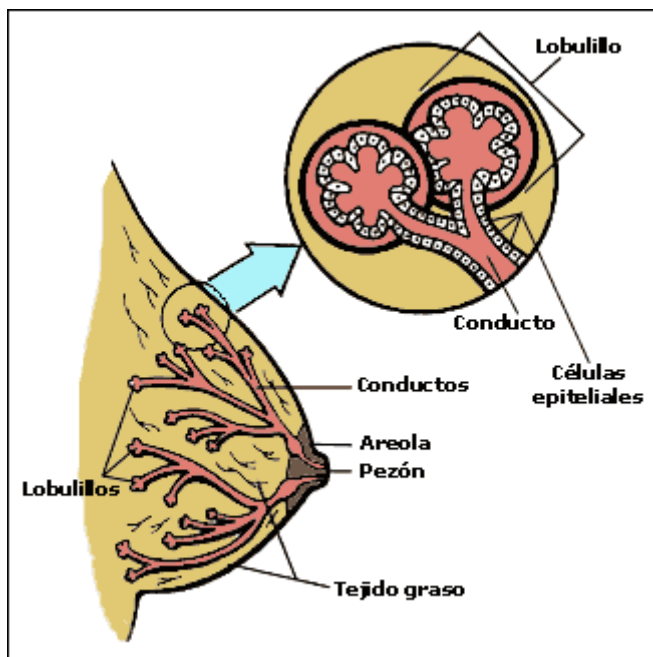


CÁNCER DE MAMA

DEFINICIONES PREVIAS

La **glándula mamaria**, situada dentro de lo que en anatomía corporal se denomina **mama**, está constituida por un sistema confluyente de conductos que progresivamente aumentan sus calibres, hasta terminar desembocando en el vértice del **pezón**, a través de 10-15 colectores finales, denominados **conductos galactóforos**, ya que por ellos se conduce al exterior la producción ocasional de leche.

Los *conductos galactóforos* reciben la secreción láctea de los **conductos**



segmentarios, los cuales la recogen, a su vez, de una serie de **conductos sub-segmentarios**. A estos conductos abocan los llamados **conductos terminales**, cada uno de los cuales drena tan solo un **lobulillo**: son numerosos los **conductillos** o **ácinos** contenidos en cada *lobulo* que desembocan en un *conducto*

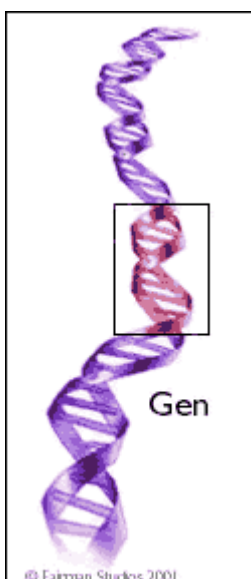
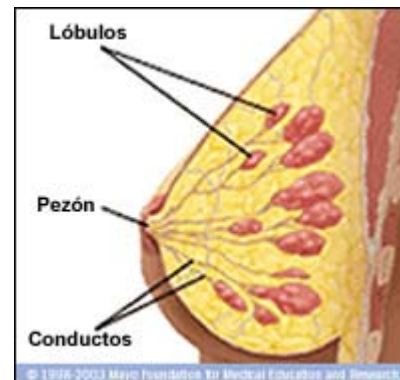
terminal. Los *conductillos* o *ácinos* contenidos en cada *lobulillo* están tapizados interiormente por **células epiteliales**, que son las responsables de la secreción de la leche.

Los *lobulillos* se agrupan formando **lóbulos**, de los que cada mama contiene entre 15 a 20, dispuestos como los pétalos de una margarita. Toda esta red de conductos está soportada por una capa de tejido conjuntivo denominada estroma.

Los espacios entre *lóbulos* y *conductos* del tejido mamario está rellenos de **tejido graso**, a la que corresponde entre el 80% y el 85% de la mama durante la edad reproductiva de la mujer.

