

BASES DE LA MEDICINA CLÍNICA

Unidad 10:
CIRUGÍA CABEZA, CUELLO Y MAMA

Tema 10.6:
CÁNCER DE MAMA

Profesor. Ángel Ortiz



Esta localización neoplásica es la más frecuente en la mujer de países desarrollados y en varios países occidentales y de América Latina. Su incidencia está aumentando en todo el mundo, probablemente por una combinación de factores (aumento de la expectativa de vida, mayor exposición a factores de riesgo y mayor acceso a mamografía).

En nuestro país no tenemos datos exactos de incidencia pero se estima que alrededor de 1:14 mujeres desarrollarán un cáncer de mama en algún momento de su vida. Desde el punto de vista de la mortalidad (cuya información tiende a ser más exacta que la incidencia) se ubica como la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres con una tasa que oscila en torno a las 13 X 100.000 mujeres.

Factores de riesgo

A nivel de poblaciones se ha logrado definir condiciones que aumentan la posibilidad de desarrollar la enfermedad en mayor o menor grado. Este conocimiento tiene su mayor utilidad en tanto puede permitir focalizar políticas públicas más costo-efectivas de prevención primaria o de diagnóstico precoz en los grupos de mayor riesgo.

Los factores de riesgo mayores ($RR > 3$) son los siguientes:

1. Género, con una relación mujer/hombre de 99:1
2. Edad, el riesgo aumenta en forma directamente proporcional con la edad (1:20000 a los 25 años o menos a 1:9 a los 85 años). Sin embargo la edad de mayor incidencia está entre los 40 y 50 años.
3. Herencia, el antecedente de cáncer de mama en parientes mujeres (abuela, madre, tía, hermana, hija) aumenta fuertemente la probabilidad de desarrollar la enfermedad. Este grupo da cuenta de alrededor de 1/3 de todos los cánceres de mama en mujeres. Un subtipo especial de este grupo lo constituye el cáncer hereditario (un 5% de todos los casos) asociados a la alteración de los genes supresores BRCA1 y BRCA2, otros raros síndromes se asocian a alteraciones de los genes p53 y PTEN que incluyen entre sus componentes clínicos la presencia de cáncer de mama.
4. Cáncer de mama tratado, especialmente si ocurrió antes de la menopausia. Este factor es uno de los elementos para considerar la obligación de mantener el seguimiento post tratamiento de por vida.
5. Biopsia mamaria previa con patrón proliferativo. Las hiperplasias lobulillares o ductales atípicas se consideran pre malignas, particularmente en su forma severa o florida. Este patrón asociado a

- antecedente de cáncer familiar eleva 11 veces el riesgo. El marcador histológico de mayor riesgo es el cáncer lobulillar in situ, cuya indolente historia natural lo pone solo en la categoría de marcador de riesgo (RR=13).
6. Paridad. Las nulíparas o las que tuvieron el primer embarazo pasados los 31 años tienen un RR > 3.
 7. En hombres son factores de riesgo el S. de Klinefelter, la ginecomastia y la historia familiar de cáncer mamario en varones.

Los factores menores se relacionan en su mayoría al tiempo de exposición a estrógenos por ejemplo: menarca precoz y menopausia tardía, lactancia exclusiva, anticonceptivos orales y terapia de reemplazo estrogénico.

También la obesidad y la dieta rica en grasas, el consumo de alcohol y la exposición a radiaciones ionizantes, antecedente de cáncer de colon y/u ovárico y la Diabetes Mellitus son factores documentados como condicionantes de un incremento en el riesgo.

Más recientemente se ha demostrado un exceso de incidencia en madres de niños con osteosarcoma y en usuarias de terapia hormonal de sustitución tiroidea.

Inversamente se ha reportado un menor riesgo en mujeres con ancestros asiáticos, primíparas menores de 18 años, mujeres con menopausia precoz sin TRH y mujeres ooforectomizadas antes de los 37 años.

