 3.5% de la población,, en la población afroamericana en el 1.5% y en la asiática americana en el 0.5%. Esto explica porque es más frecuente en unos grupos raciales que en otros.

La alteración de estos genes también da riesgo de cáncer de mama en hombres, de ovario, de páncreas, de próstata... por lo que son genes muy relacionados con la patología tumoral.

Con cierta frecuencia los cánceres de mama asientan en sujetos con enfermedades hereditarias o síndromes hereditarios raros como la poliposis de Peutz-Jegher, cáncer gástrico difuso hereditario (alta incidencia Ca de mama), el síndrome de Linn-Fraumeni (alteraciones en el gen p53), etc.

- Se han demostrado alteraciones genéticas en los cánceres de mama, en muchos genes siendo los más importantes los antes mencionados pero también el Her2, K-ras, p-53.
- Este grupo de factores etiopatogénicos se descubre hasta en un 35% de los pacientes con cáncer de mama.
- **Patología mamaria:** mastitis, malformaciones, displasias, fibroadenoma... no se consideran factores de riesgo. Pero se considera que empieza a haber un riesgo en todas las situaciones donde hay hiperplasia celular, aumento de la producción del epitelio glandular o ductales (tubular), ejemplo en las adenosis que hay mayor producción celular si que se considera un factor de riesgo. Sobre todo se consideran de

riesgo la presencia de hiperplasias atípicas, si no hay hiperplasia y menos aun atípica la probabilidad de malignidad es rarísima.

- **Factores ambientales:**

- Infecciones víricas, parte de que en muchos canceres de animales se han encontrado virus en los tejidos tumorales, además en algunos estudios en humanos se encontraron virus en la leche de las madres portadoras de cáncer de mama, esto dio lugar a una teoría vírica o teoría láctea, siendo estos posiblemente responsables en la aparición de canceres de mama e incluso canceres en las hijas por pasar los virus por la leche a las hijas en su alimentación.
Se llevo a decir que cuando en la leche no se encontraban virus el riesgo para la niña era menor. Aunque todo esto es una teoría.
- Antecedente de 15-30 años anteriores de radioterapia de toras (cáncer de mama, pulmón..) puede facilitar la aparición de un cáncer de mama
- Traumatismos, esta teoría hoy día esta eliminada
- Alimentación, se considera que una alimentación rica en grasas o azucares industriales o elaborados facilita su aparición, el consumo de alcohol aumenta el riesgo.
- Actividad física, el sedentarismo y la obesidad son factores etiopatogenicos en su aparición, pero actividad física y normalidad del peso son factores protectores.
- Factores químicos: cremas, pigmentos, pinturas... pero lo mas importante es la ingesta de estrógenos, es el factor químico mas importante.

- **Factores hormonales** (muy importantes): es evidente su influencia porque es un tumor hormono dependiente, tiene receptores hormonales.

- Relacionado con la prolactina
- Consecuencia de déficit de andrógenos
- El mas importante es la situación de hiperestrogenismo o hiperestronismo, es decir la acción de los estrógenos. Debemos considerar dos situaciones: la ingesta externa o la producción endógena.
 - Estrógenos endógenos: explica porque el cáncer de mama es mas frecuente en personas sin haber tenido embarazos, con menarquia temprana, menopausia tardía, personas que no lactan... porque todo estos indica periodos de actividad estrogenica, por lo que cuanto mas largo sea este periodo mayor probabilidad hay de una influencia negativa por lo estrógenos.
Este mismo mecanismo explicaría la obesidad y el alcohol, en la grasa se acumulan los estrógenos por lo que mantiene su acción, ademas en la grasa se trasforman los andrógenos en estrógenos, por lo que a mas grasa mas trasformación de andrógenos en estrógenos. El alcohol se dice que produce una elevación de los niveles de estrógenos
Esto mismo pero al contrario lo haría la actividad física que reduce el nivel de estrógenos.
 - Estrógenos exógenos: son administrados externamente, estos pueden provocar cáncer debido a:
 - Provocación de cáncer de mama en animales con administración de estrógenos