CÁNCER DE MAMA

El **cáncer de mama** es un **adenocarcinoma** (es decir, un tumor originado en células de una glándula) que se inicia en las *células epiteliales* que tapizan los *conductos terminales* y los *ácinos*: algunas de estas *células epiteliales* comienzan a dividirse a mayor velocidad que las células epiteliales normales, transformándose en **malignas** y **agresivas**, y pueden extenderse por la propia mama y, siguiendo el curso de los vasos por donde circula la *linfa* (vasos linfáticos) y/o de los vasos sanguíneos, originar "colonias" de **células malignas** en los **ganglios linfáticos**, y en otros lugares del cuerpo, en los que se desarrollan **metástasis** del tumor primario. El tipo más común de **cáncer de mama** se origina en las *células epiteliales* que tapizan la luz de los *conductos terminales*, aunque también puede originarse a partir de las células que tapizan los *conductillos* o *ácinos*, en el interior del *lobulillo*.



Aunque en la mayoría de los casos no está claro cual es el estímulo que pone en marcha el **crecimiento anormal de las células epiteliales de la mama**, sí se sabe que entre el 5% y el 10% de los **cánceres de mama** son hereditarios: defectos en uno de los dos genes, el **BRCA 1** (siglas de Breast Cancer Gene 1) o el **BRCA 2** (Breast Cancer Gene 2), colocan a una mujer en grave riesgo de desarrollar un **cáncer de mama** y un **cáncer de ovario**. No obstante, la mayoría de las mutaciones genéticas relacionadas con el cáncer de mama no son heredadas, sino que se desarrollan durante la vida.

FRECUENCIA



Según datos de la *American Cancer Society* (Asociación Americana del Cáncer) para el año 2005, se estima que durante este año ocurrirán en los EE.UU. 211.240 nuevos casos de **cáncer de mama** entre las mujeres norteamericanas. La **incidencia** (*número de casos de una enfermedad en una población determinada*) de **cáncer de mama** ha aumentado llamativamente desde los años 80 debido al uso frecuente de la mamografía.

El **cáncer desarrollado en la mama masculina** es muy poco frecuente (unos 1.700 casos son esperados para 2005 en los EE.UU.).

Las muertes por **cáncer de mama** previstas para el año 2005 son 40.410 en las mujeres y 460 en los hombres.

FACTORES DE RIESGO

1. Factores que lo incrementan

Mientras algunos **factores de riesgo**, tales como **edad**, **sexo** e **historia familiar**, no pueden ser modificados, otros (*entre los que se incluyen el **tabaco** y una **dieta inapropiada***) si pueden ser controlados. El **sexo femenino** es el mayor factor de riesgo para el **cáncer de mama**, como lo demuestra que éste tipo de cáncer sea 100 veces más frecuente en la mujer que en el hombre.

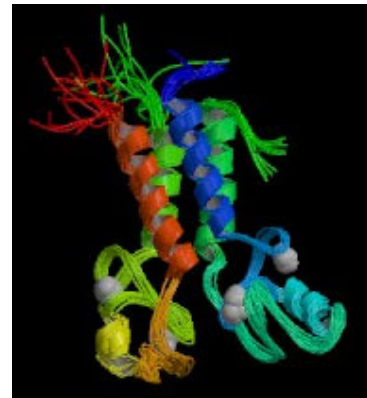


- **Edad:** Las probabilidades de desarrollar un cáncer de mama se incrementan con la edad. El cáncer de mama afecta raras veces a mujeres con menos de 25 años de edad, mientras que casi el 80% de los casos se desarrollan en mujeres mayores de 50 años.

■ **Historia personal:** Si una mujer ha padecido un cáncer de mama, aumenta el riesgo de que desarrolle un cáncer en la otra mama.