Anatomía Patológica

Las características anatomo-patológicas son de interés porque se asocian al pronóstico (mayor o menor indiferenciación) y también porque determinan un comportamiento biológico determinado (tendencia a metastizar, bilateralidad, etc.).

El tipo más frecuente de carcinoma mamario es el ductal (> 70% en mujeres y prácticamente 100% en hombres), habitualmente unilateral. El habitual componente escirroso que le acompaña le otorga un aspecto típico a la mamografía y su forma invasora es la que presenta la semiología clásica (tumor duro, indoloro, con retracción del pezón o la piel que lo cubre, tendencia a la fijación, desproporción clínico/radiológica, etc.). Su forma no invasora (in situ) representa menos del 10% de todos los cánceres, pero son el 90% de los tumores no palpables demostrados por mamografía.

El carcinoma lobulillar representa alrededor del 9% de los carcinomas de mama, tiende a la bilateralidad (30%) y a la multifocalidad. Su expresión

clínica y mamográfica es más bien anodina. Excepto las variantes sólida y en anillo de sello, tiende en general a tener un mejor pronóstico que los ca ductales, tanto así que su presentación in situ se considere más bien un marcador de riesgo de cáncer invasor.

El cáncer medular presente en alrededor del 4% de los casos, tiene mejor pronóstico que el tipo ductal y se presenta como un tumor blando bien delimitado.

El tipo coloide o mucinoso no afecta a más del 3% de los casos y afecta preferentemente a mujeres añosas, tiene lenta progresión y su presentación habitual es una masa firme y lisa.

Más raros son los tipos epidermoide metaplasico y tubular.

Importante es destacar el cáncer inflamatorio cuya condición clínica (eritema, edema y calor cutáneo) se debe al compromiso embólico tumoral de los linfáticos dérmicos, puede afectar un sector o toda la mama y asociarse a tumor palpable o no. Se considera la variante más agresiva y de peor pronóstico, aceptándose que todos los casos se encuentran diseminados al momento del diagnóstico. Afortunadamente su incidencia es menor al 1%.

Imagen caso clínico

Otra variante anatomo-patologica asociada a una presentación clínica identitaria es el carcinoma de Paget, correspondiente a un ca ductal in situ o invasor de los conductos principales, con o sin tumor palpable, que se manifiesta por una alteración eczematoide del pezón y la areola, en el que la biopsia demuestra las células características (citoplasma claro, pas positivas).

Historia Natural

El cáncer de mama, como todos los carcinomas tiene origen epitelial, ya sea en los conductos o lobulillos de la mama. Su inicio dice relación con una perturbación genética de una o más células que llevará a una expresión proliferativa clonal. La progresión sería de hiperplasia atípica severa a carcinoma in situ y de allí a invasor. Su desarrollo dependerá del tipo histológico, de los grados de diferenciación celular y nuclear y de las condiciones del paciente (estado nutricional, competencia inmunitaria, etc.). El pronóstico cae dramáticamente en el momento que el tumor invade la membrana basal haciéndose invasor (situación que puede ser sub-clínica), a partir de ese momento a mayor tamaño tumoral más probabilidad de compromiso linfático regional y consecuentemente más riesgo de metástasis a distancia (oseas, pleuropulmonares, hígado, cerebro, ovario). Para el cáncer de

mama sigue siendo cierto que la presencia de metástasis a distancia es sinónimo de incurabilidad. Un tumor de 1 cm. (promedio del umbral de sensibilidad a la palpación) contiene 10 elevado a nueve células y ha experimentado 30 de las 40 duplicaciones compatibles con la vida del huésped, lo que a su vez requiere de unos 8 años de evolución promedio.

Prevención

Si aceptamos como válido aunque sea solo en términos operacionales este modelo, los esfuerzos deben centrarse en la interrupción de la historia natural ojala antes de la etapa invasora.

En cuanto a prevención primaria se ha establecido el uso de antagonistas competitivos del estrógeno (tamoxifeno-raloxifeno) en mujeres de alto riesgo.