- Pacientes varones tratados del cancer de próstata con estrógenos para inhibir a los estrógenos tienen riesgo de sufrir un cáncer de mama
- La toma de estrógenos se considera uno de los responsables del desarrollo de este cáncer, toma de dos métodos:
 - Anovulatorios, aumento de riesgo, parece ser que este riesgo se mantiene solo mientras la toma del fármaco y al dejar el fármaco cesa el riesgo
 - Ingesta de estrógenos para tratamiento de la menopausia, su administración era para disminuir los síntomas de la menopausia, hoy día ya no se usan.

Anatomía patológica o tipos histológicos:

Son tumores duros, fibrosos de bordes irregulares y que suelen infiltrar tejidos vecinos. El tamaño del nódulo es variable, hoy día se suelen diagnosticar cuando aun son nódulos incluso microscópico, el número también puede ser variable es más común que sean únicos pero en una proporción del 20-40% en algunas series puede ser múltiple y entre un 10-20% puede ser bilateral.

Localización:

- La mayor parte de las veces el tumor se sitúa en el cuadrante superior externo de la mama, más del 55% están en esta localización.
- Un 20% son de localización central
- Inferior interno, superior internos y inferior externo son un 10%.

Son tumores que en su crecimiento pueden afectar a piel, pezón, areola o si son profundos pueden afectar a aponeurosis o músculos pectorales o incluso a la pared torácica, siendo esto hoy día excepcional por su pronto diagnóstico.

Desde el punto de vista histológico, hay varias clasificaciones:

- Células de las que provienen:
 - Epiteliales: la mayor parte se originan en el epitelio, son el 95% de los tumores. Por lo que debemos de pensar casi siempre en un carcinoma
 - Otros tejidos: que representan un 5%, entre los cuales están los sarcomas, los linfomas y otras formas más raras.
- Localización de la que provienen:
 - Carcinoma ductal, provienen de los ductos, son el 90%
 - Carcinoma lobulillar, son el 10%, que provienen del acino.
- Se subdividen a su vez en función de su grado de invasión:
 - In situ, no invasivos o no infiltrantes: no sobrepasan la membrana basal, el epitelio es tumoral pero no lo sobrepasa
 - Invasivos o infiltrantes: son la gran mayoría, son tumores en los que el crecimiento tumoral rompe la membrana basal invadiendo los tejidos vecinos.

Otra clasificación:

1. **CARCINOMAS IN SITU:**

No invasivo 6-20% de dos tipos según el epitelio. Estas formas in situ hoy día respetan el 50% de los diagnósticos en screening de cáncer de mama, antes de que den síntomas. En situación donde ya un tumor da clínica este grupo de tumores insitu corresponde solo a un 20% (ya que cuando dan clínica normalmente suelen ser tumores avanzados)

- **Intraductal o ductal insitu** 5-15%: crecimiento dentro del conducto sin rotura de la mb basal, entre el 40-80% de los carcinomas ductales insitu son múltiples en la misma mama o en la otra encontrándose en un 20-40% bilaterales. Dan lugar a microcalcificaciones, son tumores muy pequeños que no se ven, pero podemos verlo debido a la calcificación (ya que es tan pequeño que no hay nódulos). Este tipo pueden evolucionar a formas invasivas 1/3 de ellos entre 20-25 años se transformaran en forman invasivas.
La tasa de recidiva de estos es muy alta por lo que hay que hacer tratamientos agresivos, pero por otro lado son tumores de buen pronóstico, con una tasa de supervivencia muy elevada.
- **Intralobular o lobular insitu** 1-5%: características similares al anterior, siendo este menos frecuente,, es muy pequeño, no se diagnostica ni radiológica ni clínicamente ni palpable. La probabilidad de microcalcificación es muy baja. Tiene mayor tasa de multiplicidad (80%) y bilateralidad (mas de 50%) que el anterior. Este tipo de tumores son hallazgos, no se saben que existe hasta que se intervine. Algunos autores los consideran lesiones premalignas