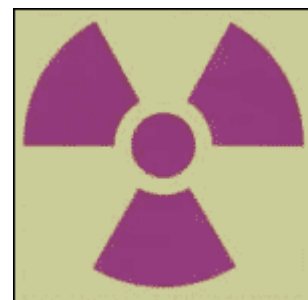
■ **Historia familiar:** La probabilidad de que una mujer desarrolle un cáncer de mama se incrementa significativamente si familiares muy cercanos (madre, hermana o hija) ha padecido un cáncer de mama o de ovario, o ambos. En las mujeres con una fuerte historia familiar de cáncer de mama y/o de ovario se recomienda investigar la existencia de mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2.

■ **Predisposición genética:** Entre el 5% y el 10% de los cánceres de mama son heredados. En las mujeres con mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 se incrementa el riesgo de desarrollar un cáncer de mama (entre un 35% y un 85%). En circunstancias normales, cuando no están mutados, los genes BRCA1 y BRCA2 protegen a la mujer del cáncer de mama mediante la expresión de unas proteínas que previenen que las células crezcan de manera anormal. Pero si estos genes sufren una mutación, los genes dejan de ser efectivos en la protección del cáncer.



Entre el 15% y el 20% de los cánceres de mama con capacidad invasiva son positivos respecto al gen HER2. Esto quiere decir que en estas pacientes el gen HER2/neu, está amplificado y/o "sobreexpresa" la proteína que conforma el receptor HER2 en la membrana celular; tanto la "amplificación" del gen como la "sobreexpresión" de la proteína tienen lugar durante la fase inicial ("in situ") del desarrollo del tumor.

■ **Exposición a radiaciones:** En las mujeres que han recibido radioterapia sobre la pared del tórax durante la infancia o la adolescencia, se incrementa el riesgo de desarrollar un cáncer de mama.



■ **Obesidad:** La relación entre exceso de peso corporal y cáncer de mama es compleja. El riesgo aumenta cuando la ganancia de peso se ha producido en la menopausia y, de modo especial, si la grasa se acumula con preferencia en el tronco.

■ **Exposición a estrógenos:** Mientras más tiempo ha estado el organismo de una mujer (y concretamente la mama) sometida a la acción de los estrógenos (*todas aquellas sustancias que poseen la capacidad de estimular en los animales hembras el estro, es decir la fase del ciclo sexual caracterizada por su disponibilidad frente al macho, denominada también periodo de celo*), mayor es el riesgo de que desarrolle un cáncer de mama. Una menopausia tardía (después de los 55 años) y una menstruación precoz (antes de los 12 años) aumentan ligeramente el riesgo de desarrollar un cáncer de mama. También se incrementa el riesgo en las mujeres sin hijos y en aquellas cuya primera gestación ha ocurrido con 35 o más años.

■ **Raza:** Las mujeres de raza blanca son más propensas a desarrollar un cáncer de mama que las negras, pero la mortalidad por cáncer de mama es mayor en las de raza negra porque son asistidas más tardíamente con cánceres más avanzados.



■ **Terapia hormonal:** La terapia con hormonas sexuales femeninas para tratar los síntomas de la **menopausia** produce más riesgos que beneficios, ya que incrementa ligeramente el riesgo de padecer un cáncer de mama, especialmente **cuando se combinan los estrógenos con la progestina**.



■ **Contraceptivos:** No hay pruebas concluyentes de que el uso de contraceptivos orales, como se ha asegurado en algunos estudios, aumente el riesgo de padecer cáncer de mama.



■ **Tabaco:** El tabaco aumenta significativamente el riesgo de desarrollar un cáncer de mama en mujeres con una historia familiar de cánceres de mama y ovario.



■ **Otras sustancias carcinogénicas:** Los hidrocarburos aromáticos policíclicos son sustancias químicas que se encuentran en el humo de los cigarrillos y en la carne roja a la plancha, demasiado quemada, que aumentan el riesgo de desarrollar un cáncer de mama.



■ **Alcoholismo:** Las mujeres que consumen diariamente alcohol en exceso pueden incrementar el riesgo de padecer cáncer de mama en un 20%.