También la adenectomía mamaria subcutánea es una medida profiláctica aceptada y de eficiencia probada, para mujeres con historia de cáncer familiar y biopsia con hiperplasia atípica severa o cáncer in situ, en este caso procede la rehabilitación cosmético-funcional con un implante protésico bajo el pectoral mayor.

El único método de prevención secundaria capaz de hacer diagnóstico de enfermedad subclínica (cáncer o tumor no palpable) es la mamografía. Se recomienda un examen "basal" a los 35 años y controles anuales según hallazgos y antecedentes. Los actuales equipos digitales tienen menos de un 10% de falsos negativos. En ausencia de tumor palpable una mamografía sospechosa de malignidad será cáncer en algo más de la mitad de los casos. En globo la mortalidad cae más de un tercio en los programas de seguimiento con mamografía o programas de screening.

Clínica

La situación más deseable de cara al pronóstico de la paciente es aquella en la que la mujer es asintomática (sin tumor palpable) y la sospecha se establece por una alteración mamográfica. Lamentablemente sólo en los países desarrollados esta situación tiene frecuencia significativa.

Resulta entonces que los motivos habituales de consulta en pacientes con cáncer de mama son: tumor palpable (clásicamente duro e indoloro con tendencia a la fijación y/o retracción de la piel o la pared torácica), retracción del pezón o del contorno mamario, descarga por el pezón (espontánea, independientemente de su aspecto), inflamación de la mama o de un sector de ella, úlcera, masa axilar, eczema del pezón y más raramente síntomas de una localización secundaria (dolor óseo, disnea o tos persistente, masa abdominal,

ictericia, ascitis, etc.). El dolor no es un síntoma habitual en el cáncer de mama y generalmente cuando está presente significa invasión de la pared torácica o enfermedad diseminada.

La historia clínica se iniciará con una adecuada descripción del motivo de consulta y con un interrogatorio dirigido a los antecedentes de riesgo. Continuará con el examen físico general y segmentario, que nos permitirá realizar una clasificación del estadio clínico según el sistema TNM.

Clasificación TNM

Este sistema de clasificación del cáncer de mama permite agrupar a los pacientes en cinco estadios o etapas según el progreso de la enfermedad, con fines pronósticos, terapéuticos (define un tipo de tratamiento según el estadio) y para comparar los resultados del tratamiento entre distintos centros o comparar distintos esquemas terapéuticos.

El sistema no considera el tipo de tumor ni la histología o el estado general del paciente situaciones que determinan el pronóstico en forma considerable.

Las categorías de análisis son el tamaño tumoral (T) el estado de los linfonodos axilares (N) y la existencia de metástasis a distancia (M)

Tumor primario (T)

Tx = tumor no evaluable

T0 = no hay evidencia de tumor

T1 = tumor igual o menor a 2 cm.

T2 = tumor mayor de 2 y menor a 5 cm.

T3 = tumor mayor de 5 cm.

T4 = tumor de cualquier tamaño con invasión de piel o fijación a pared torácica o con signos inflamatorios.

Linfonodos regionales (N)

Nx = linfonodos no evaluables

N0 = ausencia de adenopatías palpables

0

N1 = adenopatías axilares ipsilaterales móviles

1

N2 = adenopatías axilares ipsilaterales confluentes o fijas o adenopatías a nivel de la cadena mamaria interna

2

N3 = adenopatías infraclaviculares ipsilaterales con o sin compromiso axilar, adenopatías axilares y mamaria interna o

3

adenopatías supraclaviculares ipsilaterales.

Metástasis a distancia (M)

Mx = no evaluadas

M0 = no hay evidencia

M1 = presencia de metástasis a distancia

Estadios

0 = tumor in situ, sin compromiso linfonodal ni metástasis.

I = tumores menores de 2 cm, sin compromiso linfonodal ni metástasis.

II = tumores menores de 5 cm, con compromiso linfonodal hasta N2 sin metástasis.

III= tumores mayores de 5 cm con compromiso linfonodal hasta N2 o tumores T4 con compromiso linfonodal hasta N2, o cualquier tamaño tumoral acompañado de compromiso linfonodal N3, sin metástasis.