■ **Lesiones precancerosas de la mama:** Estas lesiones son a menudo descubiertas cuando se realiza una biopsia (*extracción y examen, habitualmente al microscopio, de una muestra de tejido procedente de un paciente vivo, con el objetivo de conseguir un diagnóstico*) de tejido mamario por otra razón. En este grupo se incluyen la *hiperplasia atípica* de las células que tapizan los conductos (*hiperplasia ductal atípica*), la hiperplasia de las células que tapizan los ácinos o lobulillos (*hiperplasia lobular atípica*) y el *carcinoma lobular in situ*, que es un carcinoma no-invasivo, ya que las células neoplásicas permanecen dentro de los conductos o lobulillos y no se extienden a los tejidos vecinos.

■ **Lesiones benignas de la mama y cáncer:** Las relaciones entre la *enfermedad fibroquística de la mama* (como posible lesión pre-cancerosa) y el cáncer de mama son muy controvertidas, aunque la incidencia de cáncer de mama en pacientes previamente sometidas a biopsia por enfermedad fibroquística de la mama parece ser superior a la esperada.

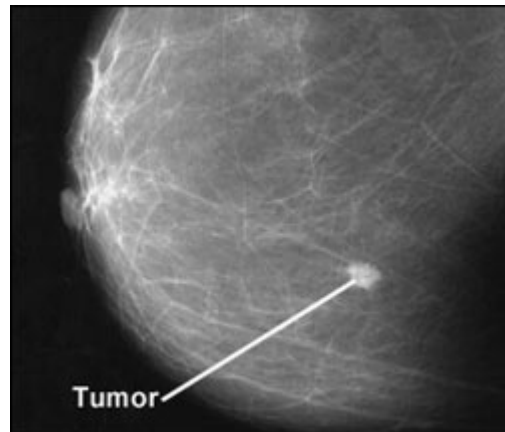
2. Factores que lo disminuyen

La **lactancia**, una **actividad física moderada o vigorosa** y el mantenimiento de un **peso corporal saludable** son factores que se asocian con un menor riesgo de padecer un cáncer de mama.



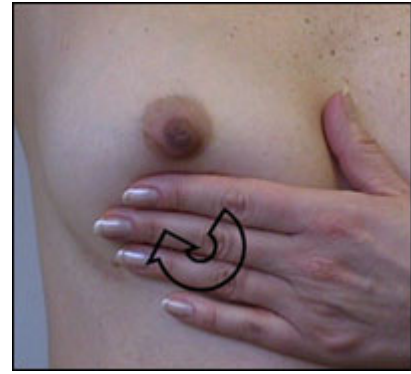
SIGNOS Y SÍNTOMAS

1) **Detección mamográfica precoz del cáncer de mama:** El signo más precoz de un cáncer de mama es, en la actualidad, un signo radiológico, es decir la presencia de una anomalía en una mamografía practicada en un screening sistemático de ambas mamas, antes de que la mujer haya experimentado molestia alguna, o bien que su médico, en una exploración física rutinaria, haya encontrado alguna anomalía en una mama. Esta detección mamográfica precoz salva vidas y permite aplicar opciones más conservadoras en el tratamiento.



2) **Detección de una tumoración en una exploración física:** Cuando el signo más precoz no es un signo radiológico en una mamografía, la investigación diagnóstica (cuyo problema es decidir si existe o no un cáncer de mama) se pone en marcha por el médico ante el hallazgo, en una palpación de la mama,

de un bulto o tumoración, realizada por la propia paciente de manera ocasional, o durante una autoexploración y confirmado por el médico, o detectado por éste durante un examen físico general.



3) Otros signos de cáncer de mama, menos

frecuentes que la tumoración (bulto en la mama) que corresponden a fases más avanzadas, son:

- Descarga líquida por el pezón, de aspecto claro o sanguinolento.
- Retracción del pezón, secundaria al crecimiento de una masa por debajo de la areola.
- Deformidad del contorno de la mama por retracción de la piel.
- Un eczema del pezón, producido por la progresión intraepitelial de un cáncer, desde los conductos *galactóforos* a la superficie del pezón (conocido como **enfermedad de Paget de la mama**).
- Enrojecimiento y edema de la piel de la mama, con el aspecto de la piel de una naranja (es el **carcinoma inflamatorio de la mama**).