IV= presencia de metástasis a distancia en asociación a tumor de cualquier tamaño y/ cualquier tipo de compromiso linfonodal.

Estudio

Es importante insistir en que el diagnóstico de cáncer es histológico y que por tanto frente a una paciente sintomática todo examen que no sea una biopsia será más o menos orientador al diagnóstico pero no la reemplaza.

En pacientes con tumor palpable una citología por punción con aguja fina tiene como principales ventajas la facilidad de su realización, su bajo costo, no requerir equipos especiales y alcanzar sensibilidades sobre el 80%. Su rendimiento se potencia al ser guiada por ecografía. También la citología de toda descarga patológica por el pezón es considerada una primera e inmediata aproximación al estudio de esta alteración aunque su rendimiento es menor.

La mamografía actualmente digital permite con una sensibilidad de un 95% identificar lesiones sospechosas e informarnos acerca de la existencia de multicentricidad, multifocalidad o bilateralidad de un tumor. Los signos

característicos de cáncer son la presencia de una densidad asimétrica, distorsión de la arquitectura mamaria, microcalcificaciones sospechosas (numerosas, agrupadas, confluentes, polimorfas) o más francamente un nódulo irregular rodeado de edema, espiculado, con proyección hacia el pezón que deforma el contorno o cubierto por piel engrosada. Como un esfuerzo tendiente a minimizar la variabilidad de las observaciones el Colegio Americano de Radiología sistematizó el informe mamográfico bajo la sigla BI-RADS (breast imaging report and data system), esto permite agrupar las mamografías en 5 tipos con directa relación con el riesgo de cáncer.

BIRADS 0 = estudio incompleto

BIRADS 1 = normal

BIRADS 2 = alteración benigna

BIRADS 3 = probablemente benigna (1-2% cáncer)

BIRADS 4 = sospechosa (20-30% cáncer)

BIRADS 5 = sugiere cáncer (85-95% cáncer)

Ecografía

En general debe considerarse un examen complementario a la mamografía. Siendo más dinámica que esta puede utilizarse para guiar punciones o biopsias mejorando su rendimiento. En la mama también expresa su universal utilidad para distinguir quistes de lesiones sólidas. Tiene particularidad utilidad en mujeres jóvenes o en aquellas portadoras de mamas densas. Existen signos que orientan a cáncer asociados a los patrones vasculares (al interrogar el tejido con la señal doppler) y la pérdida de la elasticidad tisular a la compresión del transductor.

Resonancia Nuclear Magnética

Es el examen de imágenes con mayor sensibilidad para el diagnóstico de cáncer mamario, pero su especificidad es baja, lo cual unido a su alto costo y difícil acceso lo hacen un examen con limitadas indicaciones. Entre estas mencionaremos, el análisis y diagnóstico diferencial de cicatrices de cirugía mamaria previa (mamoplastia reductiva x ej), mamas que cohabitan con implantes de silicona con fines cosméticos, interpretación de imágenes sospechosas en mamas con cáncer tratado y mujeres con metástasis axilares de ca de mama sin tumor clínico ni mamográfico.

Biopsia mamaria

En todo paciente con tumor palpable el método de elección para hacer diagnóstico de certeza es la biopsia percutánea con aguja gruesa (Core), idealmente guiada por ecografía. Se utiliza una aguja G 14 con la que se busca obtener unos 5 cilindros de tejido representativo.

En pacientes con tumor no palpable diagnosticado por mamografía la posibilidad de biopsia está limitada a dos posibilidades:

- biopsia estereotaxica, realizada en un equipo que combina un mamografo digital con un sistema de navegación tridimensional lo cual permite a través de una aguja G 11 tomar muestras representativas de la lesión o su remoción completa. Es muy poco accesible y de alto costo. Localmente su única complicación es el hematoma post biopsia.
- biopsia radio-quirúrgica, requiere de 3 tiempos. Inicialmente una marcación de la zona sospechosa bajo mamografía insertando un dispositivo metálico percutáneo cuyo extremo señala la lesión. Un segundo tiempo en pabellón bajo anestesia, se procede a la resección del tejido así marcado, culminando con la certificación bajo mamografía que efectivamente el tejido resecado corresponde al sospechoso. Este procedimiento es más engorroso y ocupa un pabellón.

Etapificación

Establecido el diagnóstico el estadio clínico se completa con la determinación de la existencia de metástasis a distancia. Para lesiones in situ o estadios I y II no se recomienda la búsqueda rutinaria.

Para pacientes clínicamente en estadio III se recomienda, Rx o TAC de tórax, ecografía abdominal y cintigrama óseo

Tratamiento

El tratamiento se define caso a caso a través de la presentación de los casos a un comité oncológico multidisciplinario integrado idealmente por especialistas en oncología médica y quirúrgica, radioterapeutas, anatomopatólogos y radiólogos. El tratamiento es multimodal porque combina terapias loco-regionales (cirugía y radioterapia) con terapias sistémicas (quimio y hormono-terapia).

Cirugía: es el tratamiento más antiguo, siempre se asocia a algún grado de perturbación cosmética, pero a diferencia de la radio y quimioterapia no tiene acción cancerígena ni daña órganos o tejidos sanos.

El objetivo de la cirugía es obtener control oncológico loco-regional con el mejor resultado cosmético posible y por lo tanto si no hay contra indicación se preferirá una mastectomía parcial (resección del tumor rodeado de tejido sano confirmado por biopsia rápida intra óp. y la aponeurosis del pectoral mayor bajo el y/o la piel que lo cubre) asociada al tratamiento de la axila por una incisión separada. La mama se repara con una plastia del tejido remanente para preservar su forma.

En los casos que la relación de volumen entre el tumor y la mama sea desfavorable o en presencia de enfermedad multifocal o compromiso intraductal extenso o contraindicación de radioterapia se recurrirá a una mastectomía radical modificada, resecaando toda la glándula mamaria con la piel que la cubre en continuidad con la aponeurosis del pectoral mayor y la disección axilar baja y media. Esta técnica se puede asociar a una reconstrucción inmediata de la mama.

La mastectomía radical clásica, que incluye el músculo pectoral mayor y el vértice de la axila solo se reserva para sarcomas de mama avanzados localmente.

Radioterapia: al igual que la cirugía sólo actúa a nivel loco-regional, dentro de los confines del campo delineado por el especialista que incluye la mama, la cadena mamaria interna (que no es accesible a la cirugía) la axila y la zona supraclavicular. Se asocia a neumonitis actínica y al riesgo de sarcoma tardío en la zona irradiada. Su principal beneficio es que permitió hacer con seguridad oncológica (sin aumentar los fracasos) cirugía más conservadora con mucho mejor resultado estético.

Quimioterapia: básicamente su indicación está focalizada en 3 tipos de pacientes; las pacientes en estadio IV es decir con metástasis a distancia en las cuales el objetivo es mejorar la sobrevida, otro grupo son aquellas con lesiones localmente avanzadas en estadio III que pueden recibir quimioterapia antes de la cirugía para reducir un tumor de gran tamaño y ponerlo al alcance de la cirugía conservadora o simplemente para hacerlo resecaable. El tercer grupo de pacientes corresponde a aquellas que fueron tratadas quirúrgicamente y los hallazgos anatomopatológicos dan cuenta de un riesgo alto de recidiva o metástasis durante el seguimiento (mujeres con compromiso ganglionar axilar, mujeres con tumores mayores de 2 cm. con tumores de alto grado histológico, menores de 35 años y receptores hormonales negativos).

Hormonoterapia: en mujeres pre menopáusicas de alto riesgo se debe considerar la ooforectomía (quirúrgica o actínica). En mujeres post menopáusicas el tratamiento de elección es usar un anti-estrógeno (tamoxifeno-raloxifeno) y como segunda elección o secuencial un inhibidor de la aromatasas.

Un tratamiento no estandarizado pero consistentemente útil es la psicoterapia de apoyo intra y post tratamiento médico. La evidencia acumulada demuestra mejor sobrevida en mujeres con este tipo de apoyo en relación a las que no lo reciben.