4) Otras afecciones de mama que han de ser tenidas en cuenta en el diagnóstico diferencial con el cáncer de mama, ante la presencia de una tumoración a la palpación, son:

- **Alteraciones fibroquísticas de la mama:** La mama, muy sensible cuando se palpa, da la sensación al tacto de una textura granular o nodular, como una bolsa llena de perdigones. Estas alteraciones de la mama (que no son en realidad una enfermedad, como se ha venido denominando clásicamente), son muy frecuentes, afectando casi a la mitad de las mujeres, y ocurren en la edad fértil, por lo que suelen desaparecer con la menopausia.
- **Quistes:** Rellenos de líquido claro, se desarrollan entre los 35 y los 50 años, en el contexto de las *alteraciones fibroquísticas de la mama*: unos son de diámetro mínimo (microquistes) y otros pueden alcanzar el tamaño de un huevo (macroquistes). Pueden aumentar de tamaño o provocar dolor justamente en el

periodo premenstrual y desaparecer casi completamente al terminar la menstruación .

■ **Fibroadenomas:** Son tumores benignos, de consistencia sólida, superficie lisa, de contorno bien definido, que se mueven bajo la piel cuando son palpados y que no duelen. El diagnóstico se confirma con una biopsia.

■ **Infecciones:** Las infecciones mamarias (mastitis) son frecuentes sobre todo en las mujeres durante la lactancia o inmediatamente después de suspenderla. La mama aparece enrojecida, caliente y dolorosa en el área inflamada y la paciente presenta malestar general y fiebre.

■ **Traumatismos:** Un golpe sobre la mama puede provocar el desarrollo de un bulto o tumoración en la mama.

EXPLORACIÓN CLÍNICA

Tras la historia clínica, en la que el médico precisa la fecha de aparición del primer síntoma, casi siempre una **tumoración**, durante la exploración física el médico inspecciona primero y palpa después las mamas, en cada uno de sus cuatro cuadrantes y en la zona correspondiente a la areola y el pezón. Termina con la palpación de las axilas para comprobar si existen aumento de volumen de los ganglios axilares.

■ **Mamografía:** Es la técnica radiográfica apropiada para detectar tumores en la mama, incluso antes de que puedan palparse, por lo que se utiliza también como técnica para el screening periódico en las mujeres a partir de los 40 años de edad.

No obstante, un cierto porcentaje de cánceres de mama no son visibles en la exploración mamográfica (lo que se denomina un resultado falso-negativo); este porcentaje es más elevado en las mujeres alrededor de los 40 años de edad, en las que las mamas son de



consistencia más densa, lo que hace más difícil distinguir el tejido mamario normal del anormal. Por el contrario, otras veces la mamografía puede mostrar una imagen que induce a ser diagnosticada como un posible cáncer cuando en realidad éste no existe (resultado falso-positivo). Esta imagen falsamente positiva conduce a realizar biopsias innecesarias.

A pesar de estas insuficiencias, la *American Cancer Society* recomendó en el año 2003 la práctica de **una mamografía anual**, como método de screening, en las mujeres a partir de los 40 años. El *National Cancer Institute de los EEUU* recomendó en el año 2004 que las mujeres mayores de 50 años necesitaban mamografías en años alternos, mientras que entre los 40 y los 50 años la exploración mamográfica debería ser anual.

Otras técnicas diagnósticas: Si en la mamografía se detecta una tumoración en la mama, para precisar si se trata o no de un cáncer, se pueden utilizar otros procedimientos diagnósticos.

■ **Ecografía:** Es una técnica que utiliza ultrasonidos (*ultrasonografía*) y que permite comprobar si la tumoración es sólida o líquida (un quiste). Los quistes habitualmente no son cancerosos y pueden ser puncionados, aspirados y vaciados con una aguja.

■ **Biopsia:** Consiste en la extracción de una pequeña muestra de tejido para ser analizada en el laboratorio. Para obtener la muestra se pueden utilizar los siguientes procedimientos :

- **Biopsia por aspiración con aguja fina:** Es un método relativamente simple mediante el cual se extraen en la luz de la aguja células del tumor para análisis en el laboratorio.
- **Biopsia quirúrgica:** El cirujano extirpa la totalidad de la tumoración (*biopsia excisional*) o parte de ella (*biopsia incisional*) si el tumor es de mayor tamaño.

- **Determinación de receptores de estrógenos y de progesterona:** Si en la biopsia se confirma la presencia de células neoplásicas, la determinación de receptores para los estrógenos y para la progesterona es de interés, porque aclara si estas hormonas afectan al crecimiento del cáncer. Si las células malignas contienen receptores para estas hormonas, puede recomendarse un **tratamiento complementario con el fármaco tamoxifen** que bloquea el acoplamiento de los estrógenos con dichos receptores.



DETERMINACIÓN DE LA FASE O ESTADIO EVOLUTIVO DEL CÁNCER

Se determina el tamaño y la localización del cáncer y si se ha extendido o no, lo que ayuda a precisar cual es el tratamiento más apropiado para cada paciente. Los cánceres de mama se clasifican desde el estadio 0 al IV.

En el **estadio 0** los cánceres de mama se califican de **no-invasivos** o **in-situ**. Detectar y extirpar un cáncer de mama en este estadio ofrece las mayores probabilidades para su curación.

Del **estadio I al IV** los cánceres de mama son invasivos y, por lo tanto, con la capacidad de extenderse. Un cáncer en el estadio I es pequeño y bien localizado, con un elevado porcentaje de curación. Pero mientras más elevado es el estadio, menor es la probabilidad de curación.

En el **estadio IV** el cáncer se ha extendido más allá de la mama a otros órganos, como huesos, pulmones o hígado, en los que ha producido **metástasis** (*aparición de uno o más focos, secundarios a un tumor maligno primario, con o sin*

desaparición de éste, en regiones o áreas del cuerpo no contiguas del foco primitivo). Aunque puede no ser posible eliminar el cáncer en este estadio, su extensión puede ser controlada con radioterapia, quimioterapia o la combinación de ambos procedimientos.

PRUEBAS GENÉTICAS

Una simple prueba en una muestra de sangre puede identificar la existencia de **genes BRCA1 y BRCA2** defectuosos, debido a mutaciones, en aquellas mujeres que presentan por su historia familiar un riesgo elevado de padecer un cáncer de mama hereditario. No obstante, **la presencia de estos genes defectuosos no implica ineludiblemente que se desarrollará un cáncer de mama**. Cada caso debe ser valorado de manera individual.

TRATAMIENTO

Según sea el tipo histológico del cáncer de mama, su carácter invasivo o no-invasivo, su tamaño y su estadio evolutivo, el tratamiento más apropiado, que suele ser una combinación de opciones terapéuticas, se plantea ajustándose a las características de cada paciente. En principio, las **opciones terapéuticas disponibles** son las siguientes:

Cirugía

Hasta no hace mucho tiempo, la única opción quirúrgica en el tratamiento del cáncer de mama era su extirpación total y en un solo bloque, en el que se incluían los músculos de la pared torácica sobre los que asienta la mama así como los ganglios linfáticos de la axila: es la denominada **mastectomía** radical. En la actualidad, esta operación se realiza con poca frecuencia. Ahora la mayoría de las pacientes son candidatas para una cirugía más conservadora. Las **opciones quirúrgicas** disponibles son las siguientes :