Factores pronósticos

Existen determinantes que condicionan las posibilidades de falla local o de sobrevida ubicados a diferentes niveles desde el clínico al molecular.

En tumores invasores el tamaño tumoral es el más evidente determinante del pronóstico, para tumores menores de 1 cm. se espera una sobrevida de 80% a 10 años versus un 45% a 5 años para tumores de 5 cm. o más.

Compromiso linfonodal: se espera una sobrevida de 80% a 5 años en pacientes sin compromiso versus 30% en las que tienen más de 3 linfonodos axilares comprometidos.

El grado histológico que mide la diferenciación de las células tumorales, determina 3 grados de diferenciación siendo el grado 3 de más mal pronóstico.

El grado nuclear considera elementos como el pleomorfismo, la estructura cromática y las mitosis, siendo el grado 1 de peor pronóstico.

A nivel molecular la presencia de receptores estrogénicos en las células tumorales orienta a menor indiferenciación y mejor pronóstico más aún si se acompaña de receptores para progesterona. Además condiciona la posibilidad terapéutica en cuanto al uso de anti-estrógenos. La presencia del oncogen HER-2/neu se asocia a tumores con mayor grado histológico y peor pronóstico. También la mutación del gen supresor p53 condiciona alto grado histológico y tumores de peor pronóstico.

En los últimos años se ha identificado un subgrupo de pacientes constituido por las que presentan ausencia de receptores para estrógeno y progesterona así como oncogen HER-2/neu, ha sido denominado “triple negativo”.

Pronostico sobrevida a 5 años post tratamiento

Estadio 0 más de 90%

Estadio I alrededor de 80%

Estadio II alrededor de 60%

Estadio III entre 35 y 50 %

Estadio IV menos de 5%

Control y seguimiento

El cáncer debe ser considerado una enfermedad crónica y como tal requiere seguimiento de por vida. Siempre existe el riesgo de recidiva local o regional del cáncer tratado la cual será más factible de rescate tanto más precozmente se detecte. Además debe tenerse presente la posibilidad de una segunda neoplasia asincrónica en la mama no tratada. El examen más importante en el seguimiento es la mamografía.

CASO CLÍNICO (CONSULTA ATENCIÓN PRIMARIA)

Mujer de 55 años, post menopáusica, G3 P3 A0, lactancia 21 meses, sin antecedente de uso de anticonceptivos hormonales ni terapia de sustitución, sin antecedentes de cáncer de mama en la familia materna, sin antecedentes de patologías medicas ni quirúrgicas excepto colecistectomía.

Motivo de consulta, nódulo mama derecho indoloro, 3 meses de evolución.

Examen físico: paciente en buenas condiciones generales, eutrófica, examen general normal. A nivel del cuadrante supero-externo de la mama derecha se palpa nódulo firme, indoloro, cubierto por piel sana, móvil, de 2,5 cm. Sin descarga por el pezón. Sin deformidad ni asimetría mamaria. Axila sin linfonodos palpables. Hueco supraclavicular normal.

Su conducta seria:

- a. Alta, porque no tiene factores de riesgo.
- b. Pedir ecografía.
- c. Indicar aine y control en 3 meses.
- d. Realizar punción con aguja fina y solicitar mamografía.**
- e. Resecar con anestesia local.

Respuesta

La primera posibilidad es que se trate de un cáncer de mama. La ausencia de factores de riesgo en ningún caso descarta cáncer. Una punción permitiría descartar la improbable presencia de una lesión quística, afirmar la existencia de tumor y obtener una citología, mientras se tramita la mamografía que es inexcusable. En suma la mejor opción de las planteadas es d.

BIBLIOGRAFIA

- Rosen. Patología mamaria.
- Lombardia. Guía práctica de patología mamaria
- Rubin. Oncología clínica
- De Vita. Principios y práctica de oncología
- Casciato. Manual de oncología clínica
- <http://www.cancer.gov/espa%C3%B1ol>