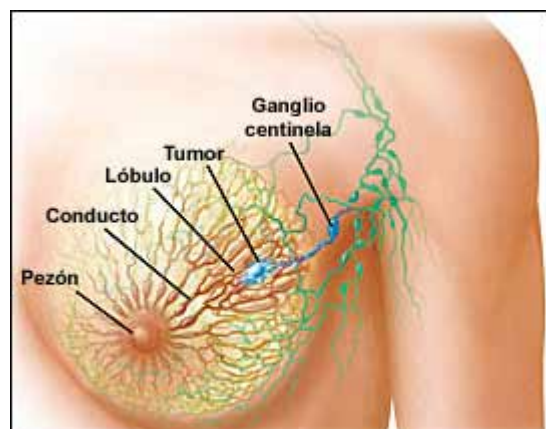
■ **Tumorectomía:** En esta operación el cirujano extirpa el tumor junto con un margen de tejido sano. A muchas mujeres con un cáncer de mama se les practica hoy, cuando se dan las condiciones apropiadas (tumor único, en una localización no demasiado profunda en la mama, sin contraindicación para la radioterapia), una *tumorectomía*, en lugar de una *mastectomía* (extirpación de la totalidad de la mama), a menudo complementada con **radioterapia**, con la finalidad de destruir las células malignas que hayan podido quedar en la mama, a pesar de la extirpación del tumor.

■ **Mastectomía simple:** Se extirpa todo el tejido mamario y una banda de piel de la mama junto con la areola y el pezón. Algunos ganglios linfáticos de la axila puede ser extirpados. Puede ser complementada con **radioterapia o quimioterapia**.

■ **Mastectomía radical modificada:** El cirujano extirpa la totalidad de la mama junto con los ganglios linfáticos de la axila, pero respeta los músculos de la pared torácica.



■ **Biopsia del ganglio centinela:** Hasta recientemente, los cirujanos extirpaban cuantos ganglios de la axila les era posible. Esta extirpación aumenta el riesgo de complicaciones post-operatorias tardías, como la hinchazón del brazo por estancamiento de la linfa (*linfedema*). Recientemente se ha propuesto y desarrollado la opción de extirpar los primeros ganglios linfáticos que pueden ser alcanzados por las células malignas que transitan conducidas por la linfa. Si este/estos ganglios centinelas son extirpados y se demuestran que no están invadidos, la probabilidad de



encontrar invasión cancerosa en los restantes ganglios es muy baja, por lo que éstos no necesitan ser extirpados, con la consiguiente disminución del riesgo de complicaciones, tales como el *linfedema* del brazo.

Radioterapia

Esta modalidad terapéutica utiliza radiación X de elevada energía para eliminar células cancerosas. Por lo general, la **radioterapia** forma parte del tratamiento estándar en una paciente en la que se ha extirpado un cáncer de mama no-invasivo o bien invasivo, con cirugía conservadora, es decir, mediante una tumorectomía. La radiación sobre la mama se inicia habitualmente de 3 a 4 semanas de la operación quirúrgica.

Los **efectos secundarios de la radioterapia** son locales (hinchazón y sensación de pesadez en la mama y leve quemadura de su piel) y generales (cansancio, inapetencia y disminución del número de leucocitos). La radiación sobre la axila puede provocar en algunas mujeres un **edema** con hinchazón del brazo correspondiente, por bloqueo del drenaje de la linfa (*linfedema*).

Quimioterapia

Cuando la **quimioterapia** se utiliza antes de la intervención quirúrgica, para reducir el tamaño del tumor, se califica de *quimioterapia neoadyuvante*; cuando se administra después de la extirpación del tumor para reducir las posibilidades de que se produzca una recidiva (*reaparición de una enfermedad después de transcurrido un tiempo de salud*) se denomina *quimioterapia adyuvante*.

Se utilizan **fármacos** que destruyen las células cancerosas (*medicamentos citotóxicos*), entre los que se incluyen la *ciclofosfamida*, el *5-fluoruracilo*, el *metotrexato*, la *adriamicina* y otros, habitualmente en diversas combinaciones y ciclos.



Hormonoterapia

En las mujeres que han sido diagnosticadas de cáncer de mama con células que contienen **receptores para los estrógenos o la progesterona**, que potencian el crecimiento de posibles metástasis del tumor maligno que ha sido extirpado, se administran medicamentos que se acoplan con dichos receptores, con lo que bloquean el acoplamiento de estrógenos o progesterona.

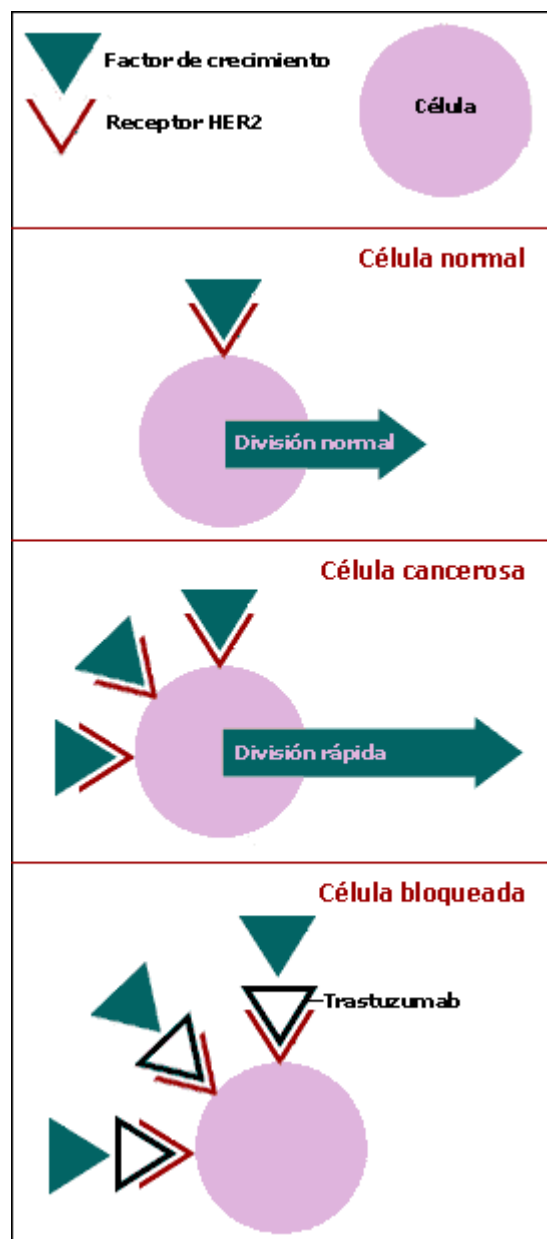
Medicamentos que reducen el efecto de los estrógenos sobre las células cancerosas por este mecanismo de bloqueo son:

- **Tamoxifen:** Es una hormona sintética con acción selectiva sobre los receptores de estrógenos. Se utiliza en el tratamiento de las mujeres con metástasis compuestas de células con receptores sensibles a los estrógenos.

- **Inhibidores de la aromatasa:** Estos fármacos (*anastrozol*, *letrozol* y *exemestano*) bloquean la conversión en estrógenos de una sustancia hormonal (la *androsnediona*) que se encuentra en la grasa, las glándulas suprarrenales y los ovarios.

- **Anticuerpo monoclonal contra la proteína del gen HER2:** En las mujeres con cánceres de mama con capacidad invasiva que son positivos respecto al gen HER2 que expresa la proteína HER2/neu, se utiliza el anticuerpo monoclonal (*anticuerpo*

producido artificialmente a partir de un clon celular y, en consecuencia,



construido con un único tipo de inmunoglobulina) **trastuzumab** (Herceptin) contra dicha proteína.

SUPERVIVENCIA

La **supervivencia a los 5 años** para los **cánceres de mama localizados** (que no se han extendido a los ganglios linfáticos o bien otras localizaciones fuera de la mama) ha aumentado del 80% en los años 50 al **98%** en la actualidad.

Si el **cáncer se ha extendido regionalmente**, la supervivencia a los 5 años es del **80%**, y en las mujeres **con metástasis** a distancia, la supervivencia es solo del **26%**.

La **supervivencia del cáncer de mama** después de haber sido diagnosticado va disminuyendo a partir de los 5 años: la supervivencia a los 10 años, combinada para todos los estadios evolutivos es del 77%, comparada con el 88% a los 5 años.